

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991315 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.01

(51) Int. Cl. C07H 21/00 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
A61K 31/7084 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДЫ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ STING
(СТИМУЛЯТОР ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА)

(31) 2016-234553; 2017-107216; 62/589,300

(32) 2016.12.01; 2017.05.30; 2017.11.21

(33) JP; JP; US

(86) PCT/IB2017/057588

(87) WO 2018/100558 2018.06.07

(88) 2018.07.19

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

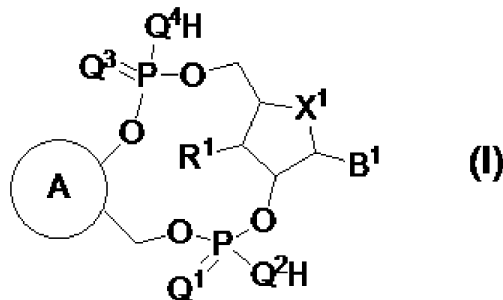
(72) Изобретатель:

Йосикава Масато, Сайтох Морихиса,
Каго Таисуке, Йоситома Яйои, Секи
Томохиро, Накагава Ясуо, Томинари
Юсуке, Сето Масаки, Сасаки Юсуке,
Оканива Масанори, Ода Цунео, Сибуя
Акито, Хидака Косуке, Сиокава
Дзенну, Мурата Сюмпей, Окабе
Ацугоси, Накада Есихиса, Мотизуки
Митийо (JP), Фриз Брайан Скотт
(US), Таваранси Тансуке, Вада
Ясуфуми (JP), Гринспэн Пол Д. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном описании предложено соединение, обладающее агонистической активностью STING, которое, как можно ожидать, будет пригодным в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний, связанных со STING. Данное изобретение относится к соединению, представленному формулой (I)



где каждый символ является таким, как определено в описании, или его солью.

A1

201991315

201991315

A1

**ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДЫ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ STING (СТИМУЛЯТОР
ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА)**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном описании предложен циклический динуклеотид, имеющий агонистическую активность STING (гены, стимулированные интерфероном), который может быть пригоден в качестве агента для профилактики или лечения рака и других заболеваний.

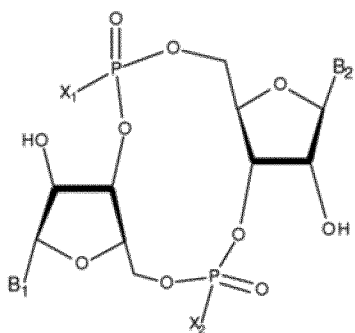
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

STING представляет собой рецептор, распознающий нуклеиновую кислоту, отличную от TLR (толл-подобный рецептор). Примеры распознаваемого природного лиганда включают в себя циклические динуклеотиды (CDN), полученные из бактерий/простейших, 2',3'-цГАМФ, синтезированные вышестоящим cGAS (циклическая ГМФ-АМФ синтаза), и т.п. (*Trends in Immunology* 35:88-93 (2014)). Сообщается, что 2',3'-цГАМФ, который является одним из природных лигандов, разлагается с помощью ENPP1 (эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза), которая является одной из пирофосфатаз/фосфодиэстераз, и что другие CDN разлагаются фосфодиэстеразой (*Nat Chem Biol* 10:1043-1048 (2014); *Cell Res* 25:539-550 (2015); *Biochemistry* 55:837-849 (2016)). STING активируется данными природными лигандами, и индуцирует фосфорилирование TBK1 (TANK-связывающей киназы 1) в нисходящем направлении по ходу транскрипции, и активирует сигнал IRF3 (регуляторный фактор интерферона 3) и сигнал NFκB в дальнейшем нисходящем направлении, и, таким образом, индуцирован ответ типа интерферона I (IFN) ответ (*Trends in Immunology* 35:88-93 (2014)). Важность сигнала STING при раке указывается с помощью теста с использованием нокаутированной мыши. Сообщается, что у мышей с аллотрансплантатом опухоли, при использовании нокаутированных мышей для STING и его нижестоящего сигнала, IRF3, раковые клетки растут путем подавления раковой иммунной системы по сравнению с мышами дикого типа. (*Immunity* 41: 830-842 (2014)). Кроме того, также сообщается, что рост раковых клеток у мышей с аллогенным трансплантатом опухоли подавляется лучевой

терапией, но у нокаутированных мышей для STING и IFNAR1 (интерферон (альфа и бета) рецептор 1, рецептор IFN типа I, продуцируемый нисходящим сигналом), эффект от лучевой терапии уменьшается (*Immunity* 41:843–852 (2014)). По этим причинам считается, что STING играет важную роль в подавлении роста раковых клеток, а активация иммунного сигнала, который индуцируется активацией STING, приводит к противораковой активности. Следовательно, агонист STING может быть использован в качестве противоопухолевого средства, нацеленного на иммунитет против рака. Кроме того, считается, что активация STING играет важную роль в иммунном действии вакцины, поскольку активация активировывает естественный иммунитет (*The Adv Vaccines* 1:131–143 (2013)). Следовательно, агонист STING может использоваться в качестве адъюванта для различных вакцин.

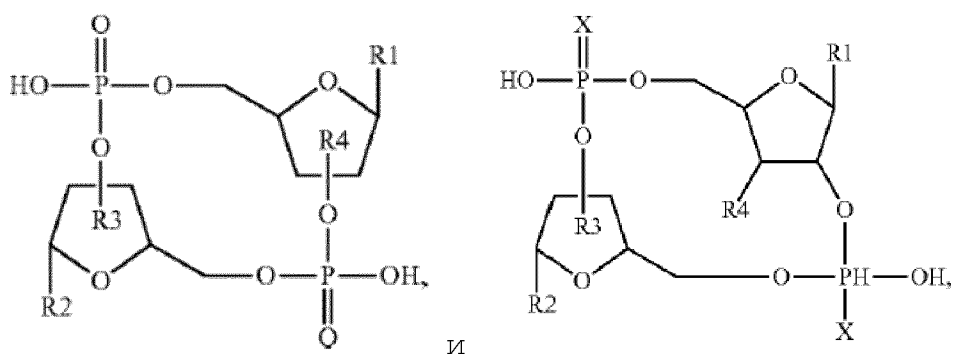
Известны следующие циклические нуклеотиды.

В патентном документе 1 (WO 2014/093936) описано соединение, представленное следующей формулой:



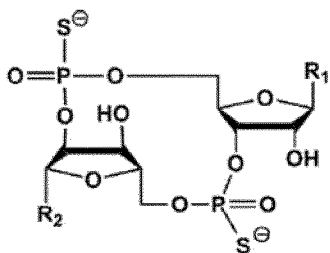
причем каждый символ является таким, как определено в патенте 1, который в соответствии с патентным документом 1 является STING-зависимым активатором TBK1, и пригоден для лечения рака (особенно солидного рака) и тому подобного, и также пригоден в качестве адъюванта.

В патентном документе 2 (WO 2014/189805) описано соединение, представленное следующей формулой:



причем каждый символ является таким, как определено в патентном документе 2, который согласно патентному документу 2 является иммуностимулятором через STING, и пригоден для лечения рака и тому подобного.

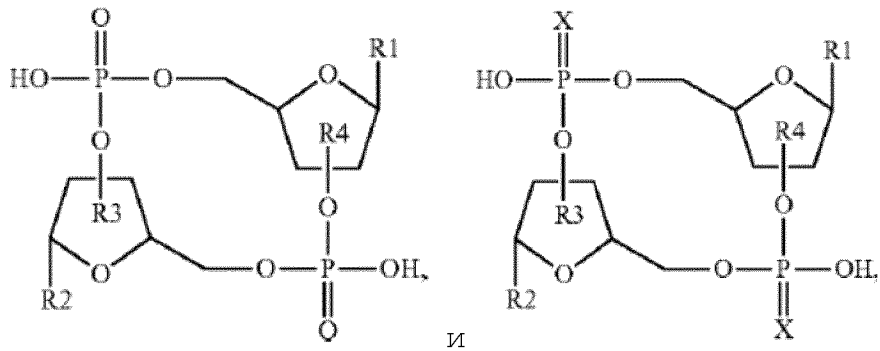
В патентном документе 3 (WO 2015/077354) и непатентном документе 8 (Cell reports 11, 1018-1030 (2015)) описано соединение, представленное следующей формулой:



причем каждый символ является таким, как определено в патентном документе 3, который согласно патентному документу 3 является агонистом STING, и пригоден для лечения рака и тому подобного.

В патентном документе 4 (WO 2013/185052) и непатентном документе 9 (Sci. Transl. Med. 283, 283ra52 (2015)) описано ц-ди-АМФ, ц-ди-ГМФ, ц-ди-ИМФ, ц-АМФ-ГМФ, ц-АМФ-ИМФ и ц-ГМФ-ИМФ, которые согласно патентному документу 4 являются STING-зависимыми активаторами TBK1.

В патентном документе 5 (WO 2014/189806) описано соединение, представленное следующей формулой:

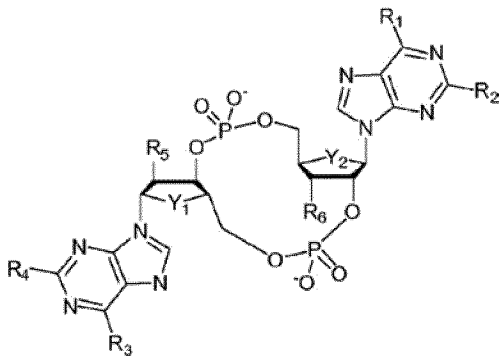


и

где каждый символ такой, как определено в патентном документе 5,

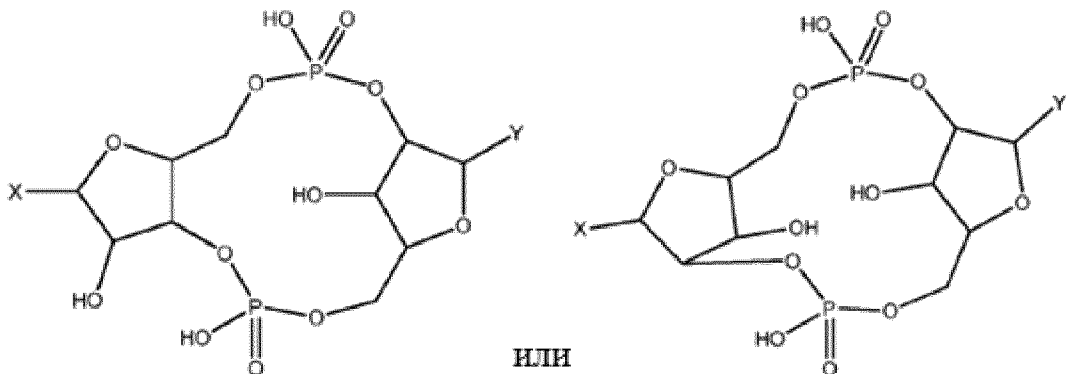
который в соответствии с патентным документом 5 ингибирует STING-зависимую трансдукцию сигнала, и пригоден для лечения аутоиммунного заболевания и т.п.

В патентном документе 6 (WO 2015/185565) описано соединение, представленное следующей формулой:



где каждый символ является таким, как определено в патентном документе 6, который согласно патентному документу 6 является модулятором STING и пригоден для лечения воспаления, аллергического аутоиммунного заболевания, рака и т.п., а также пригоден в качестве адъюванта вакцины.

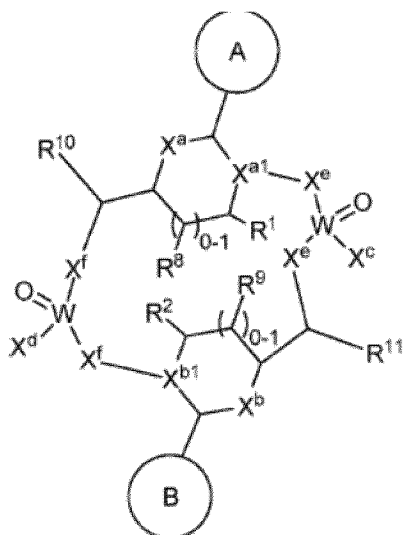
В патентном документе 7 (WO 2014/179760) описано соединение, представленное следующей формулой:



ИЛИ

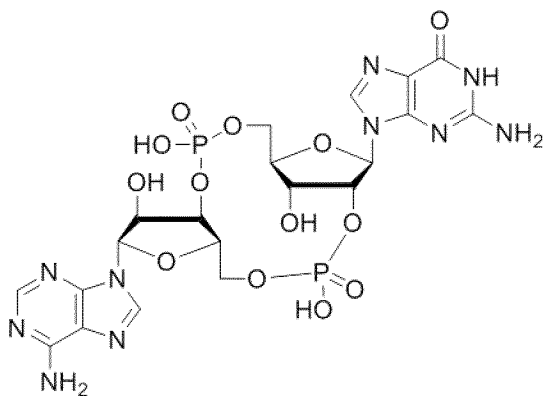
где каждый символ такой, как определено в патентном документе 7, который в соответствии с патентным документом 7 может увеличивать выработку интерферона типа I и пригоден для лечения рака, аутоиммунного заболевания, аллергической реакции и т.п., а также пригоден в качестве адъюванта.

В патентном документе 8 (WO 2014/179335) и непатентном документе 10 (Mol. Cell 154, 748–762 (2013)) описано соединение, представленное следующей формулой:



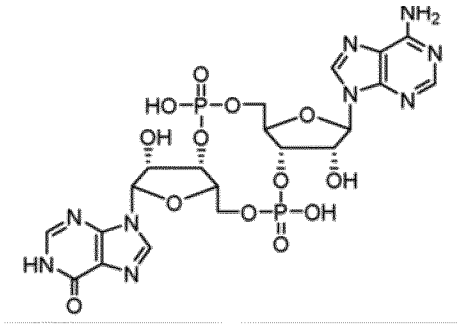
причем каждый символ такой, как определено в патентном документе 8, которое в соответствии с патентным документом 8 может увеличивать выработку интерферона типа I и пригоден для лечения заболеваний, характеризующихся воспалением, аутоиммунным заболеванием, синдромом Шегрена и т.п.

В патентном документе 9 (WO 2015/017652) описано соединение, представленное следующей формулой:



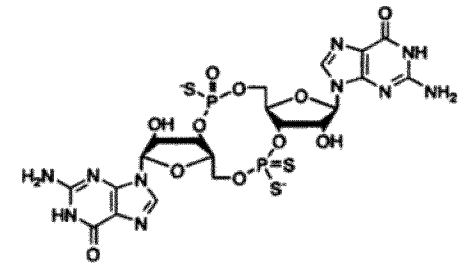
которое в соответствии с патентным документом 9 является модулятором STING, пригоден для лечения рака, аутоиммунного заболевания и т.п., а также пригоден в качестве вакцины.

В патентном документе 10 (WO 2016/096577) описано соединение, представленное следующей формулой:



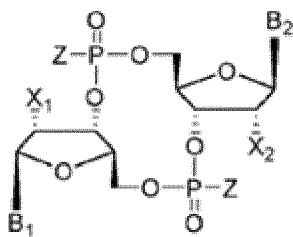
которое в соответствии с патентным документом 10 является агонистом STING, и пригодно для лечения рака (особенно солидного рака поджелудочной железы) и т. п.

В патентном документе 11 (WO 2011/003025) описано соединение, представленное следующей формулой:



которое в соответствии с патентным документом 11 является агонистом STING.

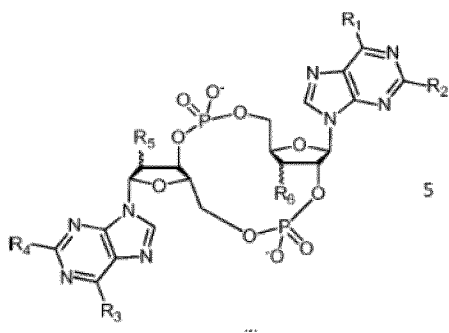
В патентном документе 12 (WO 2016/096174) описано соединение, представленное следующей формулой:



Формула (I)

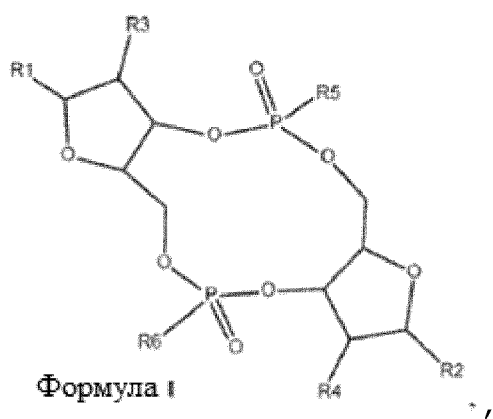
которое в соответствии с патентным документом 12 является агонистом STING.

В патентном документе 13 (WO 2016/120305) описано соединение, представленное следующей формулой:



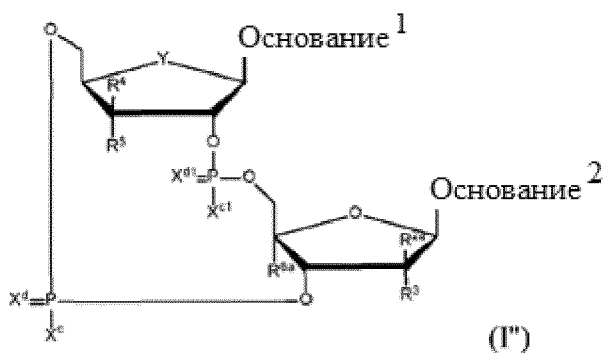
которое в соответствии с патентным документом 13 является агонистом STING.

В патентном документе 14 (WO 2016/145102) описано соединение, представленное следующей формулой:



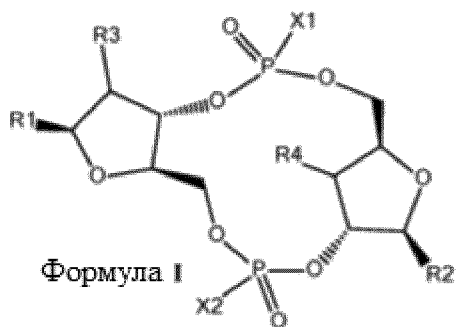
причем каждый символ является таким, как определено в патентном документе 14, которое в соответствии с патентным документом 14 является агонистом STING,

В патентном документе 15 (WO 2017/027646) описано соединение, представленное следующей формулой:



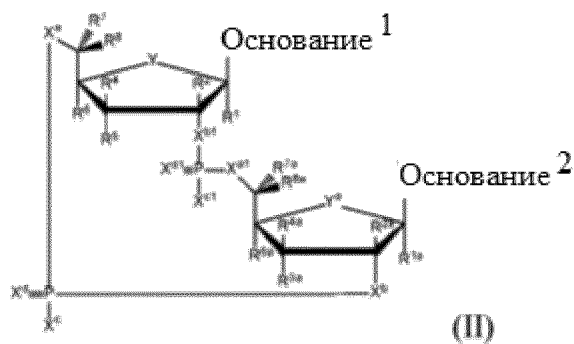
причем каждый символ является таким, как определено в патентном документе 15, которое в соответствии с патентным документом 15 является агонистом STING,

В патентном документе 16 (WO 2017/075477) описано соединение, представленное следующей формулой:



причем каждый символ является таким, как определено в патентном документе 16, которое в соответствии с патентным документом 16 является агонистом STING,

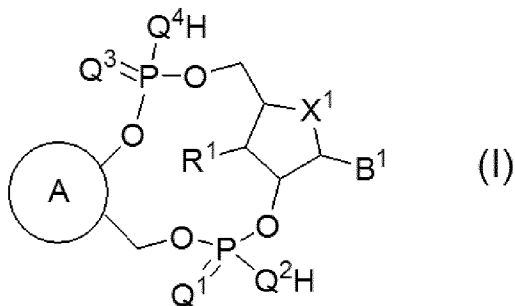
В патентном документе 17 (WO 2017/027645) описано соединение, представленное следующей формулой:



причем каждый символ является таким, как определено в патентном документе 17, которое в соответствии с патентным документом 17 является агонистом STING,

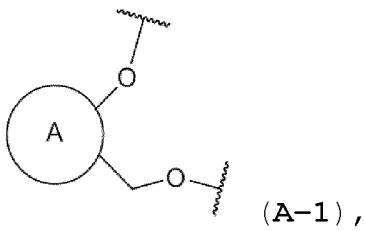
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в данном описании предложено соединение, представленное формулой (I):

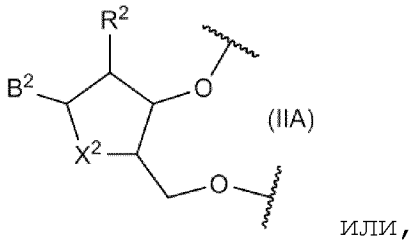


где:

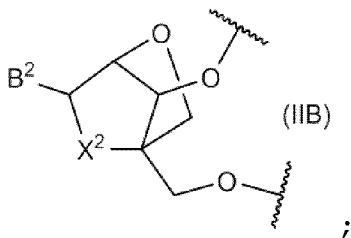
подструктура, представленная формулой (A-1):



представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA):

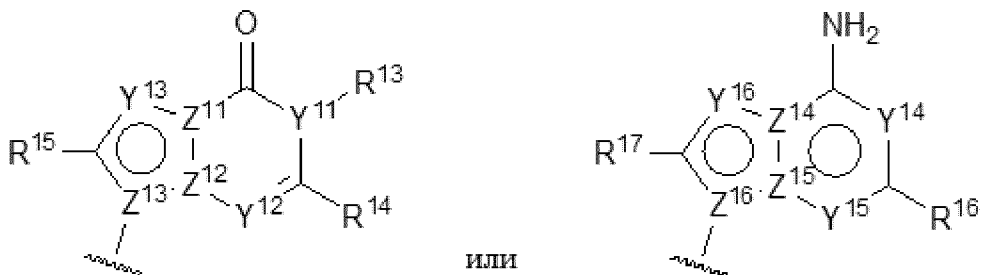


подструктуру, представленную формулой (IIB):



R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена;

B^1 представляет собой группу, представленную



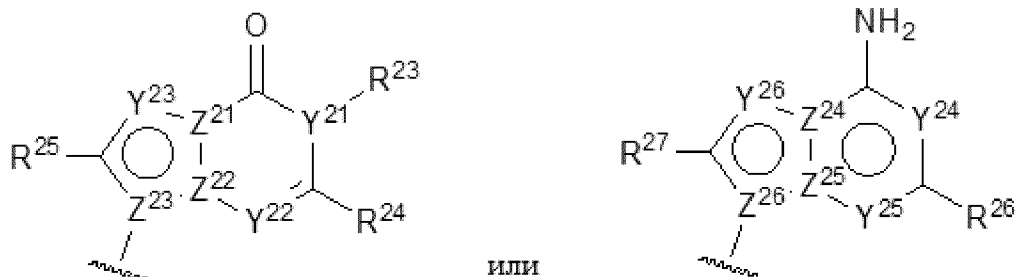
R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a} ;

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель;

B^2 представляет собой группу, представленную



;

R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель;

при условии, что

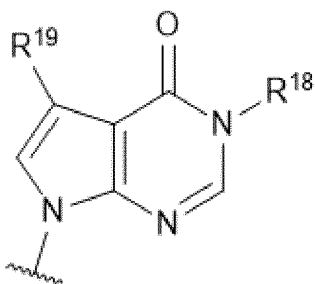
i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой $C^{R^{1a}}$,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой $C^{R^{2a}}$ или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C; X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы, или его соль (далее иногда упоминается как соединение (I)).

В другом аспекте, в данном описании предложено соединение, представленное формулой (I), где по меньшей мере один из B^1 и B^2 представляет собой



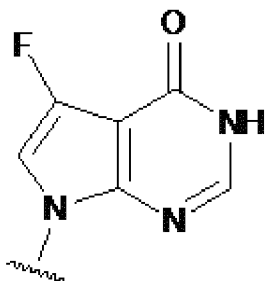
R^{18} представляет собой водород или C1-6 алкил; и

R^{19} представляет собой атом галогена или его соль.

В другом аспекте, X^1 и X^2 представляют собой O.

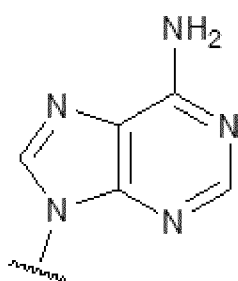
В другом аспекте, в данном описании предложено соединение, представленное формулой (I), где

B^1 представляет собой

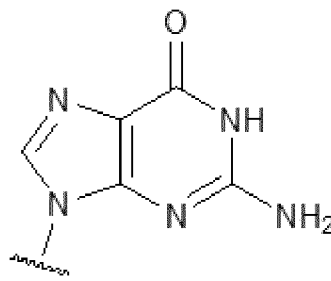


; и

B^2 представляет собой



ИЛИ



или его соль. В другом аспекте, X^1 и X^2 представляют собой O.

В другом аспекте, в данном описании предложен 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-

1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или его соль.

В другом аспекте, в данном описании предложен 7-((2R, 5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-

1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или его соль.

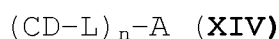
В другом аспекте, в данном описании предложен 2-амино-9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R)-14-(4-аминопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или его соль.

В другом аспекте, в данном описании предложен 7-((2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофууро [3,2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он или его соль.

В другом аспекте, в данном описании предложено соединение формулы (XIV):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

CD представляет собой группу, представленную любой из Формул (XX) – (XXIX), см. ниже;

L представляет собой линкер;

A представляет собой антитело, фрагмент антитела или антигенсвязывающий фрагмент;

n равен 1-10.

В другом аспекте в данном описании предложено соединение формулы (XIV) или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой антитело.

В другом аспекте в данном описании предложено соединение формулы (XIV) или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой антигенсвязывающий фрагмент.

В другом аспекте в данном описании предложено лекарственное средство, содержащее соединение или соль формулы (I). В другом варианте реализации изобретения лекарственное средство является агонистом STING. В другом варианте реализации изобретения лекарственное средство представляет собой средство для профилактики или лечения рака.

В другом аспекте в данном описании предложен способ активации STING у млекопитающего, который включает в себя введение млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или его соли.

В другом аспекте в данном описании предложен способ профилактики или лечения рака у млекопитающего, который включает

в себя введение млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или его соли.

В другом аспекте, в данном описании предложено соединение формулы (I) или его соль, для применения в профилактике или лечении рака.

В другом аспекте в данном описании предложено применение соединения формулы (I) или его соли для производства агента для профилактики или лечения рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 представляет собой линейный график, иллюстрирующий высвобождение полезной нагрузки 1 из ADC1.

Фиг. 2 представляет собой линейный график, иллюстрирующий высвобождение полезной нагрузки 1 из ADC2.

Фиг. 3 представляет собой линейный график, иллюстрирующий высвобождение полезной нагрузки 2 из ADC3.

Фиг,4 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую, что клетки HEK293, которые экспрессируют мишени поверхностного рецептора для ADC1, демонстрируют ожидаемое увеличение маркера фосфо-IRF3 (pIRF3) пути STING при обработке ADC1.

Фиг,5 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую, что клетки HEK293, которые экспрессируют мишени поверхностного рецептора для ADC2, демонстрируют ожидаемое увеличение маркера фосфо-IRF3 (pIRF3) пути STING при обработке ADC2.

Фиг,6 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую, что клетки HEK293, которые экспрессируют мишени поверхностного рецептора для ADC3, демонстрируют ожидаемое увеличение маркера фосфо-IRF3 (pIRF3) пути STING при обработке ADC3.

Фиг,7 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую вестерн-блоттинг активации нижестоящего сигнального пути (TBK1 и IRF3) для соединения Примера 14.

Фиг. 8 представляет собой линейный график, иллюстрирующий противоопухолевую активность соединения из Примера 3а на модели карциномы толстой кишки СТ-26 сингенных мышей.

Фиг. 9 представляет собой линейный график, иллюстрирующий противоопухолевую активность соединения из Примера 14 на модели карциномы толстой кишки СТ-26 сингенных мышей.

Фиг. 10 представляет собой линейный график, иллюстрирующий противоопухолевую активность соединения из Примера 3а на модели карциномы толстой кишки V16F10 сингенных мышей.

Фиг. 11 представляет собой линейный график, иллюстрирующий противоопухолевую активность соединения из Примера 14 на модели карциномы толстой кишки V16F10 сингенных мышей.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное описание подробно поясняется ниже.

Определение каждого заместителя, используемого в данном описании, подробно описано ниже. Если не указано иное, каждый заместитель имеет следующее определение.

В данном описании, примеры "атома галогена" включают фтор, хлор, бром и иод.

В данном описании, примеры " C_{1-6} алкильной группы" включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы" включают C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно, от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, триформетил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В данном описании, примеры " C_{2-6} алкенильной группы" включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В данном описании, примеры " C_{2-6} алкинильной группы" включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-

гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В данном описании, примеры "C₃₋₁₀ циклоалкильной группы" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2,2,1]гептил, бицикло[2,2,2]октил, бицикло[3,2,1]октил и адамантил.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированная C₃₋₁₀ циклоалкильная группа" включают C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно, от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В данном описании, примеры "C₃₋₁₀ циклоалкенильной группы» включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В данном описании, примеры "C₆₋₁₄ арильной группы" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В данном описании, примеры "C₇₋₁₆ арилкильной группы" включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

В данном описании, примеры "C₁₋₆ алкокси группы" включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C₁₋₆ алкоксигруппы" включают C₁₋₆ алкоксигруппу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно, от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В данном описании, примеры "C₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппы" включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В данном описании, примеры "C₁₋₆ алкилтиогруппы" включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкилтиогруппы» включают C_{1-6} алкилтиогруппу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно, от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

В данном описании, примеры " C_{1-6} алкил-карбонильной группы» включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкил-карбонильной группы" включают C_{1-6} алкил-карбонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно, от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В данном описании, примеры " C_{1-6} алкокси-карбонильной группы» включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

В данном описании, примеры " C_{6-14} арил-карбонильной группы" включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В данном описании, примеры " C_{7-16} аралкил-карбонильной группы" включают фенилацетил и фенилпропионил.

В данном описании, примеры "5- 14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы" включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фууроил.

В данном описании, примеры "3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы» включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

В данном описании, примеры "моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильной группы" включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В данном описании, примеры «моно- или ди- C_{7-16} -арилкил-карбамоильной группы» включают бензилкарбамоил и фенетилкарбамоил.

В данном описании, примеры " C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонильной группы" включают C_{1-6} алкилсульфонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно, от 1 до 5, атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В данном описании, примеры " C_{6-14} арилсульфонильной группы" включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

В данном описании, примеры «заместитель» включает атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В данном описании, примеры «углеводородной группы» (включая «углеводородную группу» из «необязательно замещенной углеводородной группы») включают C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{2-6} алкинильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{3-10} циклоалкенильную группу, C_{6-14} арильную группу и C_{7-16} аралкильную группу.

В данном описании, примеры «необязательно замещенной углеводородная группа» включают углеводородную группу,

необязательно имеющую заместитель (и), выбранный из следующей группы заместителей А.

«Группа заместителей А»:

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксигруппа,
- (6) необязательно галогенированная C_{1-6} алкоксигруппа,
- (7) C_{6-14} арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),
- (8) C_{7-16} аралкилоксигруппа (например, бензилокси),
- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная неароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),
- (11) C_{1-6} алкил-карбонилксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),
- (12) C_{6-14} арил-карбонилксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),
- (13) C_{1-6} алкокси-карбонилксигруппа (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси, бутоксикарбонилокси),
- (14) моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),
- (15) C_{6-14} арил-карбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),
- (16) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонилксигруппа (например, никотиноилокси),
- (17) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонилксигруппа (например, морфолинилкарбонилокси, пиперидинилкарбонилокси),
- (18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилксигруппа (например, метилсульфонилокси, трифторметилсульфонилокси),

- (19) C_{6-14} арилсульфонилоксигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфонилокси, толуолсульфонилокси),
- (20) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилтиогруппа,
- (21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,
- (22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,
- (23) формильная группа,
- (24) карбоксигруппа,
- (25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкил-карбонильная группа,
- (26) C_{6-14} арил-карбонильная группа,
- (27) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонильная группа,
- (28) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонильная группа,
- (29) C_{1-6} алкокси-карбонильная группа,
- (30) C_{6-14} арилокси-карбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),
- (31) C_{7-16} аралкилокси-карбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил),
- (32) карбамоильная группа,
- (33) тиокарбамоильная группа,
- (34) моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильная группа,
- (35) C_{6-14} арил-карбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),
- (36) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),
- (37) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),
- (38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа,
- (39) C_{6-14} арилсульфонильная группа,
- (40) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),
- (41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа,

- (42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),
- (43) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),
- (44) аминогруппа,
- (45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),
- (46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламино),
- (47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),
- (48) C_{7-16} аралкиламиногруппа (например, бензиламино),
- (49) формиламиногруппа,
- (50) C_{1-6} алкил-карбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),
- (51) (C_{1-6} алкил) (C_{1-6} алкил-карбонил) аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),
- (52) C_{6-14} арил-карбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),
- (53) C_{1-6} алкокси-карбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бупоксикарбониламино, трет-бупоксикарбониламино),
- (54) C_{7-16} аралкилокси-карбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),
- (55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),
- (56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),
- (57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа,
- (58) C_{2-6} алкенильная группа,
- (59) C_{2-6} алкинильная группа,
- (60) C_{3-10} циклоалкильная группа,

(61) C₃₋₁₀ циклоалкенильная группа и

(62) C₆₋₁₄ арильная группа.

Число вышеупомянутых заместителей в «необязательно замещенной углеводородной группе» составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно, от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В данном описании, примеры "гетероциклической группы" (включая "гетероциклическую группу" в "необязательно замещенной гетероциклической группе") включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве кольцевого атома, кроме атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

В данном описании, примеры "ароматической гетероциклической группы" (включая "5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу") включают 5-14-членную (предпочтительно 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве кольцевого атома, кроме атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «ароматической гетероциклической группы» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и т.п.; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би или трициклических) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазоил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил,

фугопиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто [2,3-*b*] тиенил, феноксантинил, индолил, изоиндолил, 1*H*-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинили, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и т.п.

В данном описании, примеры "неароматической гетероциклической группы" (включая "3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу") включают 3-14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в качестве кольцевого атома, кроме атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры "неароматической гетероциклической группы" включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы такие как азиридирил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазоилидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизоксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и т.п; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно с би или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензизотиазолил, дигидронафто [2,3-*b*] тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4*H*-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено [2,3-*c*] пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил,

гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил,
 тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил,
 тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро- β -
 карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил,
 тетрагидротioxантенил, октагидроизохинолил и т.п.

В данном описании, предпочтительные примеры "7-10-членной мостиковой гетероциклической группы" включают хинуклидинил и 7-азабицикло [2, 2, 1] гептанил.

В данном описании, примеры "азотсодержащей гетероциклической группы» включают «гетероциклическую группу», содержащую по меньшей мере один атом азота в качестве кольцевого атома.

В данном описании, примеры «необязательно замещенная гетероциклическая группа» включает гетероциклическую группу, необязательно имеющую заместитель (и), выбранный из вышеупомянутой «группы заместителей А.

Число заместителей в «необязательно замещенной гетероциклической группе» равно, например, от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В данном описании, примеры "ацильная группа" включает формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфоамойльную группу и фосфоногруппу, каждая из которых необязательно имеет "1 или 2 заместителя, выбранных из C₁₋₆ алкильной группы, C₂₋₆ алкенильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкенильной группы, C₆₋₁₄ арильной группы, C₇₋₁₆ аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C₁₋₆ алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы".

Примеры «ацильной группы» также включают углеводород-сульфонильную группу, гетероциклизсульфонильную группу,

углеводород-сульфинильную группу и гетероциклилсульфинильную группу.

Здесь углеводород-сульфонильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфонильную группу, гетероциклилсульфонильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфонильную группу, углеводород-сульфинильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфинильную группу, гетероциклилсульфинильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфинильную группу.

Предпочтительные примеры "ацильной группы" включают формильную группу, карбоксигруппу, C_{1-6} алкил-карбонильную группу, C_{2-6} алкенил-карбонильную группу (например, кротоноил), C_{3-10} циклоалкил-карбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C_{3-10} циклоалкенил-карбонильную группу (например, 2-циклогексенкарбонил), C_{6-14} арил-карбонильную группу, C_{7-16} аралкил-карбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, C_{1-6} алкокси-карбонильную группу, C_{6-14} арилокси-карбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C_{7-16} аралкилокси-карбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенил-карбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкил-карбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арил-карбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкил-карбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкил-тиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенил-тиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкил-тиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди-

C_{6-14} арил-тиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкил-тиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{6-14} арилсульфонильную группу, фосфоногруппу и моно- или ди- C_{1-6} алкилфосфоногруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

В данном описании, примеры "необязательно замещенная аминогруппа" включает аминогруппу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителей, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкил-карбонильной группы, C_{6-14} арил-карбонильной группы, C_{7-16} аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкил-карбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди-(необязательно галогенированную C_{1-6} алкил) аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди- C_{2-6} алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированную C_{1-6} алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди- C_{6-14} арил-карбониламиногруппу (например,

бензоиламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкил-карбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- C_{1-6} алкокси-карбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоил) аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- C_{7-16} аралкил-карбамоил) аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино), C_{6-14} арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламино), (C_{1-6} алкил) (C_{1-6} алкил-карбонил) аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламино) и (C_{1-6} алкил) (C_{6-14} арил-карбонил) аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламино).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной карбамоильной группы» включают карбамоильную группу, необязательно имеющую¹ или 2 заместителей, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкил-карбонильной группы, C_{6-14} арил-карбонильной группы, C_{7-16} аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкил-карбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенил-карбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкил-карбамоильную группу (например,

циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арил-карбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкил-карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбонил-карбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арил-карбонил-карбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклическую карбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной тиокарбамоильной группы" включают тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителей, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкил-карбонильной группы, C_{6-14} арил-карбонильной группы, C_{7-16} аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы, C_{1-6} алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкил-карбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкил-тиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенил-тиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкил-тиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арил-тиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкил-тиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбонил-тиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арил-карбонил-тиокарбамоильную группу (например,

бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

В данном описании, примеры «необязательно замещенной сульфамойльной группы» включают сульфамойльную группу, необязательно имеющую 1 или 2 заместителей, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкил-карбонильной группы, C_{6-14} арил-карбонильной группы, C_{7-16} аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкил-карбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамойльной группы включают сульфамойльную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкил-сульфамойльную группу (например, метилсульфамойл, этилсульфамойл, диметилсульфамойл, диэтилсульфамойл, N-этил-N-метилсульфамойл), моно- или ди- C_{2-6} алкенил-сульфамойльную группу (например, диаллилсульфамойл), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкил-сульфамойльную группу (например, циклопропилсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- или ди- C_{6-14} арил-сульфамойльную группу (например, фенилсульфамойл), моно- или ди- C_{7-16} аралкил-сульфамойльную группу (например, бензилсульфамойл, фенэтилсульфамойл), моно- или ди- C_{1-6} алкил-карбонил-сульфамойльную группу (например, ацетилсульфамойл, пропионилсульфамойл), моно- или ди- C_{6-14} арил-карбонил-сульфамойльную группу (например, бензоилсульфамойл) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилсульфамойльную группу (например, пиридилсульфамойл).

В данном описании, примеры «необязательно замещенной гидроксигруппы» включают гидроксигруппу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной

группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₆₋₁₄ арильной группы, C₇₋₁₆ аралкильной группы, C₁₋₆ алкил-карбонильной группы, C₆₋₁₄ арил-карбонильной группы, C₇₋₁₆ аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C₁₋₆ алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C₁₋₆ алкил-карбамоильной группы, моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкил-карбамоильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы и C₆₋₁₄ арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксигруппы включают гидроксигруппу, C₁₋₆ алкоксигруппу, C₂₋₆ алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси), C₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси), C₆₋₁₄ арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси), C₇₋₁₆ аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенэтилокси), C₁₋₆ алкил-карбонилоксигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси), C₆₋₁₄ арил-карбонилоксигруппу (например, бензоилокси), C₇₋₁₆ аралкил-карбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси), C₁₋₆ алкокси-карбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппу, C₁₋₆ алкил-карбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси), C₇₋₁₆ аралкил-карбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилокси), C₁₋₆ алкилсульфоилоксигруппу (например, метилсульфоилокси, этилсульфоилокси) и C₆₋₁₄ арилсульфоилоксигруппу (например, фенилсульфоилокси).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной сульфанильной группы" включают сульфанильную группу, необязательно имеющую заместитель, выбранный из C₁₋₆ алкильной группы, C₂₋₆ алкенильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₆₋₁₄

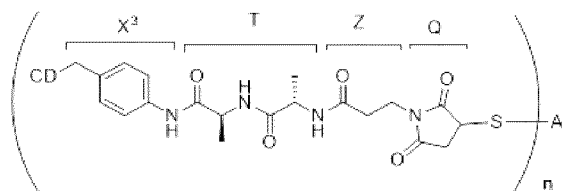
арильной группы, C₇₋₁₆ аралкильной группы, C₁₋₆ алкил-карбонильной группы, C₆₋₁₄ арил-карбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из "группы заместителей А", и галогенированную сульфанильную группу.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-SH) группу, C₁₋₆ алкилтиогруппу, C₂₋₆ алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио), C₃₋₁₀ циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио), C₆₋₁₄ арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио), C₇₋₁₆ аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенэтилтио), C₁₋₆ алкил-карбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутирилтио, изобутирилтио, пивалоилтио), C₆₋₁₄ арил-карбонилтиогруппу (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклтиогруппу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

В данном описании, примеры «необязательно замещенная силильная группа» включает силильную группу, необязательно имеющую «1-3 заместителя, выбранных из C₁₋₆ алкильной группы, C₂₋₆ алкенильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₆₋₁₄ арильной группы и C₇₋₁₆ аралкильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из "группы заместителей А". Примеры необязательно замещенной силильной группы включают три-C₁₋₆ алкилсилильную группу (например, триметилсилил, трет-бутил (диметил) силил).

[1] В контексте данного документа, термин «конъюгат антитело-лекарственное средство» или «ADC» относится к соединению, которое связано с антителом и определяется формулой (CD-L)_n-A, где CD представляет собой группу, представленную любой из Формул (XX)–(XXIX), см. ниже, L представляет собой линкер, A представляет собой белок, например, антитело, и n равен 1-10. В одном варианте реализации изобретения, линкер представлен X³-T-Z-Q-, где X³ представляет собой двухвалентный радикал, который связывает CD с остальной частью линкера или отсутствует, T представляет собой пептид или отсутствует, Z представляет собой

спейсер, и Q представляет собой гетеробифункциональную группу или гетеротрифункциональную группу. В качестве иллюстрации следующая общая формула иллюстрирует ADC по данному изобретению, имеющий коннектор на основе пара-аминобензила, дипептид на основе аланин-аланина, спейсер на основе пропанона и гетеробифункциональную группу на основе тиоэфира сукцинимиды:



[2] В данном описании термин «линкер» относится к любому химическому фрагменту, способному связывать белок, например антителу, фрагменту антитела (например, антигенсвязывающим фрагментам) или функциональному эквиваленту циклического динуклеотида. Линкеры могут быть подвержены расщеплению («расщепляемый линкер»), тем самым облегчая высвобождение циклического динуклеотида. Например, такие расщепляемые линкеры могут быть восприимчивы к кислотно-индуцированному расщеплению, фотоиндуцированному расщеплению, пептидазо-индуцированному расщеплению, эстеразно-индуцированному расщеплению и расщеплению дисульфидной связи в условиях, при которых циклический динуклеотид и/или антитело остается активным. Альтернативно, линкеры могут быть по существу устойчивыми к расщеплению («нерасщепляемый линкер»).

[3] В данном описании нерасщепляемые линкеры представляют собой любой химический фрагмент, который способен связывать циклический динуклеотид с антителом стабильным ковалентным образом и не подпадает под категории, перечисленные выше для расщепляемых линкеров. Таким образом, нерасщепляемые линкеры в значительной степени устойчивы к кислотно-индуцированному расщеплению, фотоиндуцированному расщеплению, пептидазо-индуцированному расщеплению, эстеразно-индуцированному расщеплению и расщеплению дисульфидной связи. Кроме того, термин «нерасщепляемый» относится к способности химической связи в линкере или присоединения к линкеру противостоять расщеплению, вызванному кислотой, фотолabileм расщепляемым агентом,

пептидазой, эстеразой или химическим или физиологическим соединением, которое расщепляет дисульфидную связь, в условиях, при которых циклический динуклеотид и/или антитело не теряют своей активности.

[4] Некоторые расщепляемые линкеры расщепляются пептидазами («расщепляемые пептидазой линкеры»). Только определенные пептиды легко расщепляются внутри или снаружи клеток, см., например, Trout et al., 79 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 626-629 (1982) и Umemoto et al. 43 Int. J. Cancer, 677-684 (1989). Кроме того, пептиды состоят из звеньев α -аминокислоты и пептидных связей, которые химически представляют собой амидные связи между карбоксилатом одной аминокислоты и аминогруппой второй аминокислоты. Другие амидные связи, такие как связь между карбоксилатом и α -аминокислотной группой лизина, не являются пептидными связями и считаются нерасщепляемыми.

[5] Некоторые линкеры расщепляются эстеразами («расщепляемые эстеразой линкеры»). Только определенные эфиры могут расщепляться эстеразами, присутствующими внутри или снаружи клеток. Сложные эфиры образуются при конденсации карбоновых кислот и спирта. Простые сложные эфиры представляют собой сложные эфиры, полученные с простыми спиртами, такими как алифатические спирты, а также с низкомолекулярными циклическими и низкомолекулярными ароматическими спиртами.

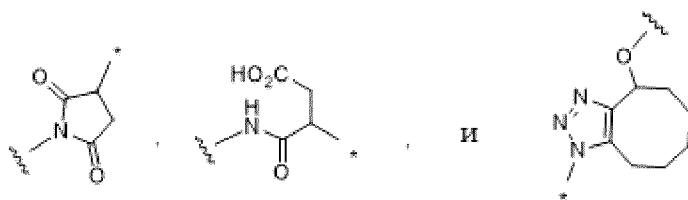
[6] В некоторых вариантах реализации изобретения расщепляемый линкерный компонент содержит пептид, содержащий от одного до десяти аминокислотных остатков. В данных вариантах реализации изобретения пептид позволяет расщеплять линкер протеазой, облегчая тем самым высвобождение циклического динуклеотида при воздействии внутриклеточных протеаз, таких как лизосомальные ферменты (Doronina et al. (2003) Nat. Biotechnol. 21:778-784). Типичные пептиды включают, но не ограничиваются ими, дипептиды, трипептиды, тетрапептиды и пентапептиды. Типичные дипептиды включают, но не ограничиваются ими, аланин-аланин (ala-ala), валин-цитруллин (vc или val-cit), аланин-фенилаланин (af или ala-phe); фенилаланин-лизин (fk или phe-lys); фенилаланин-гомолизин (phe-homolys); и N-метил-валин-

цитруллин (Me-val-cit). Типичные трипептиды включают, но не ограничиваются ими, глицин-валин-цитруллин (gly-val-cit) и глицин-глицин-глицин (gly-gly-gly).

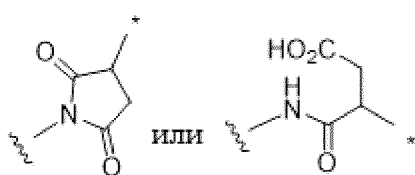
[7] Пептид может содержать природные и/или неприродные аминокислотные остатки. Термин «встречающаяся в природе аминокислота» относится к Ala, Asp, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp и Tyr. «Неприродные аминокислоты» (то есть аминокислоты, которые не встречаются в природе) включают, в качестве неограничивающего примера, гомосерин, гомоаргинин, цитруллин, фенилглицин, таурин, иодтирозин, селеноцистеин, норлейцин («Nle»), норвалин («Nva»), бета-аланин, L- или D-нафталанин, орнитин («Orn») и т.п. Пептиды могут быть разработаны и оптимизированы для ферментативного расщепления определенным ферментом, например, протеазой, ассоциированной с опухолью, катепсином В, С и D или плазминовой протеазой.

[8] Аминокислоты также включают D-формы природных и неприродных аминокислот. "D" обозначает аминокислоту, имеющую «D» (правовращающую) конфигурацию, в отличие от конфигурации в природных («L-») аминокислотах. Природные и неприродные аминокислоты могут быть приобретены коммерчески (Sigma Chemical Co., Advanced Chemtech) или синтезированы с использованием способов, известных в данной области техники.

[9] В данном описании термин «гетеробифункциональная группа» или термин «гетеротрифункциональная группа» относится к химическому фрагменту, который связывает линкер и другую терапевтически активную молекулу, например белок, например антитело. См., например, WO 2017/191579. Гетероби- и трифункциональные группы характеризуются наличием различных реакционноспособных групп на обоих концах химического фрагмента. Неограничивающие иллюстративные примеры гетеробифункциональных групп включают:

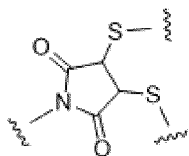


где "*" указывает точку присоединения к любому доступному атому углерода, атому азота, атому кислорода или атому серы, присоединенному к антителу. В варианте реализации изобретения гетеробифункциональная группа представляет собой

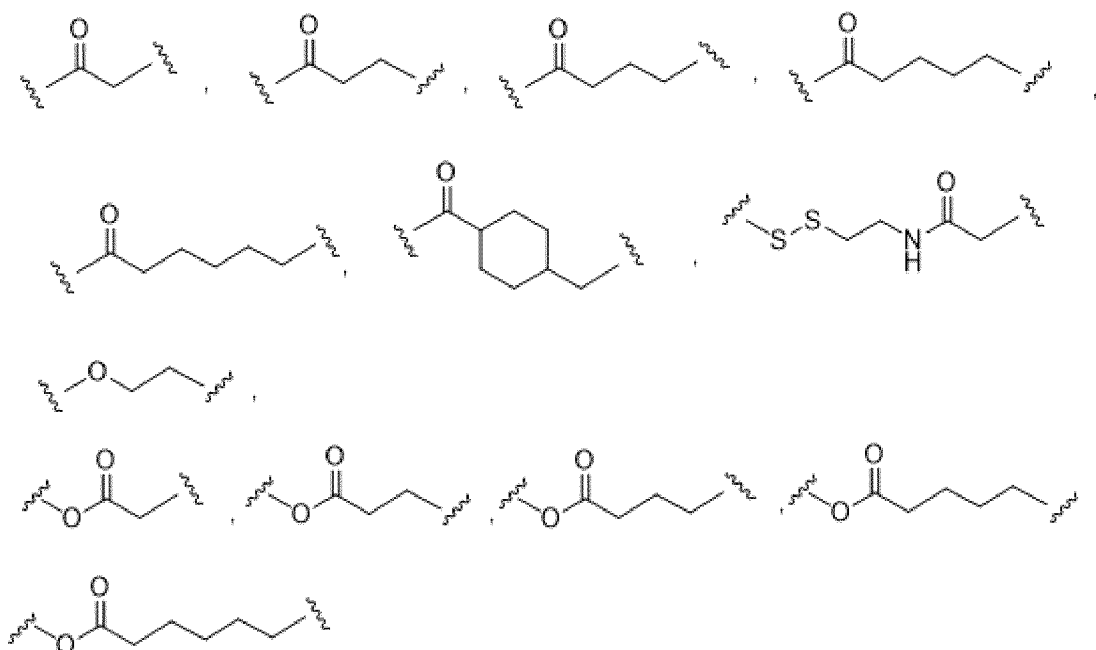


и присоединена к атому серы, присоединенному к антителу.

[10] Неограничивающий пример гетеротрифункциональной группы представляет собой:



В данном описании термин «спейсер» относится к химическому фрагменту, который соединяет гетероби- и три-функциональную группу с остальной частью линкера, например, пептидом, или, если гетероби- или три-функциональная группа отсутствует, соединяет остаток линкера или циклического динуклеотида с любым доступным атомом углерода, атомом азота, атомом кислорода или атомом серы, присоединенным к антителу. Неограничивающие иллюстративные примеры спейсеров включают -NH- , -S- , -O- , $\text{-NHC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-S(=O)}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, -C(=O)NHNH- , -C(=O)O- , -C(=O)NH- , $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-}$, -CH=N-O- , полиэтиленгликоль (ПЭГ),



[11] Термин «соотношение лекарственное средство антитело» или «DAR» относится к количеству CD, связанных с А (то есть белка, например антитела или его антигенсвязывающего фрагмента). Таким образом, в ADC, имеющем общую формулу $(CDL)_n-A$, DAR определяется переменной «n».

[12] При ссылке на соединение формулы $(CD-L)_n-A$, представляющее отдельный ADC, DAR относится к числу CD, связанных с отдельным А, например, n равен целому числу от 1 до 10.

При ссылке на соединение формулы $(CD-L)_n-A$, представляющее множество ADC, DAR относится к среднему числу циклических динуклеотидов, связанных с As, например, n равен целому числу или дроби от 1 до 10). Таким образом, в качестве примера, соединение, имеющее формулу $(CDL)_n-A$, содержащее первый ADC с 3 циклическими динуклеотидами на А и второй ADC с 4 циклическими динуклеотидами на А, будет иметь DAR, то есть «n» равен 3,5

[13] Термины «полипептид», «пептид» и «белок» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения полимеров аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может прерываться неаминокислотными фрагментами. Термины также охватывают аминокислотный полимер, который был модифицирован естественным путем или путем вмешательства;

например, путем образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидирования, ацетилирования, фосфорилирования или любыми другими манипуляциями или модификациями, такими как конъюгация с меченым компонентом. В определение также включены, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислоты (включая, например, неприродные аминокислоты и т. д.), а также другие модификации, известные в данной области техники. Понятно, что, поскольку полипептиды по данному изобретению получены на основе антител, в некоторых вариантах реализации изобретения полипептиды могут встречаться в виде отдельных цепей или связанных цепей.

[14] «Моноклональное» антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к популяции гомогенного антитела или антигенсвязывающего фрагмента, участвующей в высокоспецифичном распознавании и связывании одной антигенной детерминанты или эпитопа. Это отличается от поликлональных антител, которые обычно включают разные антитела, направленные против разных антигенных детерминант. Термин «моноклональное» антитело или его антигенсвязывающий фрагмент охватывает как интактные, так и полноразмерные моноклональные антитела, а также фрагменты антител (таких как Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), одноцепочечные (scFv) мутанты, слитые белки, содержащие часть антитела, и любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина, содержащую сайт распознавания антигена. Кроме того, «моноклональное» антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к таким антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, полученным любым числом способов, включая, но не ограничиваясь ими, гибридому, отбор фага, рекомбинантную экспрессию и трансгенных животных.

[15] Термин «гуманизованное» антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к формам нечеловеческих (например, мышинных) антител или антигенсвязывающих фрагментов, которые представляют собой специфические цепи иммуноглобулинов, химерные иммуноглобулины или их фрагменты, которые содержат минимальное количество нечеловеческих (например, мышинные) последовательностей. Как правило, гуманизованные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой человеческие

иммуноглобулины, в которых остатки из комплементарной определяющей области (CDR) заменены остатками из CDR нечеловеческих видов (например, мыши, крысы, кролика, хомяка), которые имеют желаемую специфичность, аффинность и способности («CDR привитый») (Jones et al., *Nature* 321:522–525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323–327 (1988); Verhoeven et al., *Science* 239:1534–1536 (1988)). В некоторых случаях остатки каркасной области Fv (FR) человеческого иммуноглобулина заменяются соответствующими остатками в антителе или фрагменте нечеловеческих видов, который обладает желаемой специфичностью, аффинностью и способностью. Гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть дополнительно модифицированы путем замены дополнительных остатков как в каркасной области Fv, так и/или в замещенных нечеловеческих остатках, чтобы очистить и оптимизировать антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфичность, аффинность и/или способность. В общем, гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент будет содержать по существу все из по меньшей мере одного, и обычно двух или трех переменных доменов, содержащих все или по существу все области CDR, которые соответствуют нечеловеческому иммуноглобулину, тогда как все или по существу все области FR являются участками консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент также могут содержать по меньшей мере часть константной области или домена иммуноглобулина (Fc), обычно иммуноглобулина человека. Примеры методов, используемых для получения гуманизированных антител, описаны в патенте США № 5225539; Roguska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 91(3):969–973 (1994), и Roguska et al., *Protein Eng.* 9(10):895–904 (1996). В некоторых вариантах реализации изобретения «гуманизированное антитело» представляет собой антитело с измененной поверхностью.

[16] «Переменная область» антитела относится к переменной области легкой цепи антитела или переменной области тяжелой цепи антитела, отдельно или в комбинации. Переменные области тяжелой и легкой цепи состоят из четырех

каркасных областей (FR), соединенных тремя определяющими комплементарность областями (CDR), также известными как гипервариабельные области. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с FR и, вместе с CDR из другой цепи, участвуют в образовании антигенсвязывающего сайта антител. Существует по меньшей мере две техники определения CDR: (1) подход, основанный на изменчивости межвидовой последовательности (т.е. Kabat et al. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, (5-е изд., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.)); и (2) подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело (Al-lazikani et al (1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948)). Кроме того, комбинации двух данных подходов иногда используются в данной области техники для определения CDR.

[17] Система нумерации по Кэботу обычно используется для обозначения остатка в вариабельном домене (приблизительно остатки 1-107 легкой цепи и остатки 1-113 тяжелой цепи) (например, Kabat et al., *Sequences of Immunological Interest*. 5-е изд. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Если явно не указано иное, используемая в данном документе система нумерации является системой нумерации по Кэботу.

[18] Нумерация аминокислотных положений по Кэботу, относится к системе нумерации, используемой для вариабельных доменов тяжелой цепи или вариабельных доменов легкой цепи для компиляции антител в Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5-е изд.. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991). При использовании данной системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньше или дополнительные аминокислоты, соответствующие укорочению или вставке в FR или CDR вариабельного домена. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может содержать одну аминокислотную вставку (остаток 52a по Кэботу) после остатка 52 в H2 и вставленные остатки (например, остатки 82a, 82b и 82c и т.д. по Кэботу) после остатка FR тяжелой цепи 82. Нумерация

остатков по Кэботу может быть определена для данного антитела путем выравнивания в областях гомологии последовательности антитела со «стандартной» последовательностью, пронумерованной по Кэботу. Хотя относится вместо этого к расположению структурных петель (Chothia и Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). Конец петли Chothia CDR-H1 при нумерации с использованием системы нумерации по Кэботу варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что схема нумерации по Кэботу размещает вставки в H35A и H35B; если ни 35A, ни 35B не присутствуют, то петля заканчивается на 32; если присутствует только 35A, то цикл заканчивается на 33; если присутствуют оба 35A и 35B, то цикл заканчивается на 34). Гипервариабельные области АбМ представляют собой компромисс между CDR по Кэботу и структурными петлями Хотиа и используются программным обеспечением Oxford Molecular для моделирования антител АбМ.

Петля	Кэбот	АбМ	Хотиа
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32-34
		Нумерация по Кэботу	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		Нумерация по Хотиа	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[19] В определенных аспектах CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента можно определить согласно схеме нумерации Хотиа, которая относится к расположению структурных петель иммуноглобулина (см., например, Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B et al., (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia C et al., (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A et al., (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82; и патент США № 7709226). Как правило, при использовании системы нумерации по Кэботу петля CDR-H1 по Хотиа присутствует при аминокислотах 26-32, 33 или 34 тяжелой цепи, петля CDR-H2 по Хотиа присутствует при аминокислотах 52-56 тяжелой цепи, и петля CDR-H3 по Хотиа присутствует при аминокислотах с 95 по 102

тяжелой цепи, в то время как петля CDR-L1 по Хотиа присутствует при аминокислотах с 24 по 34, петля CDR-L2 по Хотиа присутствует при аминокислотах с 50 по 56 легкой цепи. и петля CDR-L3 по Хотиа присутствует при аминокислотах с 89 по 97 легкой цепи. Конец петли CDR-H1 по Хотиа при нумерации с использованием системы нумерации по Кэботу варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что схема нумерации по Кэботу размещает вставки в H35A и H35B; если ни 35A, ни 35B не присутствуют, то петля заканчивается на 32; если присутствует только 35A, то петля заканчивается на 33; если присутствуют обе 35A и 35B, то петля заканчивается на 34).

[20] В определенных аспектах CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть определены в соответствии с системой нумерации IMGT, как описано в Lefranc M-P, (1999) *The Immunologist* 7: 132-136 и Lefranc M-P et al., (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212. Согласно схеме нумерации IMGT, VH-CDR1 находится в положениях от 26 по 35, VH-CDR2 находится в положениях от 51 по 57, VH-CDR3 находится в положениях от 93 по 102, VL-CDR1 находится в положениях от 27 по 32, VL-CDR2 находится в положениях от 50 до 52 и VL-CDR3 находится в положениях от 89 до 97.

[21] В определенных аспектах CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента можно определить согласно MacCallum RM et al., (1996) *J Mol Biol* 262: 732-745. См. также, например, Martin A. "Protein Sequence и Structure Analysis of Antibody Variable Domains," в *Antibody Engineering*, Kontermann и Dübel, eds., глава 31, стр. 422-439, Springer-Verlag, Берлин (2001).

[22] В определенных аспектах CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента можно определять согласно схеме нумерации AbM, которая относится к гипервариабельным областям AbM, которые представляют собой компромисс между CDR по Кэботу и структурными петлями по Хотиа, и используются программным обеспечением Oxford Molecular при моделировании антител AbM (Oxford Molecular Group, Inc.).

[23] Термин «человеческое» антитело означает антитело, продуцируемое человеком, или антитело, имеющее аминокислотную последовательность, соответствующую антителу, продуцируемому человеком, полученное с использованием любой методики, известной в данной области техники. Данное определение человеческого антитела включает в себя интактные или полноразмерные антитела, их фрагменты и/или антитела, содержащие по меньшей мере одну тяжелую и/или легкую цепи полипептида человека, такой как, например, антитело, содержащее легкую цепь полипептида мыши и тяжелую цепь полипептида человека.

[24] Термин «химерные» антитела относится к антителам, в которых аминокислотную последовательность молекулы иммуноглобулина получают из двух или более видов. Как правило, переменная область как легкой, так и тяжелой цепей соответствует переменной области антител, полученных из одного вида млекопитающих (например, мыши, крысы, кролика и т. д.) с желаемой специфичностью, аффинностью и способностью, тогда как константные области являются гомологичными последовательностям антител, полученным из другого (обычно человеческого), чтобы избежать возникновения иммунного ответа у данного вида.

[25] Термин «эпитоп» или «антигенная детерминанта» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к той части антигена, которая способна распознаваться и специфически связываться с конкретным антителом. Когда антиген представляет собой полипептид, эпитопы могут образовываться как из заменимых аминокислот, так и из незаменимых аминокислот, расположенных рядом при третичном сворачивании белка. Эпитопы, образованные из заменимых аминокислот, обычно сохраняются при денатурировании белка, тогда как эпитопы, образованные при третичном сворачивании, обычно теряются при денатурации белка. Эпитоп обычно включает по меньшей мере 3 и более обычно по меньшей мере 5 или 8–10 аминокислот в уникальной пространственной конформации.

[26] «Аффинность связывания» обычно относится к силе общей суммы нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (например, антителом) и его партнером по связыванию

(например, антигеном). Если не указано иное, в контексте данного документа, «аффинность связывания» относится к внутренней аффинности связывания, которая отражает взаимодействие 1:1 между членами пары связывания (например, антитело и антиген). Аффинность молекулы X к своему партнеру Y обычно может быть представлено константой диссоциации (K_d). Аффинность может быть измерена общепринятыми способами, известными в данной области техники, включая описанные в данном документе. Антитела с низкой аффинностью обычно связывают антиген медленно и имеют тенденцию легко диссоциировать, тогда как антитела с высокой аффинностью обычно связывают антиген быстрее и имеют тенденцию оставаться связанными дольше. В данной области техники известно множество способов измерения аффинности связывания, любой из которых может использоваться для целей данного описания. Конкретные иллюстративные варианты реализации изобретения описаны ниже.

[27] «Или лучше» при использовании в данном документе для обозначения аффинности связывания относится к более сильному связыванию между молекулой и ее партнером по связыванию. «Или лучше» при использовании в данном документе относится к более сильному связыванию, представленному меньшим числовым значением K_d . Например, антитело, которое имеет аффинность к антигену «0,6 нМ или лучше», аффинность антитела к антигену составляет <0,6 нМ, то есть 0,59 нМ, 0,58 нМ, 0,57 нМ и т. д. или любое значение менее чем 0,6 нМ.

[28] Под «специфическим связыванием» обычно подразумевается, что антитело связывается с эпитопом через его антигенсвязывающий домен, и что связывание влечет за собой некоторую комплементарность между антигенсвязывающим доменом и эпитопом. Согласно этому определению, считается, что антитело «специфически связывается» с эпитопом, когда оно связывается с данным эпитопом через его антигенсвязывающий домен более легко, чем оно связывается со случайным, неродственным эпитопом. Термин «специфичность» используется в данном документе для определения относительной аффинности, с которой определенное антитело связывается с определенным эпитопом. Например, можно считать, что антитело «А» обладает более высокой специфичностью к данному

эпитопу, чем антитело «В», или можно сказать, что антитело «А» связывается с эпитопом «С» с более высокой специфичностью, чем у родственного эпитопа «D».

[29] Под «предпочтительно связывается» подразумевается, что антитело специфически связывается с эпитопом более легко, чем оно связывается с родственным, сходным, гомологичным или аналогичным эпитопом. Таким образом, антитело, которое «предпочтительно связывается» с данным эпитопом, скорее связывалось бы с данным эпитопом, чем со родственным эпитопом, даже если такое антитело может давать перекрестную реакцию с родственным эпитопом.

[30] Считается, что антитело «конкурентно ингибирует» связывание эталонного антитела с данным эпитопом, если антитело предпочтительно связывается с данным эпитопом или перекрывающимся эпитопом в той степени, в которой оно в некоторой степени блокирует связывание эталонного антитела с данным эпитопом. Конкурентное ингибирование может быть определено любым способом, известным в данной области техники, например, конкурентными анализами ELISA. Можно сказать, что антитело конкурентно ингибирует связывание эталонного антитела с данным эпитопом по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 60% или по меньшей мере на 50%.

[31] Фраза «по существу аналогичный» или «по существу такой же», как используется в данном документе, обозначает достаточно высокую степень сходства между двумя числовыми значениями (обычно одно связано с антителом по данному изобретению, а другое связано с эталонным/сравнения антителом) так, чтобы специалист в данной области техники считал, что различие между этими двумя значениями имеет небольшую или не имеет биологической и/или статистической значимости в контексте биологической характеристики, измеренной указанными значениями (например, значениями K_d). Разница между указанными двумя значениями может составлять менее чем около 50%, менее чем около 40%, менее чем около 30%, менее чем около 20% или менее чем

около 10% в зависимости от значения для эталонного/сравнительного антитела.

[32] Полипептид, антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, которая «выделена», представляет собой полипептид, антитело, полинуклеотид, вектор, клетку или композицию, которая находится в форме, не встречающейся в природе. Выделенные полипептиды, антитела, полинуклеотиды, векторы, клетки или композиции включают те, которые были очищены до такой степени, что они больше не находятся в форме, в которой они встречаются в природе. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, которые выделены, являются по существу чистыми.

[33] В контексте данного документа, термин «по существу чистый» относится к материалу, который имеет чистоту, по меньшей мере на 50% (т.е. не содержащий загрязнений), чистоту по меньшей мере 90%, чистоту по меньшей мере 95%, чистоту по меньшей мере 98% или чистоту по меньшей мере 99%.

[34] Термин «антитело» относится к молекуле иммуноглобулина, которая распознает и специфически связывается с мишенью, такой как белок, полипептид, пептид, углевод, полинуклеотид, липид или комбинации вышеуказанного, посредством по меньшей мере одного сайта распознавания антигена в вариабельной области молекулы иммуноглобулина. В контексте данного документа термин «антитело» охватывает интактные поликлональные антитела, интактные моноклональные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, антитела человека, слитые белки, содержащие антитело, и любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина, при условии, что антитела проявляют желаемую биологическую активность. Антитело может относиться к любому из пяти основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM или их подклассы (изотипы) (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2), на основе идентичности их константных доменов тяжелой цепи, обозначаемых как альфа, дельта, эпсилон, гамма и мю, соответственно. Различные классы иммуноглобулинов имеют разные и хорошо известные структуры субъединиц и трехмерные конфигурации.

Антитела могут быть оголенными или конъюгированы с другими молекулами, такими как токсины, радиоизотопы и т. д. используемый в данном документе термин «антитело» охватывает биспецифичные и мультиспецифичные антитела.

[35] Термин «фрагмент антитела» относится к части интактного антитела. «Антигенсвязывающий фрагмент» относится к части интактного антитела, которая связывается с антигеном. Антигенсвязывающий фрагмент может содержать антиген-определяющие переменные области интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничиваются ими, фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, линейные антитела и одноцепочечные антитела. «Антигенсвязывающий фрагмент» может представлять собой биспецифичный или мультиспецифический антигенсвязывающий фрагмент.

В контексте данного документа термин «агент доставки лекарственного средства» относится к химическому фрагменту, который изменяет распределение, нацеливание или время жизни молекулы, в которую он включен. В некоторых вариантах реализации изобретения агент доставки лекарственного средства обеспечивает повышенную аффинность к выбранной мишени, например к молекуле, клетке или типу клетки, компартменту, рецептору, например клетке или компартменту органа, ткани, органу или области тела, по сравнению с частицей, в которой отсутствует такой агент доставки лекарств. Агенты для доставки лекарств, обеспечивающие повышенную аффинность к выбранной мишени, называются агентами для нацеленной доставки лекарственных средств. См., например, WO 2013/075035 A1. Все патенты, патентные заявки и публикации, процитированные в данном документе, включены в полном объеме посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «конъюгат для доставки лекарственного средства» относится к соединению, содержащему любую из Формул (XX) (XXIX), агенту для доставки лекарственного средства и, необязательно, ковалентному линкеру.

Некоторые агенты доставки лекарственных средств обладают эндосомолитическими свойствами. Эндосомолитические агенты доставки лекарственных средств способствуют лизису эндосомы

и/или транспорту любой из Формул (XX) (XXIX) из эндосомы в цитоплазму клетки. Эндосомолитический агент доставки лекарственного средства может представлять собой полианионный пептид или пептидомиметик, который проявляет рН-зависимую мембранную активность и фузогенность. В одном варианте реализации изобретения, эндосомолитический агент доставки лекарственного средств принимает свою активную конформацию при эндосомальном рН. «Активная» конформация представляет собой такую конформацию, в которой эндосомолитический агент доставки лекарственного средства способствует лизису эндосомы и/или транспорту Формулы (XX) (XXIX) из эндосомы в цитоплазму клетки. Типичные агенты для доставки эндосомолитических лекарственных средств включают пептид GALA (Subbarao et al., *Biochemistry*, 1987, 26: 2964–2972), пептид EALA (Vogel et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 1581–1586) и их производные (Turk et al., *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56–68). В одном варианте реализации изобретения, эндосомолитический компонент может содержать химическую группу, например, аминокислоту, которая претерпевает изменение заряда или протонирование в ответ на изменение рН. Эндосомолитический компонент может быть линейным или разветвленным.

Агенты для доставки лекарственного средства могут улучшать транспортные, гибридизационные и специфические свойства полученного конъюгата для доставки лекарств.

Агенты для доставки лекарственного средства могут включать терапевтические модификаторы, например, для усиления поглощения; диагностические соединения или репортерные группы, например, для мониторинга распределения; и сшивающие агенты. Общие примеры включают липиды, стероиды, витамины, углеводы, белки, пептиды, полиамины, синтетические полимеры или олигомеры (такие как ПЭГ), пептидомиметики или любые их комбинации.

Средства доставки лекарственного средства могут включать встречающееся в природе вещество, такое как белок, например человеческий сывороточный альбумин (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL), липопротеин высокой плотности (HDL) или глобулин; углевод, например, декстран, пуллулан, хитин, хитозан,

инулин, циклодекстрин или гиалуроновую кислоту; или липид. Агент доставки лекарственного средства также может представлять собой рекомбинантную или синтетическую молекулу, такую как синтетический полимер или олигомер, например синтетическую полиаминокислоту, олигонуклеотид, например аптамер. Примеры полиаминокислот включают полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту. Другие примеры синтетических полимеров или олигомеров включают сополимер стирола и ангидрида малеиновой кислоты, сополимер поли-(L-лактид-со-гликоlid), сополимер дивинилового эфира и малеинового ангидрида, сополимер N-(2-гидроксипропил)метакриламида (НМРА), полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), полиуретан, поли-(2-этилакриловую кислоту), N-изопропилакриламидные полимеры или полифосфазин. Примеры полиаминов включают в себя: полиэтиленимин, полилизин (PLL), спермин, спермидин, полиамин, псевдопептид-полиамин, пептидомиметик, полиамин, дендример полиамина, аргинин, амидин, протамин, катионный липид, катионный порфирин, четвертичную соль полиамина, альфа-спиральный пептид.

Агенты для доставки лекарственного средства также могут включать нацеливающие группы, например, нацеливающий на клетки или ткани агент, например, лектин, гликопротеин, липид или белок, например антитело, которое связывается с указанным типом клеток. Нацеливающей группой может быть тиротропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностно-активный белок А, углевод муцина, многовалентная лактоза, многовалентная галактоза, N-ацетил-галактозамин, N-ацетил-глюкозамин, многовалентная манноза, многовалентная фукоза, гликозилированные полиаминокислоты, многовалентная галактоза, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспарат, липид, холестерин, стероид, желчная кислота, фолат, витамин В 12, биотин, пептид RGD, миметик пептида RGD или аптамер.

Другие примеры агентов для доставки лекарственных средств включают красители, интеркалирующие агенты (например, акридины), сшивающие агенты (например, псорален, митомицин С), порфирины (TRPC4, техафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (например, феназин, дигидрофеназин), искусственные

эндонуклеазы или хелаторы (например, ЭДТК), липофильные молекулы, например холестерин, желчная кислота, адамантануксусная кислота, 1-пиренмасляная кислота, дигидротестостерон, 1,3-бис-0-(гексадецил) глицерин, геранилксигексильная группа, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильная группа, пальмитиновая кислота, миристиновая кислота, 03-(олеоил)литохолевая кислота, 03-(олеоил)холеновая кислота, диметокситритил или феноксазин) и пептидные конъюгаты (например, пептид антеннапедии, Тат-пептид), алкилирующие агенты, фосфат, аминок, меркапто, ПЭГ (например, ПЭГ-40К), MPEG, [MPEG]2, полиамино, алкил, замещенный алкил, меченые радиоактивным изотопом маркеры, ферменты, гаптены (например, биотин), стимуляторы транспорта/абсорбции (например, аспирин, витамин Е, фолиевая кислота), синтетические рибонуклеазы (например, имидазол, бисимидазол, гистамин, имидазол, конъюгаты акридин-имидазол, комплексы Eu^{3+} тетраазамакроциклов), динитрофенил, HRP или AP.

Средства доставки лекарственных средств также могут включать гормоны и рецепторы гормонов. Они также могут включать непептидные виды, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, многовалентная лактоза, многовалентная галактоза, N-ацетил-галактозамин, N-ацетил-глюкозамин, многовалентная манноза, многовалентная фукоза или аптамеры. Агент доставки лекарственного средства может представлять собой, например, липополисахарид, активатор p38 MAP-киназы или активатор NF- κ B.

Агент доставки лекарственного средства может представлять собой вещество, которое может увеличивать поглощение любой из Формул (XX) (XXIX) клеткой, например, путем разрушения цитоскелета клетки, например, путем разрушения микротрубочек клетки, микрофиламентов и/или промежуточных микрофиламентов.

Агент доставки лекарственного средства может увеличить поглощение любой из Формул (XX) (XXIX) в клетке, например, активируя воспалительный ответ. Типичные агенты для доставки лекарств, которые будут оказывать такой эффект, включают фактор некроза опухолей альфа (TNF-альфа), интерлейкин-1-бета или гамма-интерферон.

В одном варианте реализации изобретения, агент доставки лекарственного средства представляет собой липид или молекулу на основе липидов. Такой липид или молекула на липидной основе может связывать сывороточный белок, например человеческий сывороточный альбумин (HSA). HSA-связывающий агент для доставки лекарственного средства позволяет распределять конъюгат для доставки лекарственного средства в ткани-мишене, например, в непочечную ткань-мишень организма. Другие молекулы, которые могут связывать HSA, также могут быть использованы в качестве агентов доставки лекарственного средства. Например, могут быть использованы напроксен или аспирин. Липид или агент доставки лекарственного средства на липидной основе может (а) увеличивать устойчивость к деградации конъюгата для доставки лекарственного средства, (b) увеличивать нацеливание или транспорт в клетку-мишень или клеточную мембрану и/или (с) может использоваться для регулирования связывания с сывороточным белком, например, HSA. Липид или агент доставки лекарственного средства на липидной основе также может способствовать образованию наночастиц, таких как мицеллы, которые могут влиять на биораспределение любой из Формул (XX) (XXIX).

Агент для доставки лекарственного средства на липидной основе можно использовать для модуляции, например, контроля связывания конъюгата для доставки лекарственного средства с тканью-мишенью. Например, липид или агент доставки лекарственного средства на основе, который сильнее связывается с HSA, с меньшей вероятностью будет нацелен на почку и, следовательно, с меньшей вероятностью будет выведен из организма. Для доставки конъюгата в почку может быть использован липид или агент доставки лекарственного средства на липидной основе, который менее сильно связывается с HSA.

В одном варианте реализации изобретения, агент для доставки лекарственного средства на липидной основе связывает HSA с достаточной аффинностью, так что конъюгат для доставки лекарственного средства распределяется по непочечной ткани. В одном варианте реализации изобретения, аффинность не настолько

сильна, что связывание HSA-агента доставки лекарственного средства не может быть обращено вспять.

В другом варианте реализации изобретения, агент для доставки лекарственного средства на липидной основе связывает HSA слабо или не связывает его в целом, так что конъюгат для доставки лекарственного средства распределяется по почкам. Другие фрагменты, которые нацелены на клетки почек, также могут применяться вместо или в дополнение к агенту доставки лекарственного средства на липидной основе.

В другом варианте реализации изобретения, агент доставки лекарственного средства представляет собой фрагмент, например витамин, который поглощается клеткой-мишенью, например пролиферирующей клеткой. Указанные вещества особенно пригодны для лечения болезней, характеризующихся нежелательной пролиферацией клеток, например злокачественного или незлокачественного типа, например раковых клеток. Типичные витамины включают витамины А, Е и К. Другие типичные витамины включают витамины В, например, фолиевую кислоту, В₁₂, рибофлавин, биотин, пиридоксаль или другие витамины или питательные вещества, поглощаемые раковыми клетками. Также включены HAS, липопротеины низкой плотности (LDL) и липопротеины высокой плотности (HDL).

В другом варианте реализации изобретения, агент доставки лекарственного средства представляет собой агент клеточной проницаемости, например спиральный агент клеточной проницаемости. В одном варианте реализации изобретения, агент является амфипатическим. Типичные амфипатические агенты включают пептид, такой как tat или антеннапедия, и конъюгат липид-ПЭГ. Если агент представляет собой пептид, его можно модифицировать, включая пептидилмиметик, инвертомеры, непептидные или псевдопептидные связи и использование D-аминокислот. В одном варианте реализации изобретения, спиральный агент представляет собой альфа-спиральный агент, имеющий липофильную и липофобную фазу.

Агент доставки лекарственного средства может быть пептидом или пептидомиметиком. Пептидомиметик (также называемый в данном

документе олигопептидомиметиком) представляет собой молекулу, способную складываться в определенную трехмерную структуру, подобную природному пептиду. Пептид или пептидомиметический фрагмент может иметь длину около 5–50 аминокислот, например, около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот. Пептидом или пептидомиметиком может быть, например, пептид проникновения в клетку, катионный пептид, амфипатический пептид или гидрофобный пептид (например, состоящий в основном из Tyr, Trp или Phe). Пептидный фрагмент может представлять собой дендримерный пептид, пространственно ограниченный пептид или сшитый пептид. В другом варианте реализации изобретения, пептидный фрагмент может включать последовательность транслокации гидрофобной мембраны (MTS). Типичным гидрофобным MTS-содержащим пептидом является RFGF. Аналог RFGF, содержащий гидрофобный MTS, также может быть нацеливающим фрагментом. Пептидный фрагмент может представлять собой пептид «доставки», который может переносить большие полярные молекулы, включая пептиды, олигонуклеотиды и белок, через клеточные мембраны. Например, было обнаружено, что некоторые последовательности белка Tat ВИЧ и антеннапедия дрозофилы способны функционировать в качестве пептидов доставки. Пептид или пептидомиметик может быть кодирован случайной последовательностью ДНК, такой как пептид, идентифицированный из библиотеки фагового дисплея, или комбинаторной библиотеки «один шарик-он-соединение» (OBOC) (Lam et al, Nature, 354:82–84, 1991). В одном варианте реализации изобретения, пептид или пептидомиметик представляет собой пептид, нацеленный на клетки, такой как аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD)-пептид или RGD-имитатор. Длина пептидного фрагмента может составлять от около 5 аминокислот до около 40 аминокислот. Пептидные фрагменты могут иметь структурную модификацию, такую как увеличение стабильности или прямых конформационных свойств. Может быть использована любая из структурных модификаций, описанных ниже. Пептидная группа RGD может быть использована для нацеливания на опухолевую клетку, такую как опухолевая клетка эндотелия или опухолевая клетка рака молочной железы (Zitzmann et al, Cancer Res., 62:5139–43, 2002).

Пептид RGD может способствовать нацеливанию любой Формулы (XX) (XXIX) на опухоли множества других тканей, включая легкое, почку, селезенку или печень (Aoki et al, Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001).

В некоторых вариантах реализации изобретения пептид RGD будет способствовать нацеливанию конъюгата для доставки лекарственного средства в почку. Пептид RGD может быть линейным или циклическим и может быть модифицирован, например, гликозилирован или метилирован для облегчения нацеливания на конкретные ткани. Например, гликозилированный RGD-пептид может доставлять конъюгат для доставки лекарственного средства в опухолевую клетку, экспрессирующую *civB3* (Haubner et al, Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001). Можно использовать пептиды, которые нацелены на маркеры, обогащенные пролиферирующими клетками. Например, RGD-содержащие пептиды и пептидомиметики могут воздействовать на раковые клетки, в частности на клетки, которые проявляют интегрин. Таким образом, можно использовать пептиды RGD, циклические пептиды, содержащие RGD, пептиды RGD, которые включают D-аминокислоты, а также синтетические имитаторы RGD. В дополнение к RGD можно использовать другие фрагменты, которые нацелены на агент доставки лекарственного средства интегрин. Обычно такие средства доставки лекарственного средства можно применять для контроля пролиферирующих клеток и ангиогенеза. Предпочтительные конъюгаты данного типа агента доставки лекарственного средства нацелены на PECAM-1, VEGF или другой ген рака, например ген рака, описанный в данном документе.

«Пептид клеточной проницаемости» способен проникать в клетку, например клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Пептид клеточной проницаемости может включать пептид RALA. (Molecular Therapy: Nucleic Acids, 2017, 6, 249-258; J Control Release. 2014, 189:141-9; и Nanomedicine (Lond). 2015, 10(19): 2989-3001). Пептид клеточной проницаемости также может включать клеточный сигнал внутриядерной локализации (NLS). Например, пептид клеточной проницаемости может представлять собой двойной амфипатический пептид, такой как MPG, который

получают из домена слитого пептида gp41 ВИЧ-1 и NLS SV40 большого Т-антигена. (Simeoni et al, Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003). Пептид клеточной проницаемости может образовывать наночастицу.

В одном варианте реализации изобретения, нацеливающий пептид может быть амфипатическим α -спиральным пептидом. Типичные амфипатические α -спиральные пептиды включают, но не ограничиваются ими, цекропины, ликотоксины, парадаксины, буфорин, CRF, бомбинин-подобный пептид (BLP), кателицидины, кератотоксины, пептиды *S. clava*, кишечные противомикробные пептиды миксина (HFIAP), бревинины-2, дермасептины, мелиттины, плевроцидин, пептиды H2A, пептиды *Xenopus*, эскулентинис-1 и каерины. Целый ряд факторов предпочтительно будет рассматриваться для поддержания целостности стабильности спирали. Например, будет использовано максимальное количество остатков стабилизации спирали (например, leu, ala или lys), и будет использовано минимальное количество остатков дестабилизации спирали (например, пролина или циклических мономерных звеньев). Остаток кэппинга будет рассматриваться (например, Gly является иллюстративным примером остатка N-кэппинга, и/или C-концевое амидирование может быть использовано для обеспечения дополнительной H-связи для стабилизации спирали. Образование солевых мостиков между остатками с противоположными зарядами, разделенными позициями $i+3$ или $i+4$, может обеспечить стабильность. Например, катионные остатки, такие как лизин, аргинин, гомоаргинин, орнитин или гистидин, могут образовывать солевые мостики с анионными остатками глутамата или аспартата.

Пептидные и пептидомиметические средства доставки лекарственного средства включают вещества, имеющие природные или модифицированные пептиды, например, D или L пептиды; α , β или γ пептиды; N-метил-пептиды; азапептиды; пептиды, имеющие одну или более амидных, то есть пептидных связей, замененных одной или несколькими мочевиными, тиомочевинными, карбаматными или сульфонилмочевинными связями; или циклические пептиды.

Нацеливающий агент доставки лекарственного средства может быть любым агентом доставки лекарственного средства, который

способен нацеливаться на конкретный рецептор. Примеры представляют собой: фолат, GalNAc, галактозу, маннозу, маннозу-6P, кластеры сахаров, такие как кластер GalNAc, кластер маннозы, кластер галактозы или аптамер. Кластер представляет собой комбинацию из двух или более единиц сахара. Нацеливающие агенты доставки лекарственного средства также включают агенты доставки лекарственного средства рецептора интегрина, агенты доставки лекарственного средства рецептора хемокина, агенты трансферрина, биотин, средства доставки рецептора серотонина, PSMA, эндотелин, GSP11, соматостатин, средства доставки лекарств LDL и HDL. Средства доставки лекарственного средства также могут быть созданы на основе нуклеиновой кислоты, например аптамера. Аптамер может быть немодифицированным или иметь любую комбинацию модификаций, описанных в данном документе.

Эндосомальные высвобождающие агенты включают имидазолы, поли или олигоимидазолы, PEI, пептиды, фузогенные пептиды, поликарбоксилаты, полианионы, маскированные олиго- или поликатионы или анионы, ацетали, полиацетали, кетали/поликетали, ортоэфир, полимеры с маскированным или немаскированным катионными или анионными зарядами, дендримеры с маскированными или маскированными катионными или анионными зарядами.

Агент доставки лекарственного средства может представлять собой модулятор РК (фармакокинетический модулятор). РК модуляторы включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, аналоги фосфолипидов, пептиды, белковые связывающие агенты, ПЭГ, витамины и т.д. Типичные РК модуляторы включают, но не ограничиваются ими, холестерин, жирные кислоты, желчную кислоту, литохолевую кислоту, диалкилглицериды, диацилглицерид, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин E, биотин и др.

Известно также, что олигонуклеотиды, которые содержат ряд фосфотриатных связей, связываются с сывороточным белком, поэтому короткие олигонуклеотиды, например, олигонуклеотиды, содержащие около 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие множество фосфотриатных связей в скелете, также попадают в данное изобретение в качестве агентов

доставки лекарственного средства (например, в качестве РК-модулирующих агентов доставки лекарственного средства).

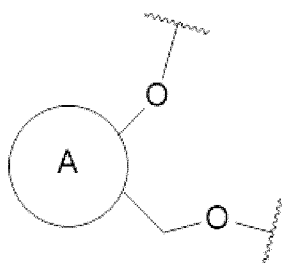
Кроме того, аптамеры, которые связывают компоненты сыворотки (например, сывороточные белки), также подпадают в данное изобретение в качестве РК-модулирующих агентов доставки лекарственного средства.

Когда агент доставки лекарственного средства содержит комбинацию двух или более фрагментов, например, липида и углевода, например, липида и пептида, все указанные два или более фрагмента могут иметь одинаковые свойства, все имеют разные свойства или некоторые фрагменты имеют аналогичные свойства, в то время как другие имеют разные свойства. Например, агент доставки лекарственного средства может обладать нацеливающими свойствами, эндосомолитической активностью и/или РК-модулирующими свойствами. Например, один фрагмент агента доставки лекарственного средства может быть гидрофильным, а другой может быть гидрофобным. В некоторых вариантах реализации изобретения фрагменты имеют разные свойства.

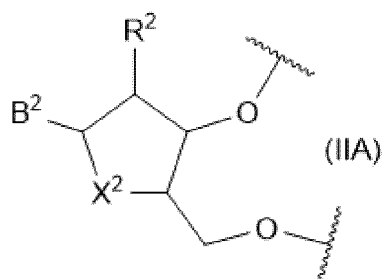
Средства доставки лекарственного средства и линкеры описаны в патентах US 7745608; US7626014; US 8034921; US 2005/0164235; и WO 2013/075035. Все патенты, патентные заявки и публикации, процитированные в данном документе, включены в полном объеме посредством ссылки.

Определение каждого символа в формуле (I) подробно объясняется в следующих вариантах реализации изобретения.

В одном варианте реализации изобретения, подструктура:

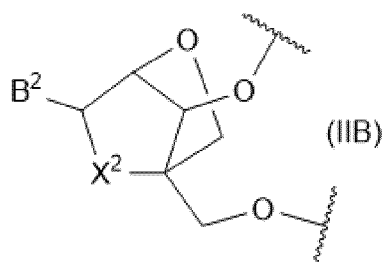


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA):

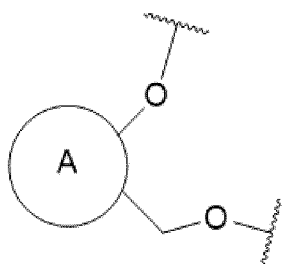


или,

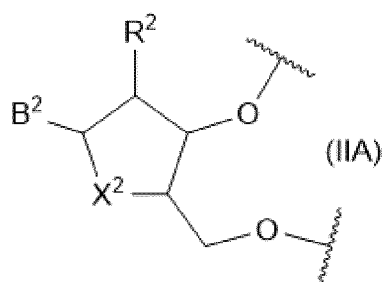
подструктуру, представленную формулой (IIB):



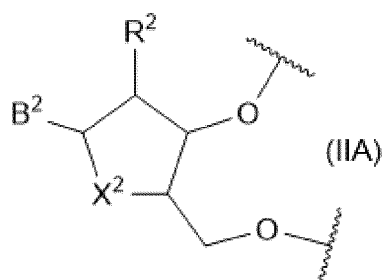
В другом варианте реализации изобретения, подструктура:



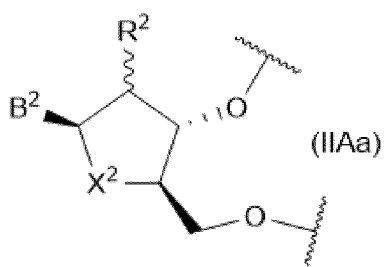
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA):



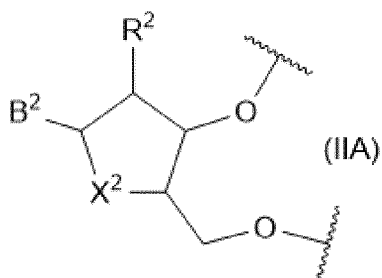
В другом варианте реализации изобретения, подструктура, представленная формулой (IIA):



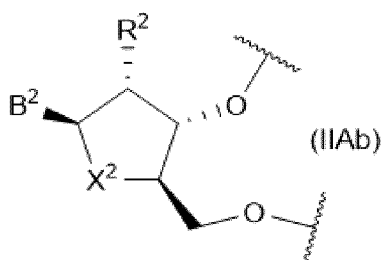
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAa):



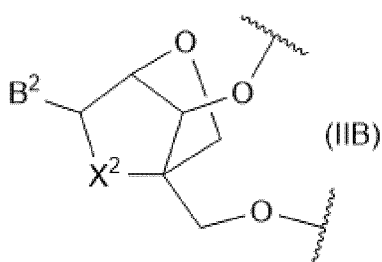
В другом варианте реализации изобретения, подструктура, представленная формулой (IIA) :



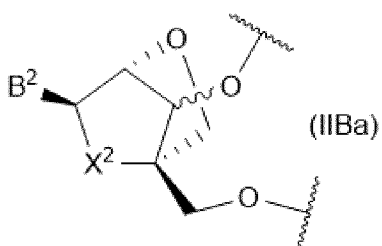
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAb) :



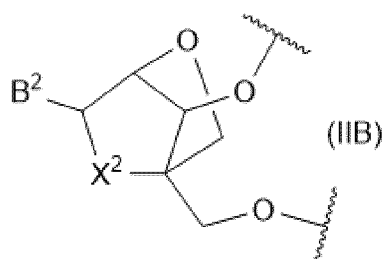
В другом варианте реализации изобретения, подструктура, представленная формулой (IIB) :



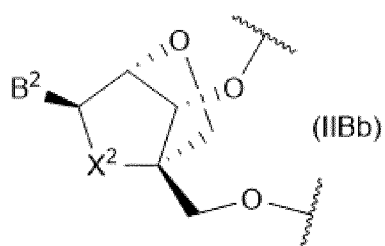
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIBa) :



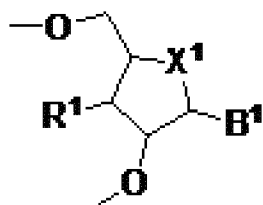
В другом варианте реализации изобретения, подструктура, представленная формулой (IIB) :



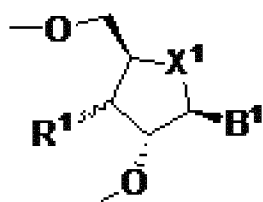
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIBb) :



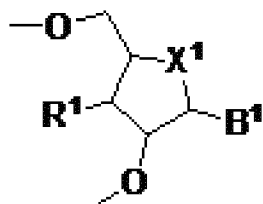
В другом варианте реализации изобретения, подструктура:



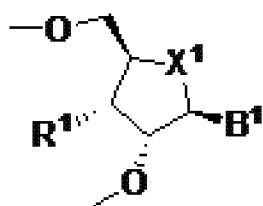
представляет собой



В другом варианте реализации изобретения, подструктура:



представляет собой



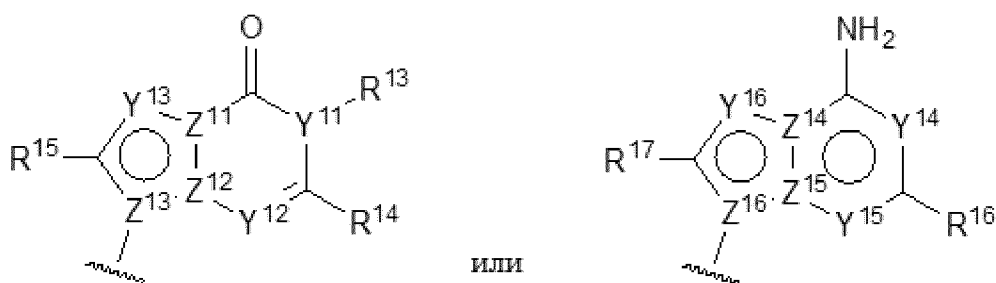
В другом варианте реализации изобретения R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена.

В другом варианте реализации изобретения R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом фтора.

В другом варианте реализации изобретения R^1 представляет собой гидроксильную группу.

В другом варианте реализации изобретения R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом фтора.

В другом варианте реализации изобретения, B^1 представляет собой группу, представленную



В другом варианте реализации изобретения R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель.

В другом варианте реализации изобретения Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a} .

В другом варианте реализации изобретения, Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C.

В другом варианте реализации изобретения R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель.

В другом варианте реализации изобретения R^{13} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{14} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу,

В другом варианте реализации изобретения R^{14} представляет собой атом водорода или аминогруппу.

В другом варианте реализации изобретения R^{14} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{15} предпочтительно представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{13} и R^{15} оба представляют собой атомы водорода, и R^{14} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу (в частности, атом водорода или аминогруппу).

В другом варианте реализации изобретения R^{13} , R^{14} и R^{15} все представляют собой атомы водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{16} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{17} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения Y^{11} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{12} представляет собой N или CH,

В другом варианте реализации изобретения Y^{12} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{13} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

В другом варианте реализации изобретения Y^{13} представляет собой N или CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{13} представляет собой CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N или CH, и Y^{13} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

В другом варианте реализации изобретения, Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N или CH, и Y^{13} представляет собой N или CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой CF, Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет

собой N, или Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой CN, и Y^{13} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{14} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{15} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{16} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

В другом варианте реализации изобретения Y^{16} представляет собой N или CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{16} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения, Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

В другом варианте реализации изобретения, Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N или CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N, и Y^{16} представляет собой N, или Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N, и Y^{16} представляет собой CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{11} представляет собой C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{12} представляет собой C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{13} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{11} представляет собой C, Z^{12} представляет собой C, и Z^{13} представляет собой N.

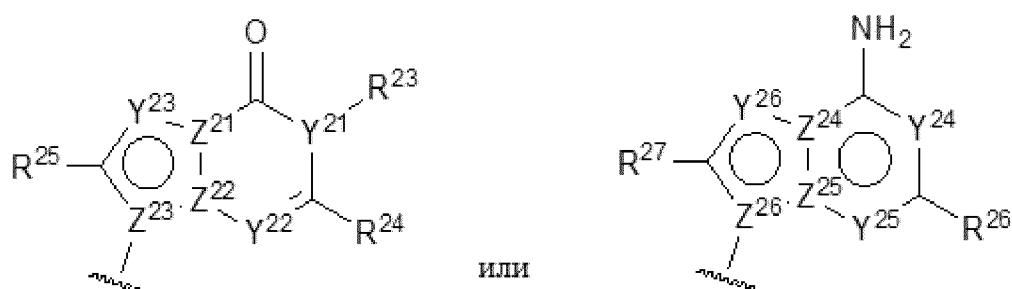
В другом варианте реализации изобретения, Z^{14} предпочтительно представляет собой С.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{15} предпочтительно представляет собой С.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{16} предпочтительно представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Z^{14} представляет собой С, Z^{15} представляет собой С, и Z^{16} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения, B^2 представляет собой группу, представленную



В другом варианте реализации изобретения R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель.

В другом варианте реализации изобретения Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} .

В другом варианте реализации изобретения, Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или С.

В другом варианте реализации изобретения R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель.

В другом варианте реализации изобретения R^{23} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{24} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу.

В другом варианте реализации изобретения R^{24} представляет собой атом водорода или аминогруппу.

В другом варианте реализации изобретения R^{24} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{25} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{26} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения R^{27} представляет собой атом водорода.

В другом варианте реализации изобретения Y^{21} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{22} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{23} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

В другом варианте реализации изобретения Y^{23} представляет собой N или CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{23} представляет собой CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

В другом варианте реализации изобретения Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой N или CF.

В другом варианте реализации изобретения, Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой CF, или Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{24} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{25} представляет собой N или CH.

В другом варианте реализации изобретения Y^{25} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{26} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

В другом варианте реализации изобретения Y^{26} представляет собой N или CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{26} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N или CH, и Y^{26} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

В другом варианте реализации изобретения, Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N или CH, и Y^{26} представляет собой N или CF.

В другом варианте реализации изобретения Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой N; Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой CF; или Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой CH, и Y^{26} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{21} представляет собой N или C

В другом варианте реализации изобретения, Z^{21} представляет собой C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{22} представляет собой C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{23} представляет собой N или C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{23} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{21} представляет собой N или C, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой N или C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{21} представляет собой C, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой N, или

Z^{21} представляет собой N, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{21} представляет собой C, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{24} представляет собой N или C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{24} представляет собой C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{25} представляет собой C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{26} представляет собой N или C.

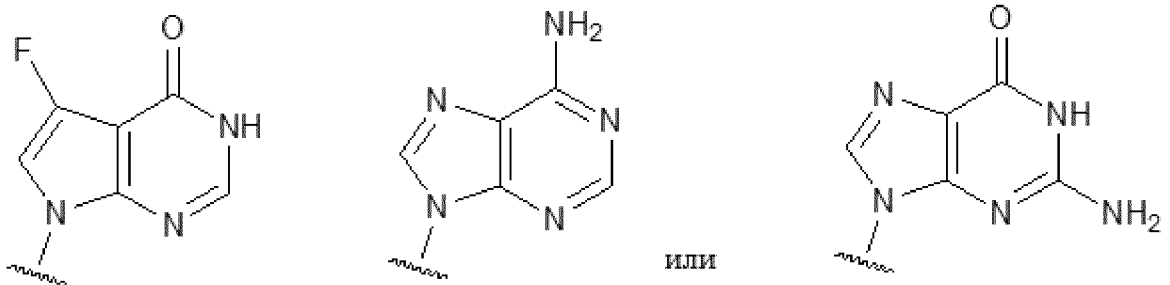
В другом варианте реализации изобретения, Z^{26} представляет собой N.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{24} представляет собой N или C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N или C.

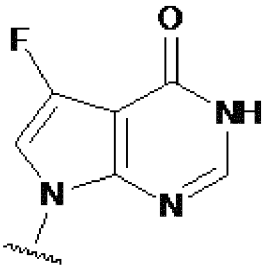
В другом варианте реализации изобретения, Z^{24} представляет собой C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N, или Z^{24} представляет собой N, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой C.

В другом варианте реализации изобретения, Z^{24} представляет собой C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N.

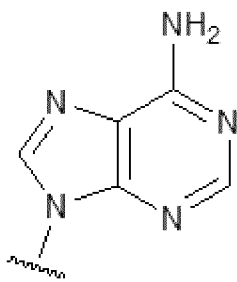
В другом варианте реализации изобретения, V^1 и V^2 , каждый независимо, представляют собой



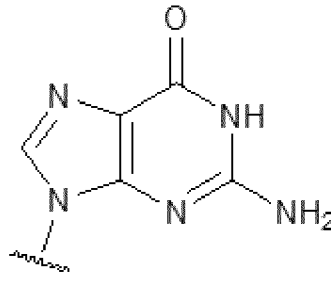
В другом варианте реализации изобретения, по меньшей мере один из V^1 и V^2 представляет собой



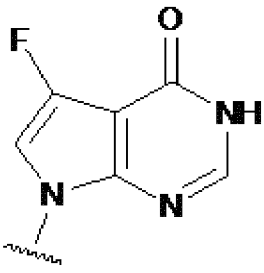
и в таком случае другой представляет собой



ИЛИ

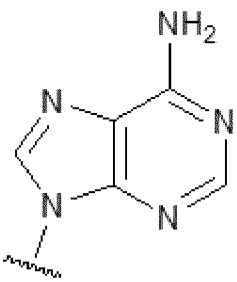


В другом варианте реализации изобретения, B^1 представляет собой

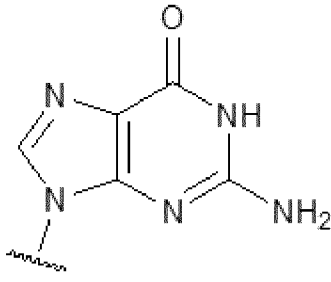


, и

B^2 представляет собой



ИЛИ



В другом варианте реализации изобретения,

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой С.

В другом варианте реализации изобретения, X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

В другом варианте реализации изобретения, X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода.

В другом варианте реализации изобретения, Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

В другом варианте реализации изобретения, Q^1 представляет собой атом кислорода.

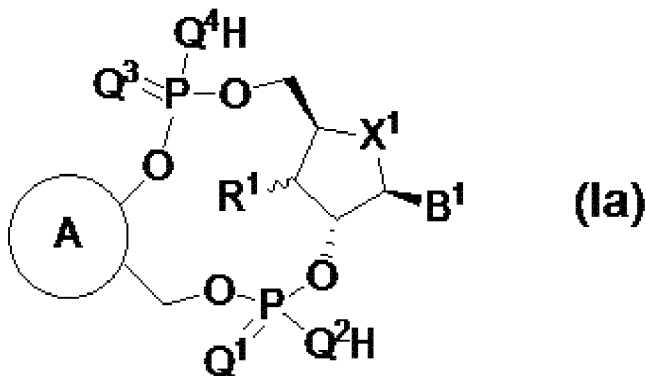
В другом варианте реализации изобретения, Q^3 представляет собой атом кислорода.

В другом варианте реализации изобретения, Q^1 и Q^3 оба представляют собой атомы кислорода, и Q^2 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

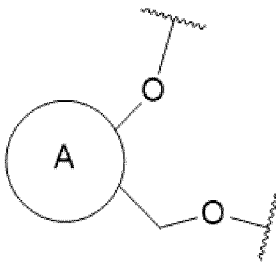
В другом варианте реализации изобретения, Q^1 представляет собой атом кислорода, Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы, Q^3 представляет собой атом кислорода, и Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

В другом варианте реализации изобретения, Q^1 представляет собой атом кислорода, Q^2 представляет собой атом серы, Q^3 представляет собой атом кислорода, и Q^4 представляет собой атом серы.

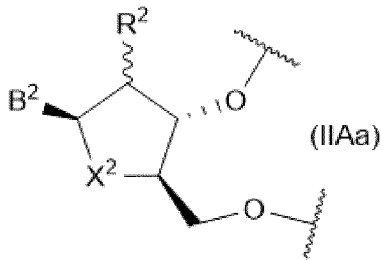
В другом варианте реализации изобретения, Соединение (I) представляет собой соединение, представленное формулой (Ia):



где подструктура:

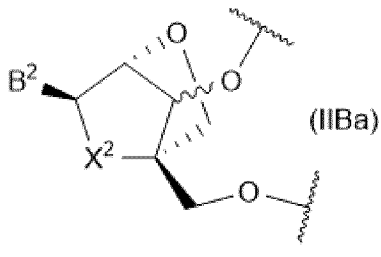


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAa):



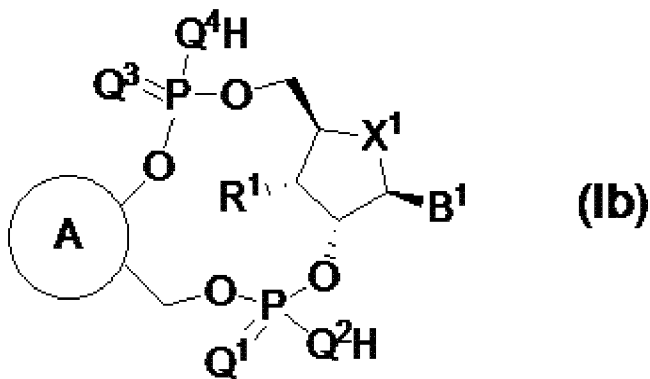
или,

подструктуру, представленную формулой (IIBa):

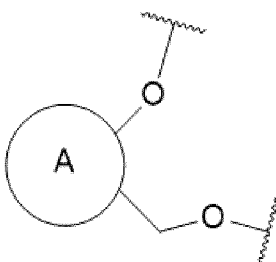


или его соль (далее иногда называемая соединением (Ia)).

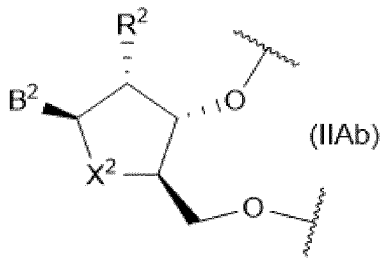
В другом варианте реализации изобретения, Соединение (I) представляет собой соединение, представленное формулой (Ib):



где подструктура:

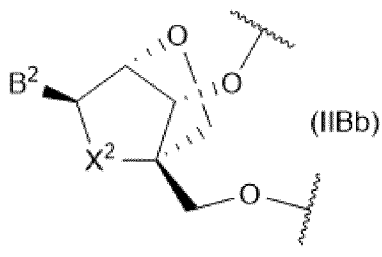


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAb):



или,

подструктуру, представленную формулой (IIBb):

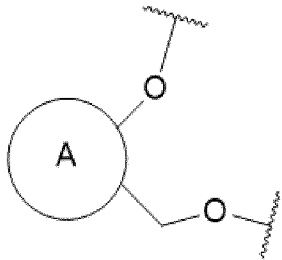


или его соль (далее иногда называемая соединением (Ib)).

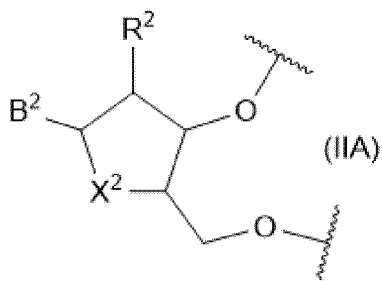
Примеры соединения (I) включают следующие соединения.

Соединение A1

Соединение A1 представляет собой соединение формулы (I), где подструктура:



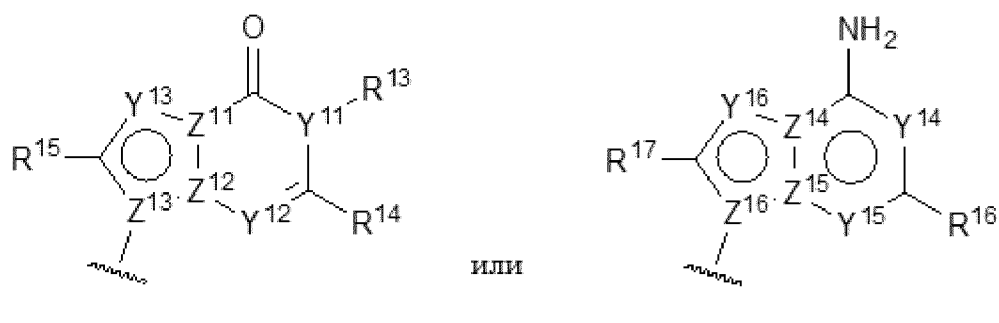
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA):



R¹ представляет собой гидроксильную группу;

R² представляет собой гидроксильную группу или атом галогена (например, атом фтора);

B¹ представляет собой группу, представленную



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

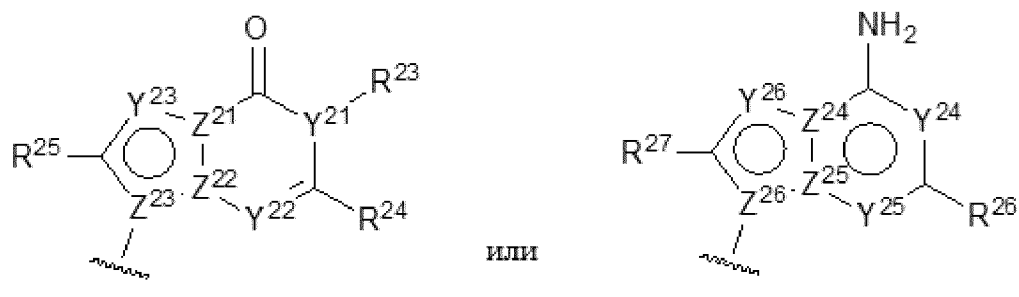
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

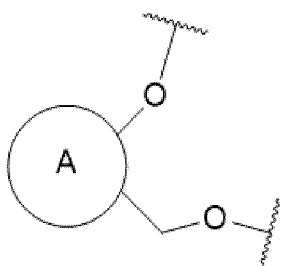
X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

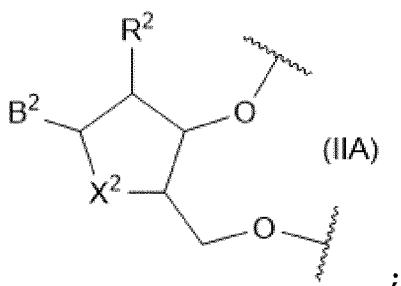
Соединение B1

Соединение B1 представляет собой соединение формулы (I), где

подструктура:



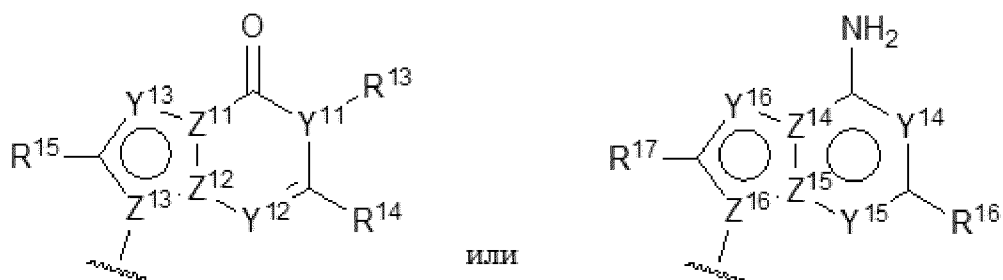
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA) :



R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

B^1 представляет собой группу, представленную



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CF;

(например, Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой CF; Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой N; или Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой CH, и Y^{13} представляет собой N);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CF;

(например, Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N; или Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой CF);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

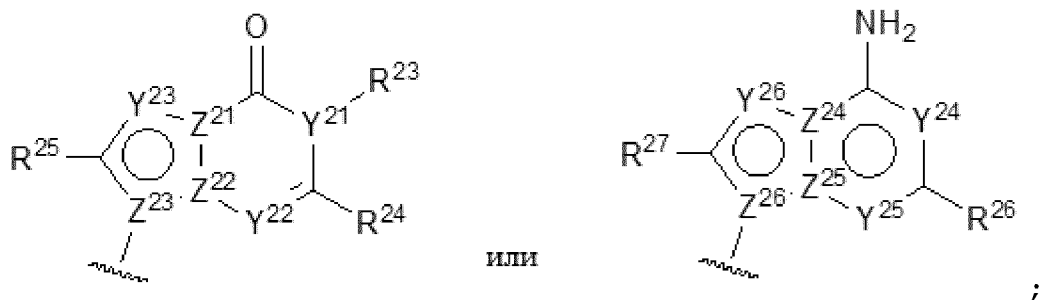
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CF;

(например, Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой CF; или Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой N);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CF;

(например, Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой N; Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой CF; или Y^{24}

представляет собой N, Y^{25} представляет собой CH, и Y^{26} представляет собой N);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

(например, Z^{21} представляет собой C, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой N; или Z^{21} представляет собой N, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой C);

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

(например, Z^{24} представляет собой C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N; или Z^{24} представляет собой N, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой C)

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q^3 представляет собой атом кислорода; и

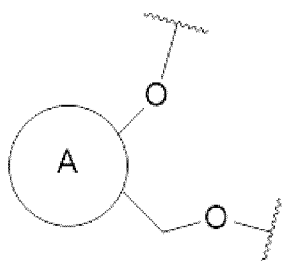
Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение A1-a

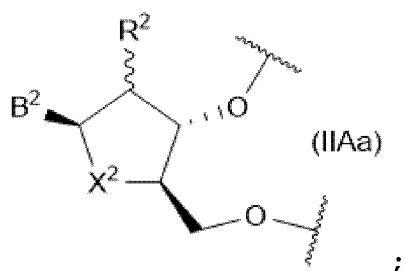
Соединение A1-a представляет собой соединение формулы (Ia),

где

подструктура:



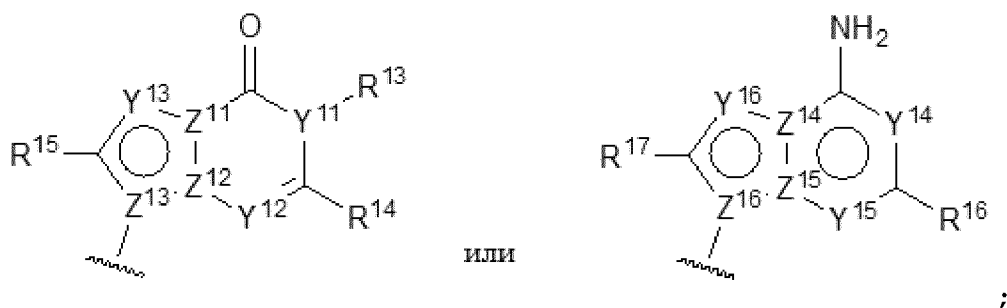
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAa):



R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом галогена (предпочтительно атом фтора);

B^1 представляет собой группу, представленную



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

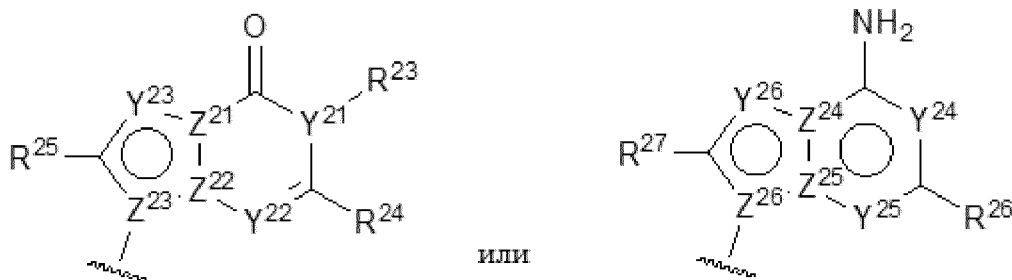
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

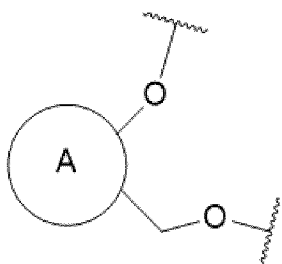
iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

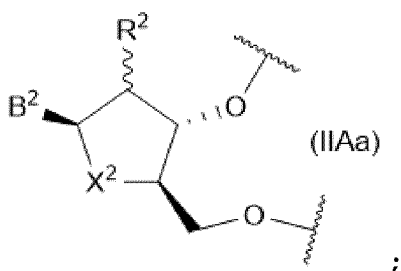
Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

Соединение В1-а

Соединение В1-а представляет собой соединение формулы (Ia), где подструктура:



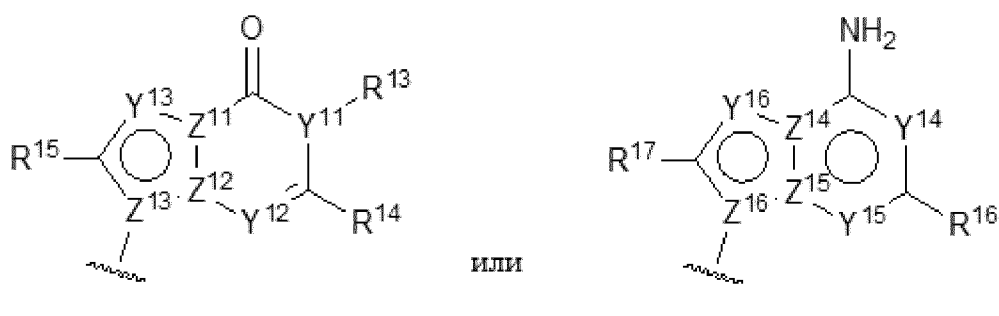
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAa):



R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

B^1 представляет собой группу, представленную



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CF;

(например, Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой CF; Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой N; или Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой CH, и Y^{13} представляет собой N);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CF;

(например, Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N; или Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой CF);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

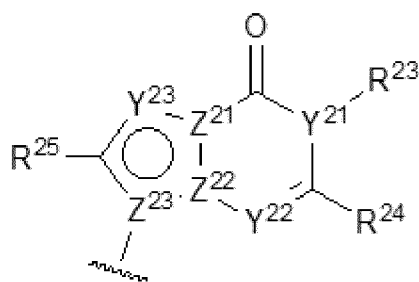
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

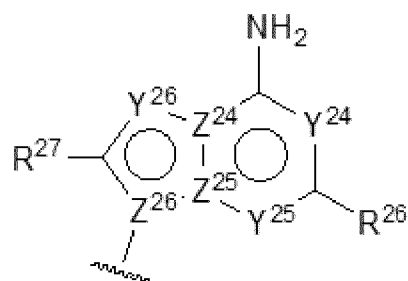
Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



или



;

R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CF;

(например, Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой CF; или Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой N)

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CF;

(например, Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой N; Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой CF; или Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой CH, и Y^{26} представляет собой N);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

(например, Z^{21} представляет собой C, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой N; или Z^{21} представляет собой N, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой C);

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

(например, Z^{24} представляет собой C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N, или Z^{24} представляет собой N, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой C);

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

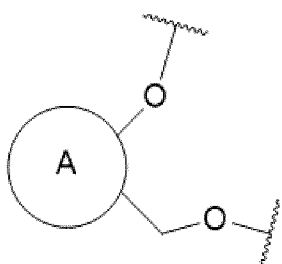
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q^3 представляет собой атом кислорода; и

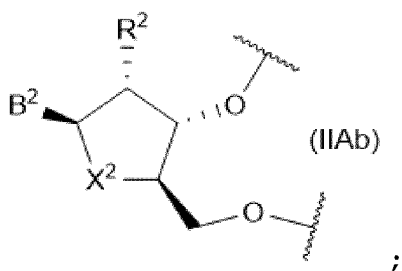
Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение A1-b

Соединение A1-b представляет собой соединение формулы (Ib), где подструктура:



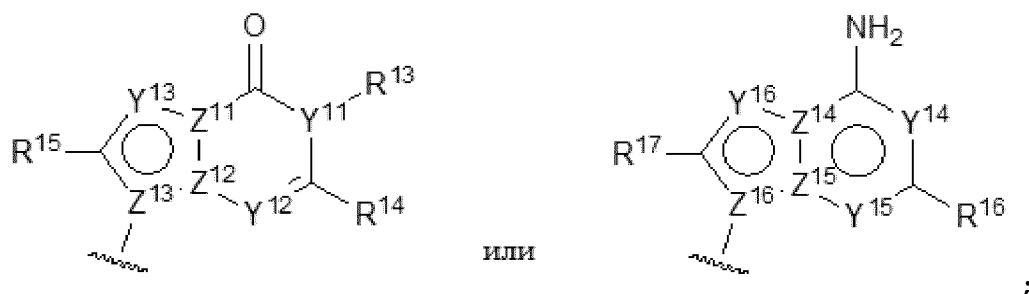
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAb):



R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом галогена (например, атом фтора);

B^1 представляет собой группу, представленную



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

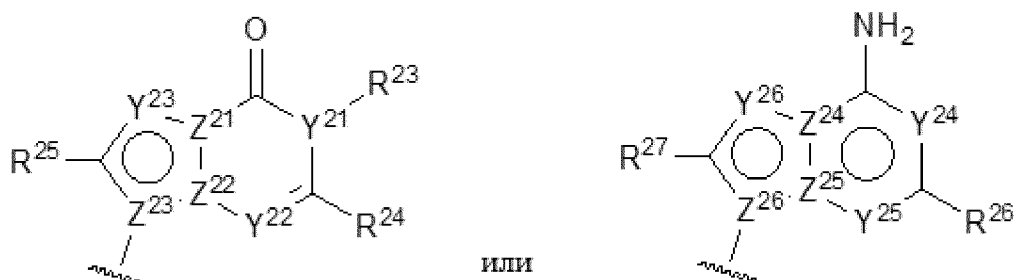
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

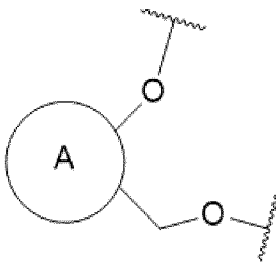
iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой С;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

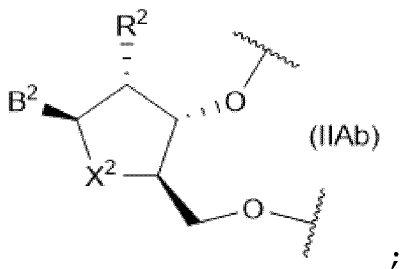
Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

Соединение В1-b

Соединение В1-b представляет собой соединение формулы (Ib), где подструктура:



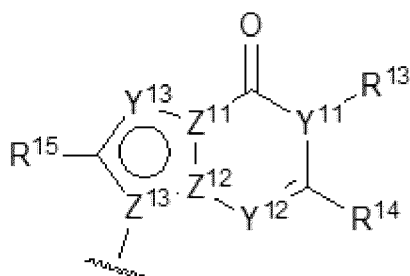
представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAb):



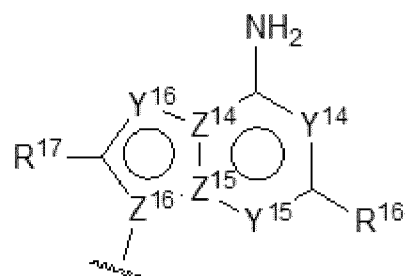
R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

B^1 представляет собой группу, представленную



ИЛИ



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CF;

(например, Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой CF; Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой N; или Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой CH, и Y^{13} представляет собой N);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CF;

(например, Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N; или Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой CF);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

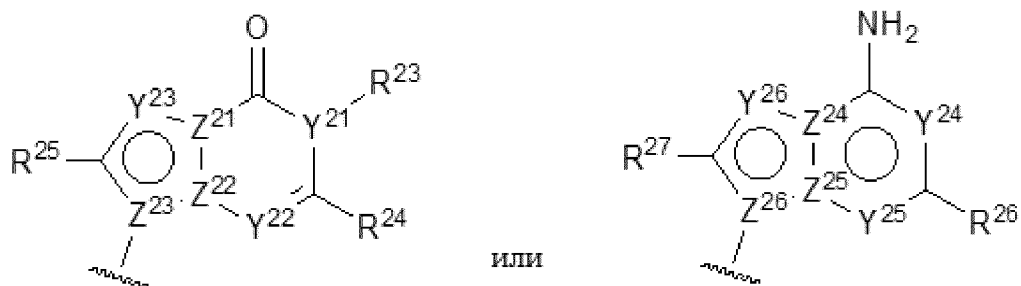
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CF;

(например, Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой CF; или Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой N);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CF;

(например, Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой N; Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой CF, или Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой CH, и Y^{26} представляет собой N);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

(например, Z^{21} представляет собой C, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой N; или Z^{21} представляет собой N, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой C);

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

(например, Z^{24} представляет собой C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N; или Z^{24} представляет собой N, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой C);

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

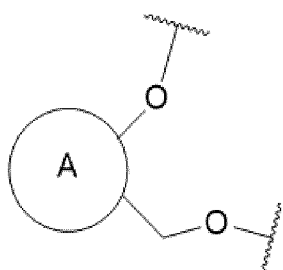
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q^3 представляет собой атом кислорода; и

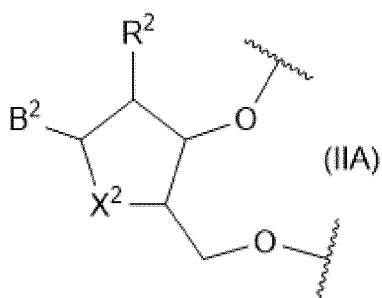
Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение A2

Соединение A2 представляет собой соединение формулы (I) где подструктура:

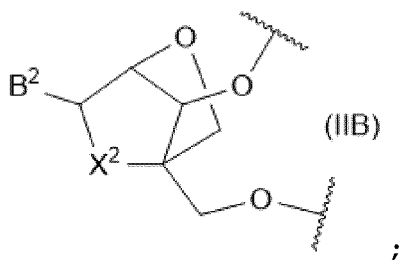


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA):



или,

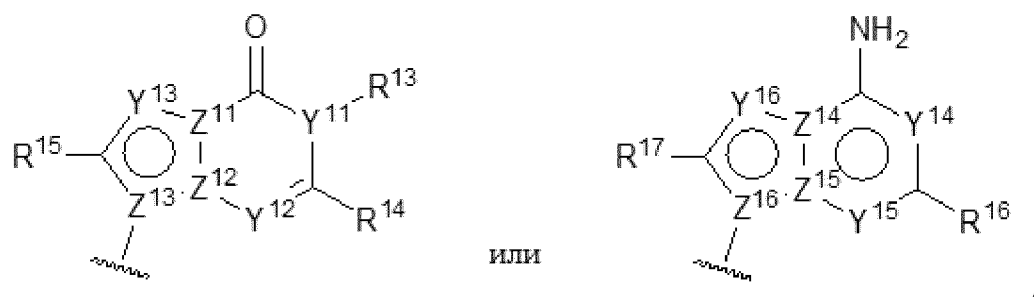
подструктуру, представленную формулой (IIB):



R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом галогена (например, атом фтора);

B^1 представляет собой группу, представленную



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

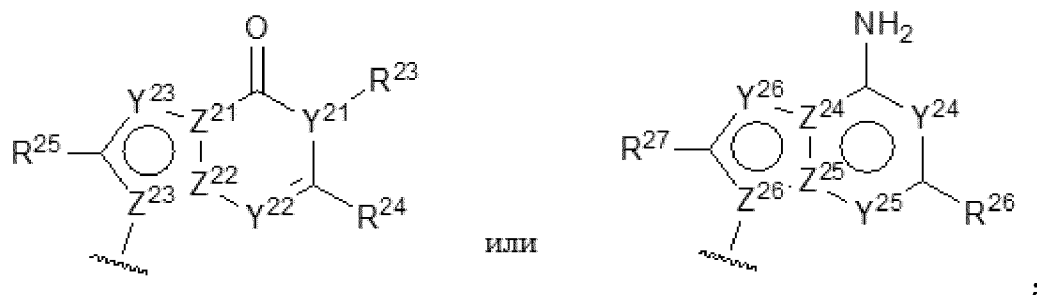
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

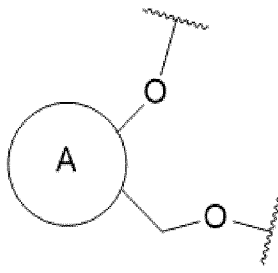
iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

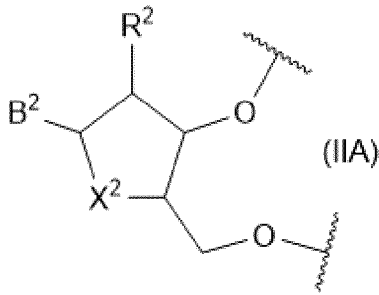
Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

Соединение B2

Соединение B2 представляет собой соединение формулы (I) где подструктура:

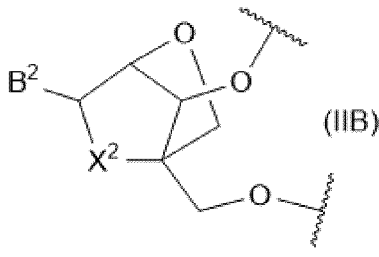


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA) :



или,

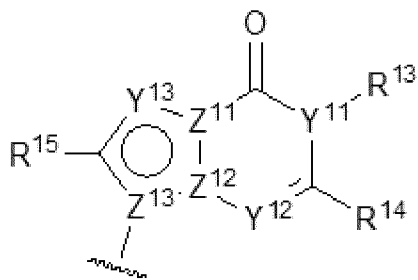
подструктуру, представленную формулой (IIB) :



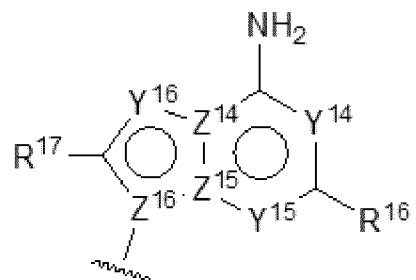
R¹ представляет собой гидроксильную группу;

R² представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

B¹ представляет собой группу, представленную



или



R¹³ представляет собой атом водорода;

R¹⁴ представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R¹⁵ представляет собой атом водорода;

R¹⁶ представляет собой атом водорода;

R¹⁷ представляет собой атом водорода;

Y¹¹ представляет собой N;

Y¹² представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CF;

(например, Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой CF; Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой N; или Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой CH, и Y^{13} представляет собой N);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CF;

(например, Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N; или Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой CF);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

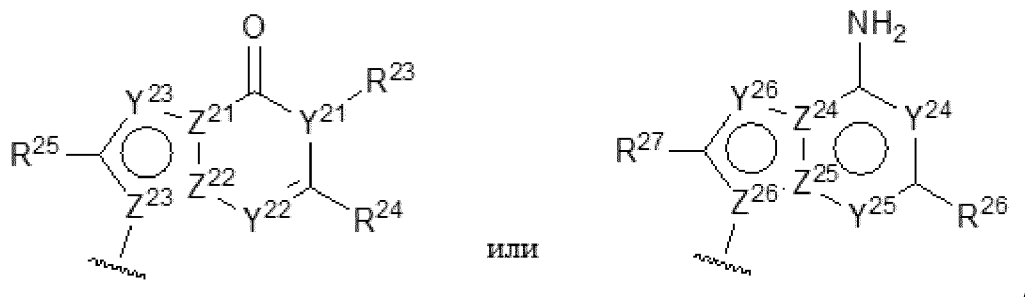
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CF;

(например, Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой CF; или Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой N);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CF;

(например, Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой N; Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой CF, или Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой CH, и Y^{26} представляет собой N);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

(например, Z^{21} представляет собой C, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой N; или Z^{21} представляет собой N, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой C);

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

(например, Z^{24} представляет собой C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N; или Z^{24} представляет собой N, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой C)

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

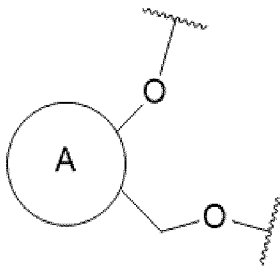
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q^3 представляет собой атом кислорода; и

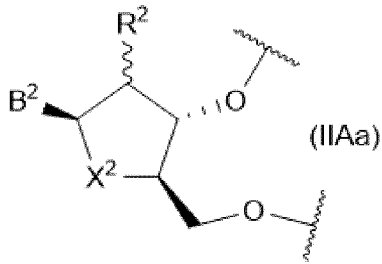
Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение A2-a

Соединение А2-а представляет собой соединение формулы (Ia), где подструктура:

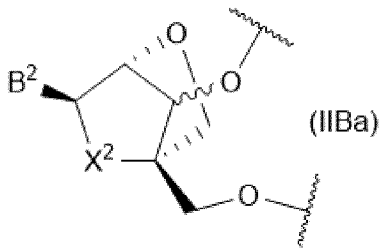


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAa):



или,

подструктуру, представленную формулой (IIBa):

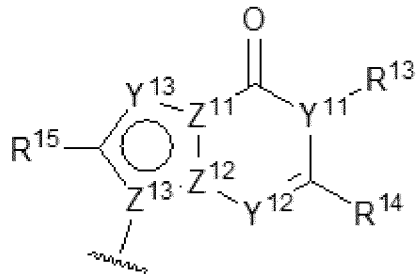


;

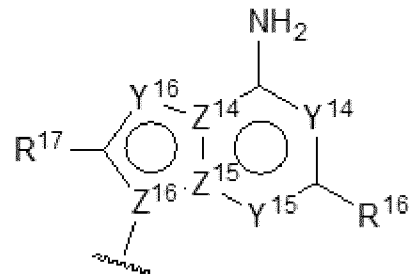
R¹ представляет собой гидроксильную группу;

R² представляет собой гидроксильную группу или атом галогена (например, атом фтора);

B¹ представляет собой группу, представленную



или



;

R¹³ представляет собой атом водорода;

R¹⁴ представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R¹⁵ представляет собой атом водорода;

R¹⁶ представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

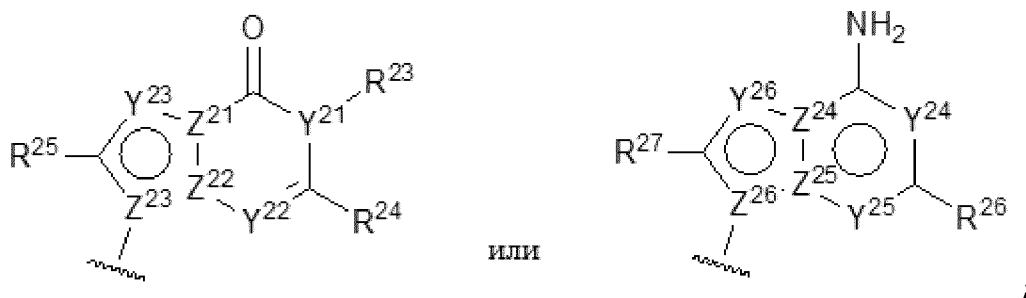
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

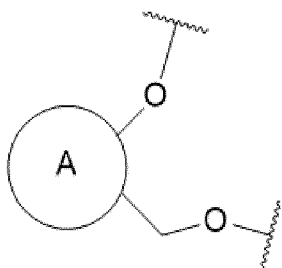
iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

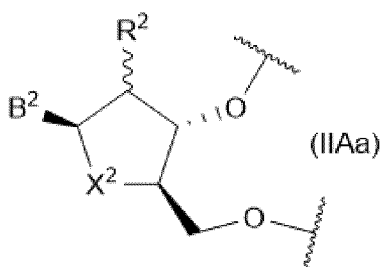
Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

Соединение В2-а

Соединение В2-а представляет собой соединение формулы (I), где подструктура:

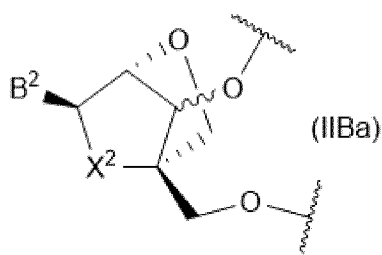


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAa):



или,

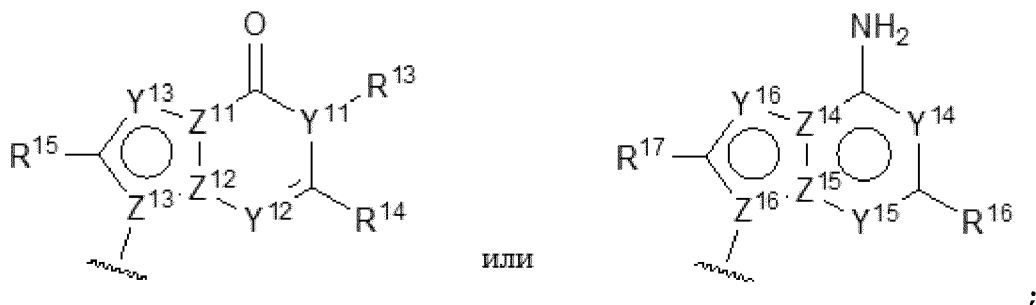
подструктуру, представленную формулой (IIBa):



R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

B^1 представляет собой группу, представленную



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CF;

(например, Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой CF; Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой N; или Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой CH, и Y^{13} представляет собой N);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CF;

(например, Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N; или Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой CF);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

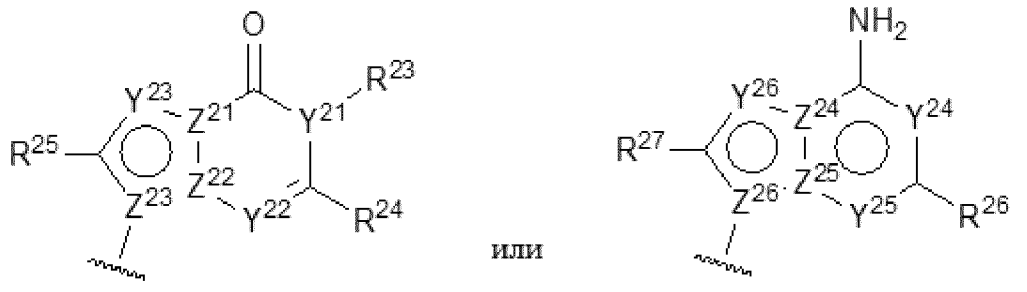
Z¹³ представляет собой N;

Z¹⁴ представляет собой C;

Z¹⁵ представляет собой C;

Z¹⁶ представляет собой N;

B² представляет собой группу, представленную



R²³ представляет собой атом водорода;

R²⁴ представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R²⁵ представляет собой атом водорода;

R²⁶ представляет собой атом водорода;

R²⁷ представляет собой атом водорода;

Y²¹ представляет собой N;

Y²² представляет собой N;

Y²³ представляет собой N или CF;

(например, Y²¹ представляет собой N, Y²² представляет собой N и Y²³ представляет собой CF; или Y²¹ представляет собой N, Y²² представляет собой N и Y²³ представляет собой N);

Y²⁴ представляет собой N;

Y²⁵ представляет собой N или CH;

Y²⁶ представляет собой N или CF;

(например, Y²⁴ представляет собой N, Y²⁵ представляет собой N и Y²⁶ представляет собой N; Y²⁴ представляет собой N, Y²⁵ представляет собой N и Y²⁶ представляет собой CF; или Y²⁴ представляет собой N, Y²⁵ представляет собой CH, и Y²⁶ представляет собой N);

Z²¹ представляет собой N или C;

Z²² представляет собой C;

Z²³ представляет собой N или C;

(например, Z²¹ представляет собой C, Z²² представляет собой C, и Z²³ представляет собой N; или Z²¹ представляет собой N, Z²² представляет собой C, и Z²³ представляет собой C);

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

(например, Z^{24} представляет собой C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N; или Z^{24} представляет собой N, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой C);

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

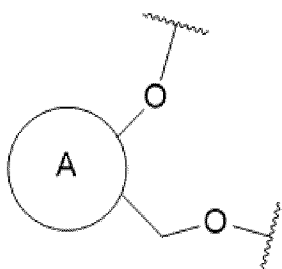
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q^3 представляет собой атом кислорода; и

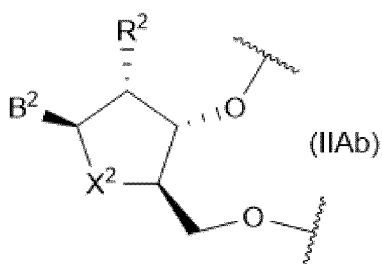
Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение A2-b

Соединение A2-b представляет собой соединение формулы (Ib), где подструктура:

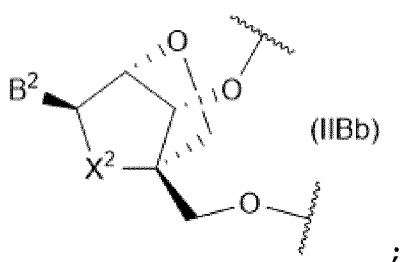


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAb):



или,

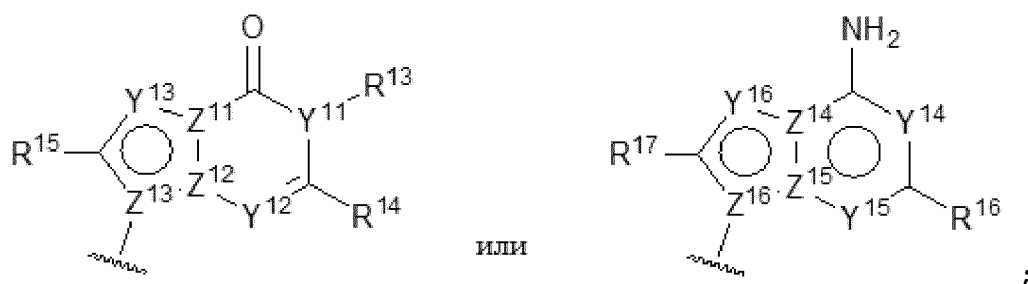
подструктуру, представленную формулой (IIBb):



R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом галогена (например, атом фтора);

B^1 представляет собой группу, представленную



R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CR^{1a} , где R^{1a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

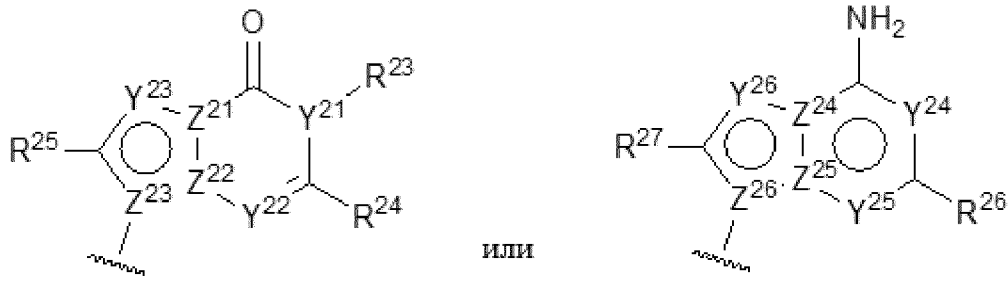
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CR^{2a} , где R^{2a} представляет собой атом галогена (например, атом фтора);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

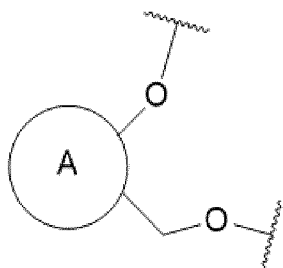
iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

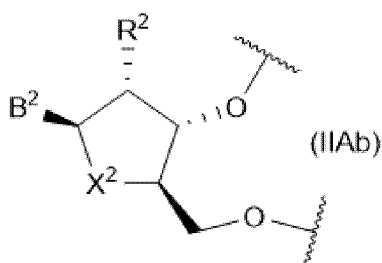
Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

Соединение В2-б

Соединение В2-б представляет собой соединение формулы (Ib), где подструктура:

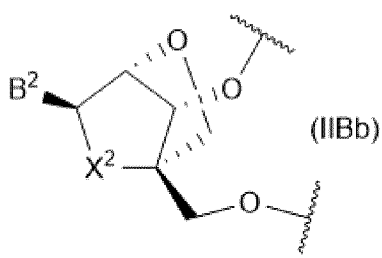


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAb):



или,

подструктуру, представленную формулой (IIBb):

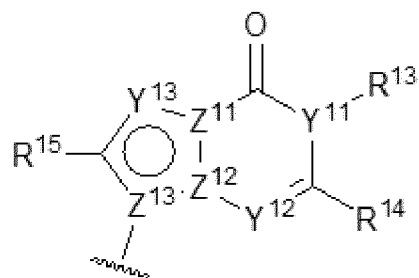


;

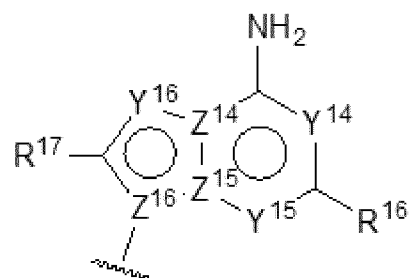
R^1 представляет собой гидроксильную группу;

R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

B^1 представляет собой группу, представленную



или



;

R^{13} представляет собой атом водорода;

R^{14} представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R^{15} представляет собой атом водорода;

R^{16} представляет собой атом водорода;

R^{17} представляет собой атом водорода;

Y^{11} представляет собой N;

Y^{12} представляет собой N или CH;

Y^{13} представляет собой N или CF;

(например, Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой CF; Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой N и Y^{13} представляет собой N; или Y^{11} представляет собой N, Y^{12} представляет собой CH, и Y^{13} представляет собой N);

Y^{14} представляет собой N;

Y^{15} представляет собой N;

Y^{16} представляет собой N или CF;

(например, Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой N; или Y^{14} представляет собой N, Y^{15} представляет собой N и Y^{16} представляет собой CF);

Z^{11} представляет собой C;

Z^{12} представляет собой C;

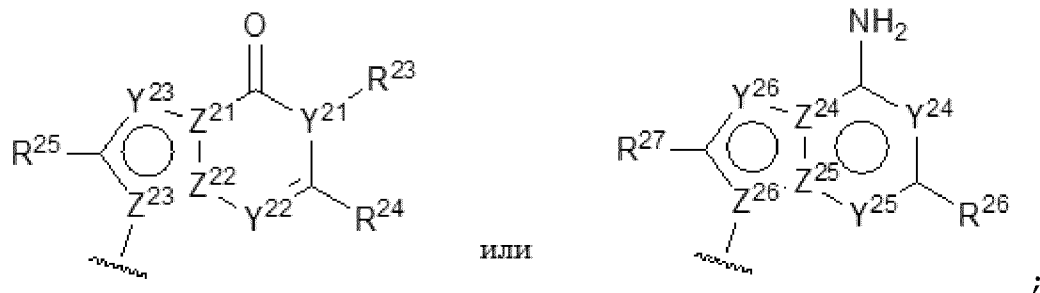
Z^{13} представляет собой N;

Z^{14} представляет собой C;

Z^{15} представляет собой C;

Z^{16} представляет собой N;

B^2 представляет собой группу, представленную



R^{23} представляет собой атом водорода;

R^{24} представляет собой атом водорода или аминогруппу;

R^{25} представляет собой атом водорода;

R^{26} представляет собой атом водорода;

R^{27} представляет собой атом водорода;

Y^{21} представляет собой N;

Y^{22} представляет собой N;

Y^{23} представляет собой N или CF;

(например, Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой CF; или Y^{21} представляет собой N, Y^{22} представляет собой N и Y^{23} представляет собой N);

Y^{24} представляет собой N;

Y^{25} представляет собой N или CH;

Y^{26} представляет собой N или CF;

(например, Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой N; Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой N и Y^{26} представляет собой CF, или Y^{24} представляет собой N, Y^{25} представляет собой CH, и Y^{26} представляет собой N);

Z^{21} представляет собой N или C;

Z^{22} представляет собой C;

Z^{23} представляет собой N или C;

(например, Z^{21} представляет собой C, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой N; или Z^{21} представляет собой N, Z^{22} представляет собой C, и Z^{23} представляет собой C)

Z^{24} представляет собой N или C;

Z^{25} представляет собой C;

Z^{26} представляет собой N или C;

(например, Z^{24} представляет собой C, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой N; или Z^{24} представляет собой N, Z^{25} представляет собой C, и Z^{26} представляет собой C)

при условии, что

i) по меньшей мере один из Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} представляет собой CR^{1a} ,

ii) по меньшей мере один из Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} представляет собой CR^{2a} , или

iii) по меньшей мере один из Z^{13} , Z^{16} , Z^{23} и Z^{26} представляет собой C;

X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

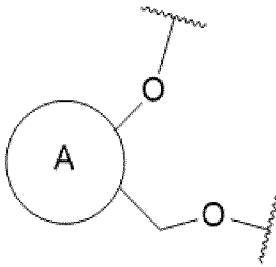
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q^3 представляет собой атом кислорода; и

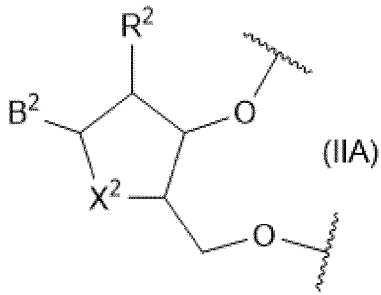
Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение С2

Соединение С2 представляет собой соединение формулы (I) где подструктура:

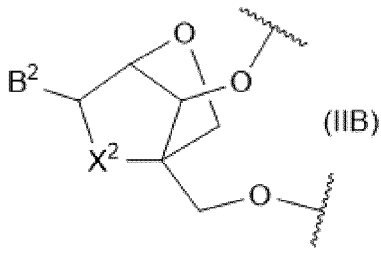


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA):



или,

подструктуру, представленную формулой (IIB):

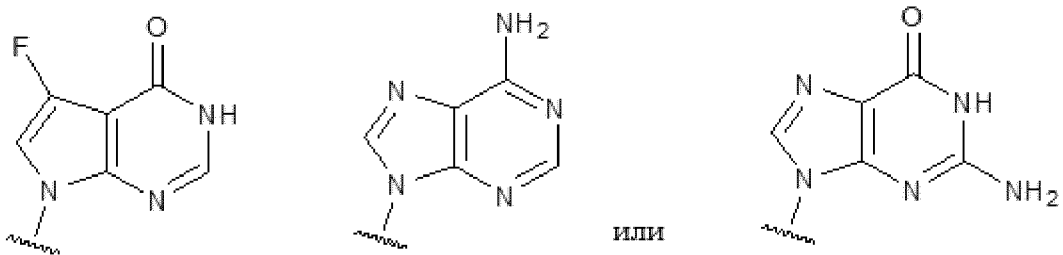


;

R^1 представляет собой гидроксильную группу;

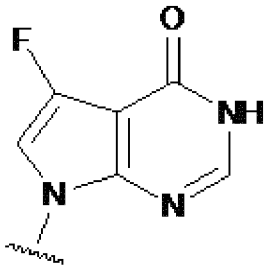
R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

V^1 и V^2 , каждый независимо, представляют собой

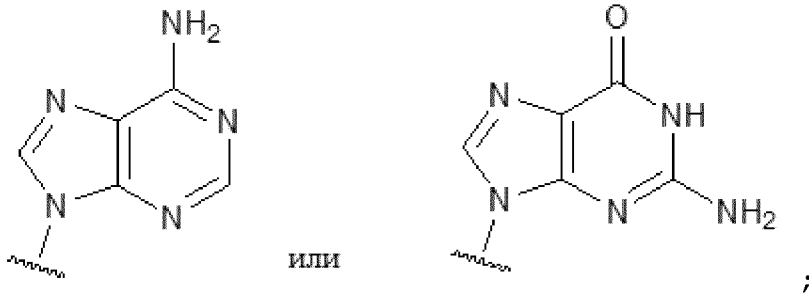


и

по меньшей мере один из V^1 и V^2 представляет собой



и, например, другой представляет собой



X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

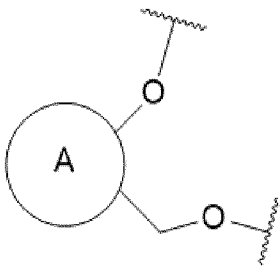
Q^3 представляет собой атом кислорода; и

Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

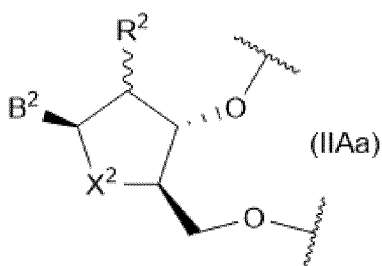
Соединение С2-а

Соединение С2-а представляет собой соединение формулы (Ia),

где подструктура:

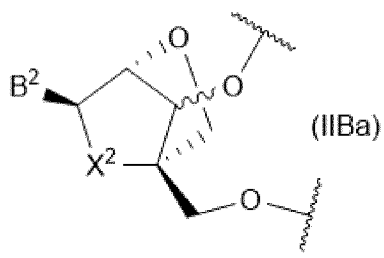


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAa):



или,

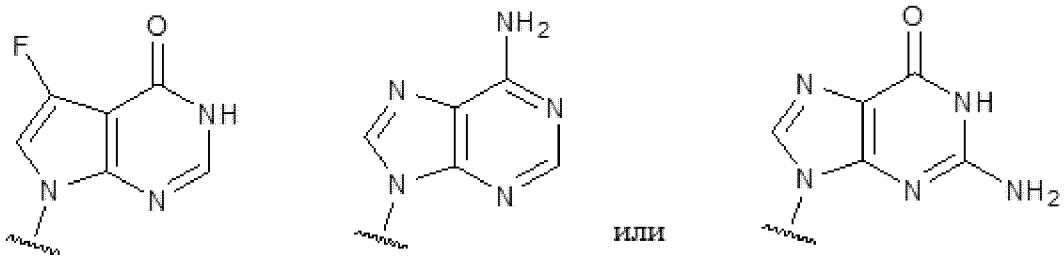
подструктуру, представленную формулой (IIBa):



R^1 представляет собой гидроксильную группу;

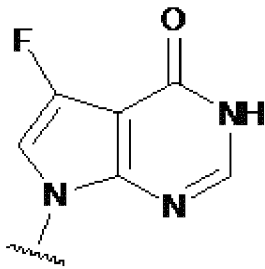
R^2 представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

V^1 и V^2 , каждый независимо, представляют собой

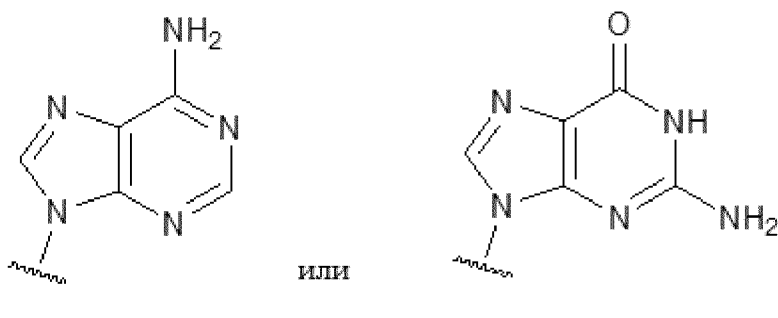


и

по меньшей мере один из V^1 и V^2 представляет собой



и, например, другой представляет собой



X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

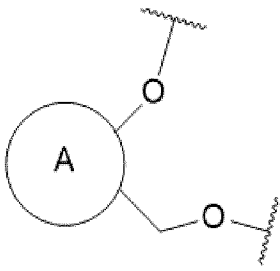
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q^3 представляет собой атом кислорода; и

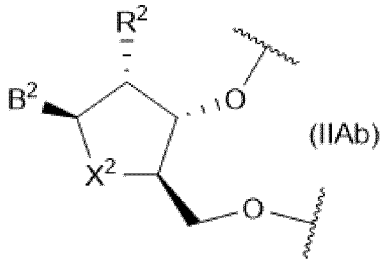
Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение С2- b

Соединение С2-в представляет собой соединение формулы (Ib), где подструктура:

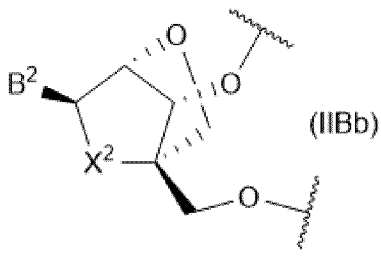


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAb):



или,

подструктуру, представленную формулой (IIBb):

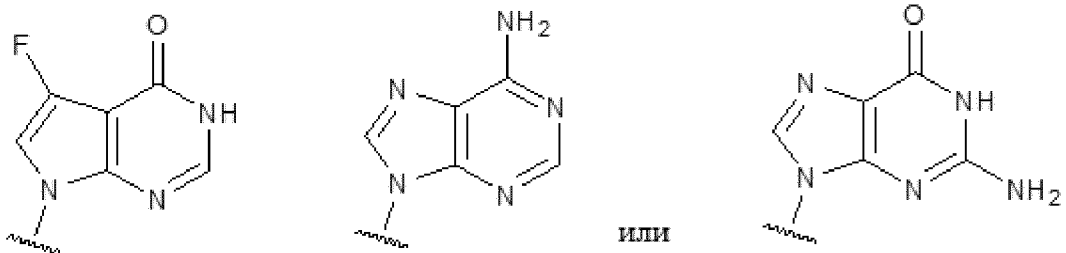


;

R¹ представляет собой гидроксильную группу;

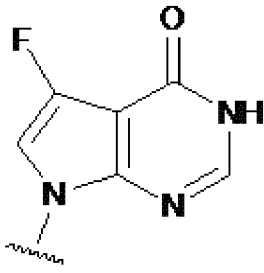
R² представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

B¹ и B², каждый независимо, представляют собой

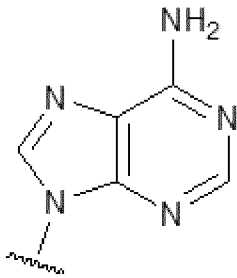


и

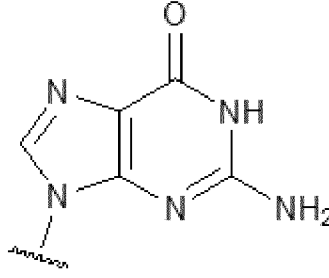
по меньшей мере один из B¹ и B² представляет собой



и, например, другой представляет собой



ИЛИ



;

X^1 и X^2 оба представляют собой атомы кислорода;

Q^1 представляет собой атом кислорода;

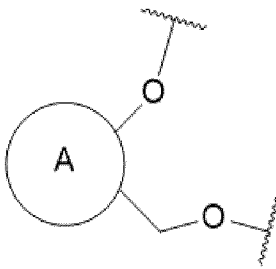
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q^3 представляет собой атом кислорода; и

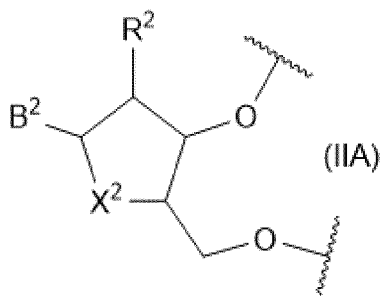
Q^4 представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение D2

Соединение D2 представляет собой соединение формулы (I) где подструктура:

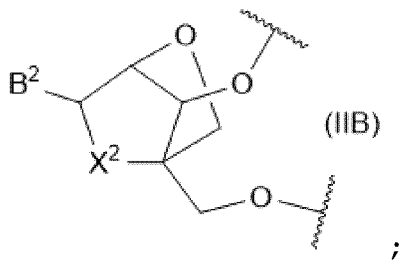


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA):



или,

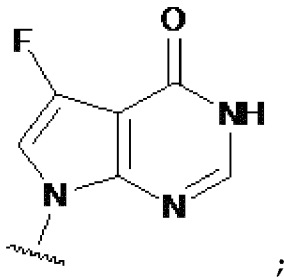
подструктуру, представленную формулой (IIB):



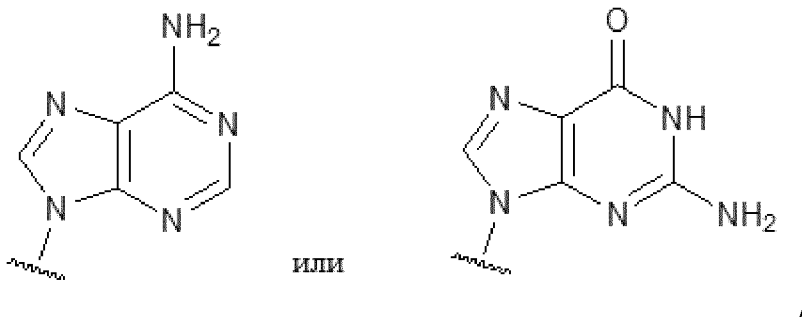
R¹ представляет собой гидроксильную группу;

R² представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

V¹ представляет собой группу, представленную



V² представляет собой группу, представленную



X¹ и X² оба представляют собой атомы кислорода;

Q¹ представляет собой атом кислорода;

Q² представляет собой атом кислорода или атом серы;

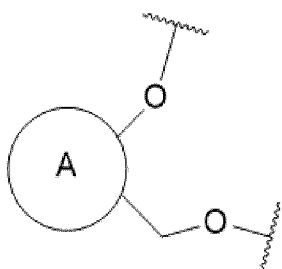
Q³ представляет собой атом кислорода; и

Q⁴ представляет собой атом кислорода или атом серы.

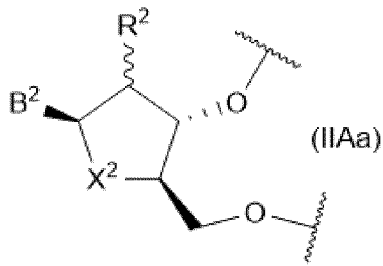
Соединение D2-а

Соединение D2-а представляет собой соединение формулы (Ia),

где подструктура:

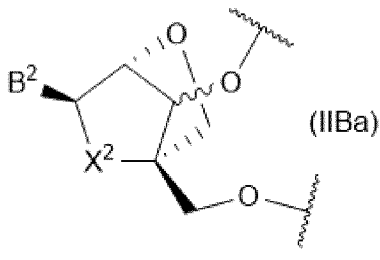


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAa):



или,

подструктуру, представленную формулой (IIBa):

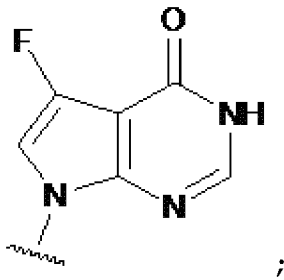


;

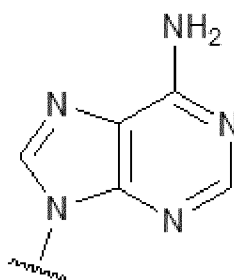
R¹ представляет собой гидроксильную группу;

R² представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

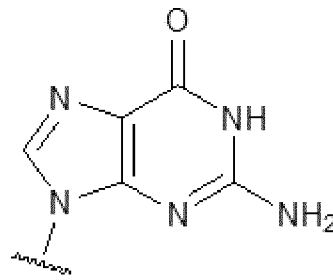
V¹ представляет собой группу, представленную



V² представляет собой группу, представленную



или



X¹ и X² оба представляют собой атомы кислорода;

Q¹ представляет собой атом кислорода;

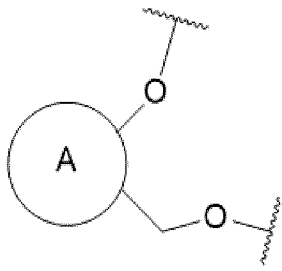
Q² представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q³ представляет собой атом кислорода; и

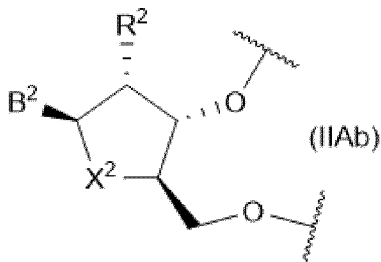
Q⁴ представляет собой атом кислорода или атом серы.

Соединение D2-b

Соединение D2-b представляет собой соединение формулы (Ib), где подструктура:

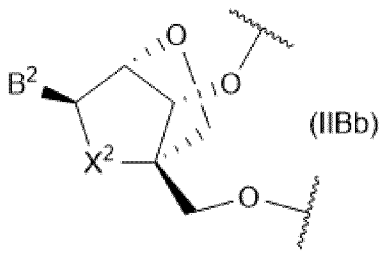


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIAb):



или,

подструктуру, представленную формулой (IIBb):

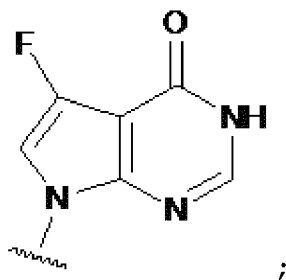


;

R¹ представляет собой гидроксильную группу;

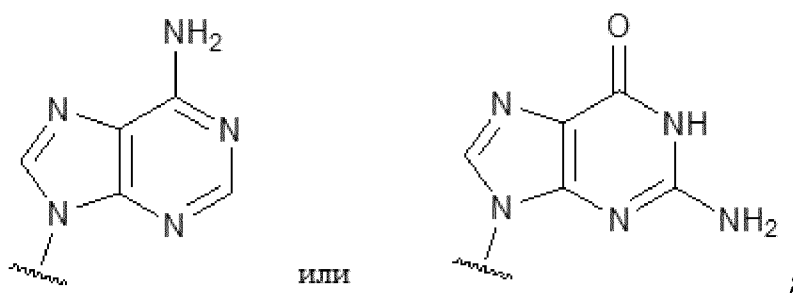
R² представляет собой гидроксильную группу или атом фтора;

B¹ представляет собой группу, представленную



;

B² представляет собой группу, представленную



X¹ и X² оба представляют собой атомы кислорода;

Q¹ представляет собой атом кислорода;

Q² представляет собой атом кислорода или атом серы;

Q³ представляет собой атом кислорода; и

Q⁴ представляет собой атом кислорода или атом серы.

Конкретные примеры соединения (I) включают соединения из примеров от 1 до 20 и 3а.

Когда соединение (I) находится в форме соли, соль представляет собой фармакологически приемлемую соль. Примеры включают соли с неорганическим основанием, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой и соли с основной или кислой аминокислотой.

Предпочтительные примеры солей с неорганическим основанием включают соли щелочных металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль и т.п.; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и т.п.; соль алюминия и соль аммония.

Предпочтительные примеры солей с органическим основанием включают соли триметиламина, триэтиламина, пиридина, пиколина, этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina, трометамина [трис (гидроксиметил) метиламина], трет-бутиламина, циклогексиламина, бензиламина, дициклогексиламина и N,N-дибензилэтилендиаминa.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой и фосфорной кислотой.

Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой,

метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой и *p*-толуолсульфоновой кислотой.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином и орнитином.

Предпочтительные примеры солей с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой и глутаминовой кислотой.

Когда соединение (I) находится в форме соли, то соль представляет собой соль с триэтиламином или натрием, более предпочтительно, соль с триэтиламином.

Способ получения соединения по данному изобретению объяснен далее.

Соединение исходного материала и используемый реагент, а также соединение, полученное на каждой стадии в следующем способе получения, могут, каждый, находиться в форме соли, и примеры такой соли включают соли, аналогичные солям соединения по данному изобретению.

Когда соединение, полученное на каждой стадии, находится в свободной форме, оно может быть превращено в целевую соль в соответствии со способом, известным *per se*. Когда соединение, полученное на каждой стадии, представляет собой соль, оно может быть преобразовано в целевую свободную форму или другую соль в соответствии со способом, известным *per se*.

Соединение, полученное на каждой стадии, можно использовать непосредственно в качестве используемой смеси или в качестве сырого продукта для следующей реакции. Альтернативно, соединение, полученное на каждой стадии, может быть выделено и очищено из реакционной смеси в соответствии со способом, известным *per se*, например, способами выделения, такими как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, дистилляция, экстракция растворителем, фракционная перегонка, колоночная хроматография и т.п.

Когда исходное соединение и реагент, используемые на каждой стадии, являются коммерчески доступными, коммерчески доступный продукт также можно использовать непосредственно.

В реакции на каждой стадии, хотя время реакции изменяется в зависимости от используемого реагента и растворителя, оно обычно

составляет 1 мин – 48 ч, предпочтительно, 10 мин – 8 ч, если не указано иное.

В реакции на каждой стадии, хотя температура реакции изменяется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, обычно она составляет -78°C – 300°C , предпочтительно -78°C – 150°C , если не указано иное.

В реакции на каждой стадии, хотя давление изменяется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, оно обычно составляет 1–20 атм, предпочтительно, 1–3 атм, если не указано иное.

Микроволновый синтезатор, такой как Initiator, производства Biotage и т.п., может быть использован для реакции на каждой стадии. Хотя температура реакции меняется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, обычно комнатная температура составляет 300°C , предпочтительно 50°C – 250°C , если не указано иное. Хотя время реакции меняется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, оно обычно составляет 1 мин – 48 ч, предпочтительно, 1 мин – 8 ч, если не указано иное.

В реакции на каждой стадии реагент используется в количестве 0,5 эквивалента – 20 эквивалентов, предпочтительно 0,8 эквивалента – 5 эквивалентов относительно субстрата, если не указано иное. Когда реагент используется в качестве катализатора, реагент используется в количестве 0,001 эквивалента – 1 эквивалент, предпочтительно 0,01 эквивалента – 0,2 эквивалента относительно субстрата. Когда реагент используется в качестве реакционного растворителя, реагент используется в количестве растворителя.

Если не указано иное, реакцию на каждой стадии проводят без растворителя или путем растворения или суспендирования исходного соединения в подходящем растворителе. Примеры растворителя включают такие, которые описаны в Примерах, и следующие растворители.

спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и т.п.;

простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т.п;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и т.п;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и т.п;

амиды: N,N-диметилформаид, N-метилпирролидон и т.п;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, четыреххлористый углерод и т.п;

нитрилы: ацетонитрил и т.п;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и т.п;

ароматические органические основания: пиридин и т.п;

ангидриды: уксусный ангидрид и т.п;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п.;

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота и т.п.;

сложные эфиры: этилацетат и т.п;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и т.п.;

вода.

Вышеупомянутый растворитель можно использовать в смеси двух или более его видов в соответствующем соотношении.

Когда для реакции на каждой стадии используют основание, его примеры включают те, которые описаны в Примерах и следующих основаниях.

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия и т.п.;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N,N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан, 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и т.п.;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и т.п.;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и т.п.;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и т.п.;

литий органические соединения: н-бутиллитий и т.п.

Когда для реакции на каждой стадии используют кислоту или кислотный катализатор, их примеры включают те, которые описаны в примерах и следующих кислотах и кислотных катализаторах.

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и т.п.;

Кислота Льюиса: комплекс трифторида бора и диэтилового эфира, иодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и т.п.

Если не указано иное, реакцию на каждой стадии проводят в соответствии со способом, известным *per se*, например способом, описанным в Jikken Kagaku Kouza, 5-е изд., том 13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, том 14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, 2-е исправленное издание (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, исправленное издание (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective том I-VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, том 1 -том 14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (переведен Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 или т.п., или способом, описанным в примерах.

На каждом этапе реакцию введения защитной группы или снятия защитной функциональной группы проводят в соответствии со способом, известным *per se*, например, способом, описанным в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4-изд.", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3-изд." Thieme, 2004 (P.J.Kocienski), или т.п., или способом, описанном в примерах.

Примеры защитной группы для гидроксигруппы (например, гидроксигруппы спирта и т.п., фенольной гидроксигруппы) включают защитные группы эфирного типа, такие как метоксиметилловый эфир, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир и т.п.; защитные группы типа сложного эфира карбоксилата, такие как уксусный эфир и т.п.; защитные группы типа сульфонатного эфира, такие как метансульфонатный эфир и т.п.; и защитные группы типа карбонатного эфира, такие как трет-бутилкарбонат и т.п.

Примеры защитной группы для карбонильной группы альдегида включают защитные группы ацетального типа, такие как диметилацеталь и т.п.; и циклические защитные группы ацетального типа, такие как 1,3-диоксан и т.п.

Примеры защитной группы для карбонильной группы кетона включают защитные группы кетального типа, такие как диметилкеталь и т.п.; защитные группы циклического типа кетала, такие как 1,3-диоксан и т.п.; защитные группы оксимного типа, такие как O-метилоксим и т.п.; и защитные группы гидразонового типа, такие как N,N-диметилгидразон и т.п.

Примеры защитной группы для карбоксигруппы включают защитные группы типа сложного эфира, такие как сложный метиловый эфир и т.п.; защитные группы амидного типа, такие как N,N-диметиламид и т.п.

Примеры защитной группы для тиола включают защитные группы эфирного типа, такие как бензилтиоэфир и т.п.; и защитные группы типа сложного эфира, такие как тиоацетатный эфир, тиокарбонат, тиокарбамат и т.п.

Примеры защитной группы для аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и т.п., включают защитные группы карбаматного типа, такие как бензилкарбамат и т.п.; защитные группы амидного типа, такие как ацетамид, бензамид, изобутиламид и т.п.; защитные группы типа алкиламина, такие как N-трифенилметиламин и т.п.; защитные группы сульфонамидного типа, такие как метансульфонамид и т.п.

Защитные группы могут быть удалены в соответствии со способом, известным *per se* (например, методом, использующим

кислоту, основание, ультрафиолетовые лучи, гидразин, фенилгидразин, N-метилдитиокарбамат натрия, фторид тетрабутиламмония, ацетат палладия или триалкилсилилгалогенид (например, триметилсилилиодид, триметилсилилбромид), методом восстановления).

Когда реакцию восстановления проводят на каждой стадии, примеры используемого восстановителя включают гидриды металлов, такие как литийалюминийгидрид, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H), боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид тетраметиламмония и т.п.; бораны, такие как комплекс борана с тетрагидрофураном и т.п.; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиная кислота; триэтилсилан и т.п. Когда углерод-углеродная двойная связь или тройная связь восстанавливается, может быть использован метод, использующий катализатор, такой как палладий на угле, катализатор Линдлара и т.п.

Когда реакцию окисления проводят на каждой стадии, примеры окислителя, которые следует использовать, включают пероксиды, такие как м-хлорпербензойная кислота (мХПБК), пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и т.п.; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и т.п.; хлораты, такие как хлорат натрия и т.п.; хлориты, такие как хлорит натрия и т.п.; производные периодных кислот, такие как периодат натрия и т.п.; реагенты со гипервалентным иодом, такие как иодозилбензол и т.п.; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца, перманганат калия и т.п.; производств свинца, такие как тетраацетат свинца и т.п.; реагенты, содержащие хром, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC), реагент Джонса и т.п.; соединения галогенов, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и т.п.; кислород; озон; комплекс триоксид серы-пиридин; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) и т.п.

Когда радикальную реакцию циклизации проводят на каждой стадии, примеры используемого инициатора радикальной реакции включают азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN) и т.п.; водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4-4'-

азобис-4-цианопентановая кислота (АСРА) и т.п.; триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; бензоилпероксид и т.п. Примеры используемого радикального реагента включают трибутилстаннан, тристриметилсилилсилан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, иодид самария и т.п.

Когда реакцию Виттига проводят на каждой стадии, примеры используемого реагента Виттига включают алкилиденфосфораны и т.п. Алкилиденфосфораны могут быть получены в соответствии со способом, известным *per se*, например, путем взаимодействия соли фосфония с сильным основанием.

Когда реакцию Хорнера-Эммонса проводят на каждой стадии, примеры используемых реагентов включают фосфоацетаты, такие как метил-диметилфосфоацетат, этил-диэтилфосфоацетат и т.п.; и основания, такие как гидриды щелочных металлов, литийорганические соединения и т.п.

Когда реакцию Фриделя-Крафтса проводят на каждой стадии, примеры используемого реагента включают комбинацию кислоты Льюиса и хлорангидрида кислоты или комбинацию кислоты Льюиса и алкилирующего агента (например, алкилгалогенида, спирта, олефина). Альтернативно, вместо кислоты Льюиса также может быть использована органическая кислота или неорганическая кислота и ангидрид, такой как уксусный ангидрид и т.п., также может быть использован вместо хлорангидрида кислоты.

Когда ароматическую реакцию нуклеофильного замещения проводят на каждой стадии, в качестве реагента используются нуклеофил (например, амин, имидазол) и основание (например, органическое основание).

Когда проводят реакцию нуклеофильного присоединения с карбанионом, реакцию нуклеофильного 1,4-присоединения (реакцию присоединения Михаэля) с карбанионом или реакцию нуклеофильного замещения карбанионом, примеры оснований, которые будут использоваться для образования карбаниона, включают литийорганические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и т.п.

Когда реакцию Гриньяра проводят на каждой стадии, примеры используемого реагента Гриньяра включают арилмагнийгалогениды,

такие как фенилмагниибромид и т.п.; алкилмагниигалогениды, такие как метилмагниибромид и т.п. Реагент Гриньяра может быть получен в соответствии со способом, известным *per se*, например, путем взаимодействия алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в эфире или тетрагидрофуране в качестве растворителя.

Когда реакцию конденсации Кновенагеля проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют соединение, имеющее активированную метиленовую группу с двумя электроноакцепторными группами (например, малоновая кислота, диэтилмалонат, малондинитрил и т. д.) и основание (например, органическое основание, алкоксид металла, неорганическое основание).

Когда реакцию Вильсмейера-Хаака проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют фосфорилхлорид и производное амида (например, *N,N*-диметилформаид и т.д.).

Когда реакцию азидирования спирта, алкилгалогенида или сульфоната проводят на каждой стадии, примеры азидирующего агента, который следует использовать, включают дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилилазид, азид натрия и т.п. Например, для реакции азидирования спирта используют метод с использованием дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ена (DBU), метод с использованием триметилсилилазида и кислоты Льюиса и т.п.

Когда реакцию восстановительного аминирования проводят на следующей стадии, примеры используемого восстановителя включают триацетоксиборгидрид натрия, цианоборогидрид натрия, водород и муравьиную кислоту. Когда субстрат представляет собой соединение амина, примеры используемого карбонильного соединения включают параформальдегид, альдегиды, такие как ацетальдегид и т.п., и кетоны, такие как циклогексанон и т.п. Когда субстрат представляет собой карбонильное соединение, примеры амина, которые следует использовать, включают аммиак, первичные амины, такие как метиламин и т.п.; вторичные амины, такие как диметиламин и т.п.

Когда реакцию Мицунобу проводят на следующей стадии, в качестве реагента используют азодикарбоксилат (например,

диэтилазодикарбоксилат (DEAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) и т. д.) и трифенилфосфин.

Когда реакции этерификации, реакции амидирования или реакции карбамидирования проводят на следующей стадии, примеры используемых реагентов включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды кислот, бромангидриды кислот и т.п.; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды, активированные сложные эфиры, сульфаты и т.п. Примеры активирующего агента карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие агенты, такие как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид гидрохлорид (WSCD) и т.п.; триазиновые конденсирующие агенты, такие как n-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиний хлорида (DMT-MM) и т.п.; карбонатные конденсирующие агенты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) и т.п.; дифенилфосфорилазид (DPPA); соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (реагент BOP); иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Мукайяма); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и т.п.; гексафторфосфат 0-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HATU); серная кислота; их комбинации и т.п. Когда используют карбодиимидный конденсирующий агент, в реакцию можно добавить добавку, такую как 1-гидроксibenзотриазол (HOBT), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP) и т.п.

Когда реакции сочетания проводят на каждой стадии, примеры используемых металлических катализаторов включают соединения палладия, такие как ацетат палладия (II), тетраakis (трифенилфосфин) палладий (0), дихлорбис (трифенилфосфин) палладий (II), дихлорбис (триэтилфосфин) палладий (II), трис (дибензил иденацетон) дипалладий (0), 1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен палладий (II) хлорид и т.п.; соединения никеля, такие как тетраakis (трифенилфосфин) никель (0) и т.п.; соединения родия, такие как трис (трифенилфосфин) родий (III) хлорид и т.п.; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди, иодид меди (I) и т.п.; соединения платины и т.п. Кроме того, основание может

быть добавлено в реакционную систему, и его примеры включают неорганические основания и т.п.

Когда реакцию тиокарбонилирования проводят на каждой стадии, в качестве тиокарбонилирующего агента обычно используют пентасульфид фосфора. Альтернативно, реагент, имеющий 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидную структуру (например, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лауссона) и т.д.) также можно использовать вместо пентасульфида фосфора.

Когда реакцию Воля-Циглера проводят на каждой стадии, примеры галогенирующего агента, который следует использовать, включают N-иодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид и т.п. Кроме того, реакция может быть ускорена путем воздействия инициатора радикальной реакции, такого как тепло, свет, бензоилпероксид, азобисизобутиронитрил и т.п. на реакционную систему.

Когда реакцию галогенирования гидроксигруппы проводят на каждой стадии, примеры галогенирующего агента, который следует использовать, включают галогеноводородные кислоты и галогенангидриды неорганических кислот, в частности, соляную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и т.п. для хлорирования, 48% бромистоводородную кислоту и т.п. для бромирования. Кроме того, может быть использован способ получения алкилгалогенида путем введения в реакцию спирта с трифенилфосфином и четыреххлористым углеродом или четырехбромистым углеродом или т.п. Альтернативно, также может быть использован двухстадийный способ получения алкилгалогенида, включающий превращение спирта в соответствующий сульфонат с последующим взаимодействием сульфоната с бромидом лития, хлоридом лития или иодидом натрия.

Когда реакцию Арбузова проводят на каждой стадии, примеры используемых реагентов включают алкилгалогениды, такие как этилбромацетат и т. п.; фосфиты, такие как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит и т. п., и т.п.

Когда реакцию этерификации сульфоната проводят на каждой стадии, примеры используемого сульфирующего агента включают

метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид и т. п.

Когда реакцию гидролиза проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют кислоту или основание. Примеры кислоты включают пиридин-2,2,2-трифторацетат. Для реакции кислотного гидролиза трет-бутильного сложного эфира муравьиная кислота, триэтилсилан и т. п. могут быть добавлены к катиону трет-бутильной восстановительной ловушке, которая является побочным продуктом.

Когда реакцию дегидратации проводят на каждой стадии, примеры используемого дегидратирующего агента включают серную кислоту, пентаоксид дифосфора, оксихлорид фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия, полифосфорную кислоту и т.п.

Примеры защитной группы для гидроксигруппы, используемой на каждой стадии, включают защитные группы эфирного типа, такие как бис(4-метоксифенил) (фенил)метилловый эфир и т. п., в дополнение к тем, которые приведены в качестве примера выше.

Примеры защитной группы для аминогруппы, используемой на каждой стадии, включают защитные группы имидамидного типа, такие как N,N-диметилформимидамид и т.п., в дополнение к тем, которые приведены в качестве примера выше.

Реакцию снятия защиты на каждой стадии также можно проводить с использованием уксусной кислоты, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола, тригидрофторид триэтиламина, метиламина, 2-метилпропан-2-амина или фтористого водорода-пиридина, трифторуксусной кислоты вместо приведенных выше.

Когда реакцию перегруппировки проводят на каждой стадии, примеры используемых реагентов включают основания, такие как триэтиламин и т.п.

Когда фосфорамидитную реакцию проводят на каждой стадии, в качестве реагента используются фосфорамидитирующий агент (например, фосфордиамидиты, такие как 3-((бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил и т.п.; хлорфосфорамидиты, такие как 2-цианоэтил-

диизопропилхлорфосфорамидит и т. п.) и основание (например, органические основания).

Когда тиофосфорамидитную реакцию проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют тиофосфорамидитирующий агент (например, 2-цианоэтил-дипропан-2-илфосфорамидохлоридотиоит) и основание (например, органические основания).

Когда реакцию Н-фосфонирования проводят на каждой стадии, примеры используемого Н-фосфонирующего агента включают дифенилфосфит и т.п.

Когда реакцию Н-тиофосфонирования проводят на каждой стадии, примеры используемого Н-тиофосфонирующего агента включают комбинацию активатора, такого как дифенилфосфит и т.п., и источника атома серы, такого как сульфид лития и т.п.

Когда реакцию конденсации проводят на каждой стадии, примеры используемого активатора включают пиридин-2,2,2-трифторацетат, 1Н-тетразол, 5-(этилсульфанил)-1Н-тетразол (далее иногда называемый как 5-(этилсульфанил)-2Н-тетразол) и т.п.

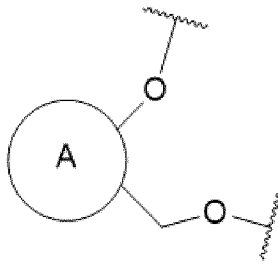
Когда реакцию окисления проводят на каждой стадии, примеры используемого окислителя включают галогены, такие как иод и т.п., обычно используемые для синтеза нуклеиновой кислоты, и т.п., в дополнение к тем, которые приведены в качестве примера выше.

Когда реакцию сульфирования проводят на следующей стадии, примеры используемого сульфуризирующего агента включают 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-он, 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-он-1,1-диоксид, ((диметиламино-метил иден)амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион и т.п. Кроме того, например, суспензия сера-2,6-лутидин, раствор сера-дисульфид углерода, тетраметилтиурамдисульфид (TETD) (H. Vu et al., *Tetrahedron Lett.*, 32, 3005-3008 (1991)), реагент Веаге (R.P. Lyer et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 1253-1254 (1990)) и реагент Лауссона также может быть использован для реакции сульфуризации. Более того, для метода образования фосфородитиоатной структуры в качестве ссылки может быть использован документ Marshall et al (*Science* 259: 1564-1570, 1993) и документ Caruthers и Nielsen et al (WO 1989/011486).

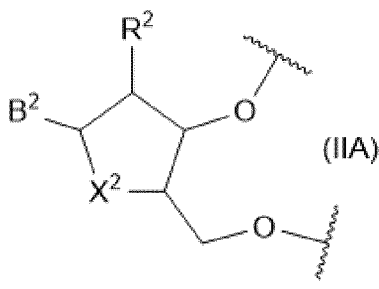
Когда реакцию циклизации проводят на каждой стадии, примеры используемого активатора включают 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид пивалоилхлорида, гексафторат 2-(бензоилтриазол-1-илокси)-1,3-диметил-2-пирролидин-1-ил-1,3,2-диазафосфолидиний (BOMP), N,N-бис(2-оксазолидинил) фосфоновый хлорид (BorCl), пирофосфорная кислота и т.п. Когда активатор не используется, реакцию можно проводить при нагревании. Кроме того, основание может быть добавлено в реакционную систему. Примеры основания включают органические основания и т.п.

Когда реакция образования связи между нуклеиновым основанием и рибозой проводят на каждой стадии, примеры используемого активатора включают триметилсилил N-(триметилсилил) ацетимидат, триметилсилилтрифторметансульфонат и т.п.

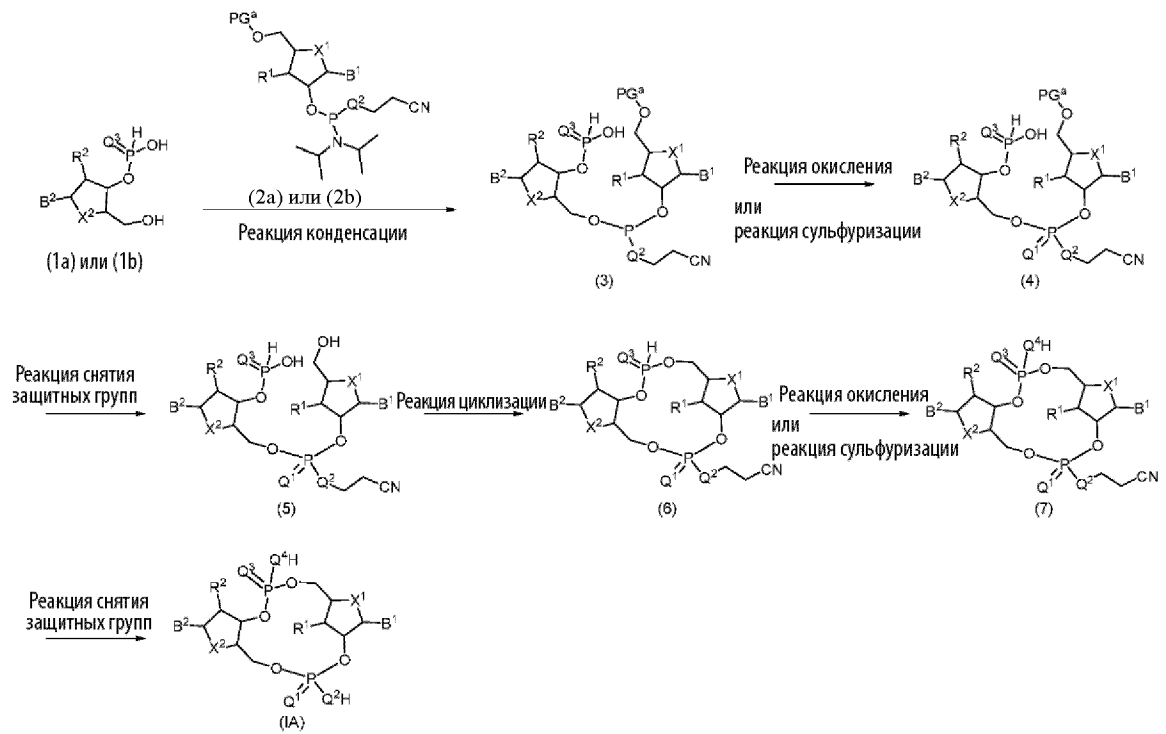
Где подструктура:



представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA):

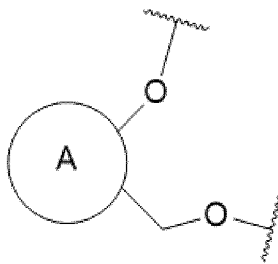


соединение (IA) может быть получено из соединения (1a) или (1b) и соединения (2a) или (2b) в соответствии с нижеприведенным способом.

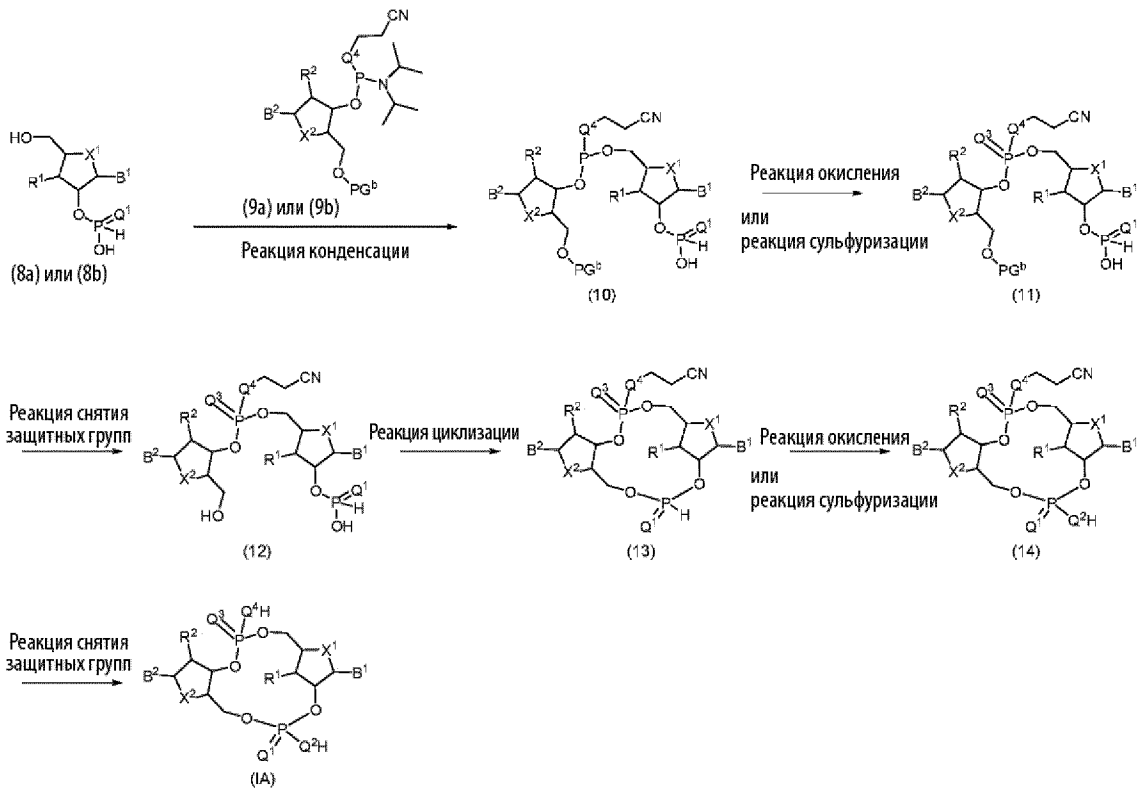


где PG^a представляет собой гидроксизащитную группу, а другие символы являются такими, как определено выше.

Альтернативно, когда подструктура:

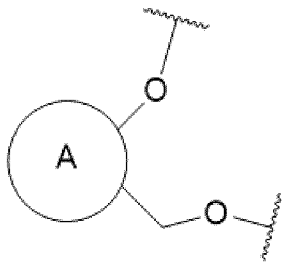


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA), соединение (IA) также может быть получено из соединения (8a) или (8b) и соединения (9a) или (9b) в соответствии с нижеприведенным способом.

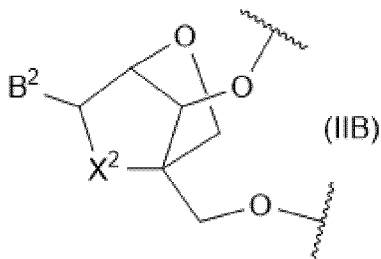


где PG^b представляет собой гидрокси-защитную группу, а другие символы являются такими, как определено выше.

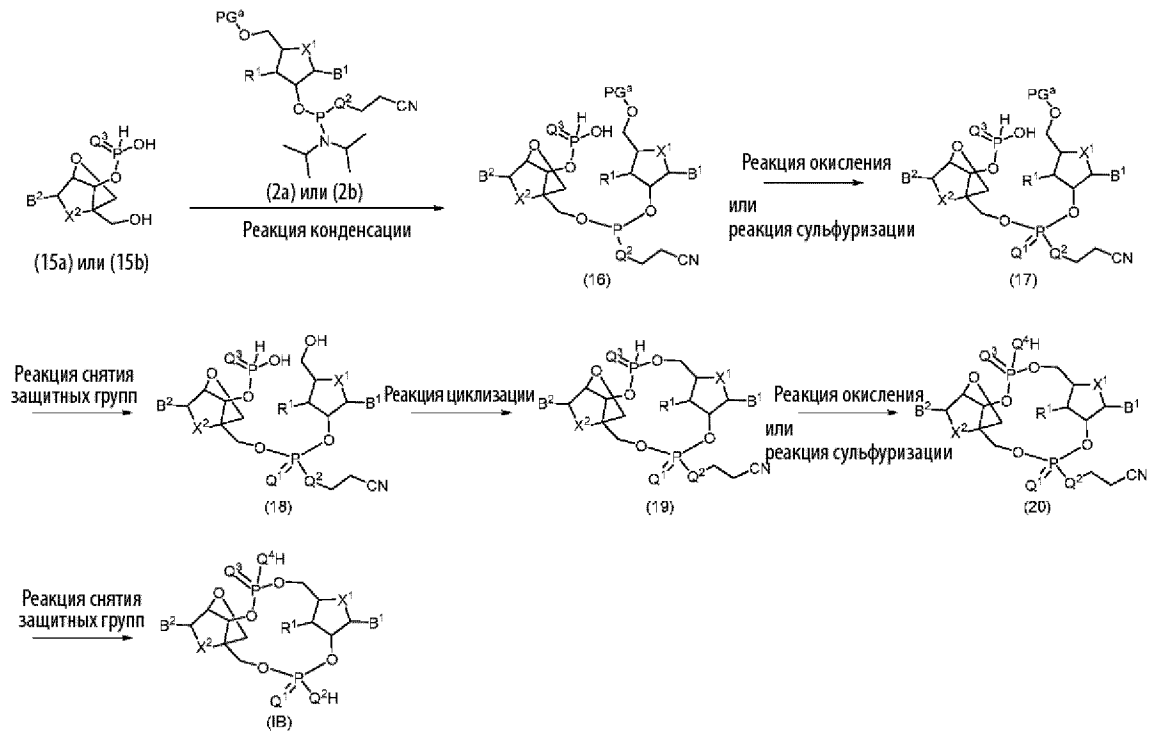
Где подструктура:



представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIB):

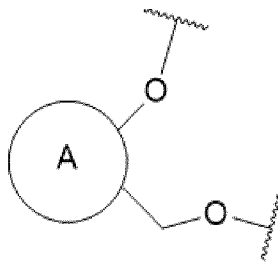


соединение (IB) может быть получено из соединения (15a) или (15b) и соединения (2a) или (2b) в соответствии с нижеприведенным способом.

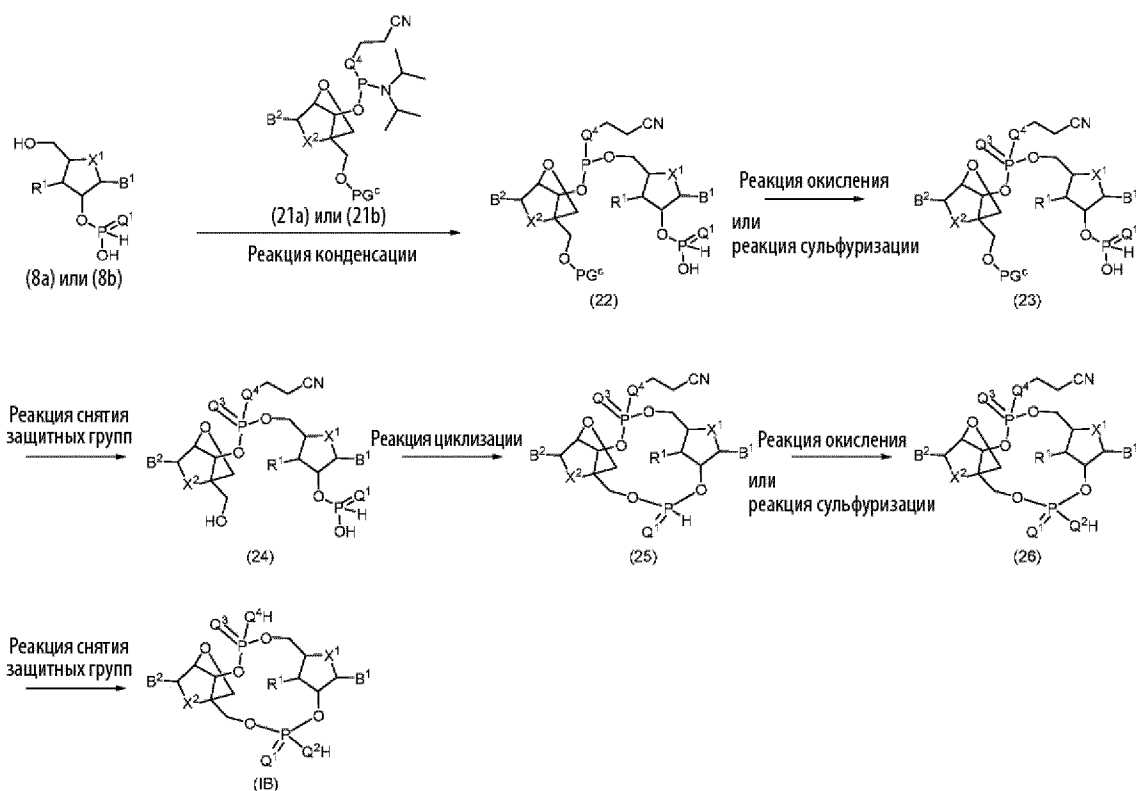


где каждый символ является таким, как определено выше.

Альтернативно, когда подструктура:



представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIB), соединение (1B) также может быть получено из соединения (8a) или (8b) и соединения (21a) или (21b) в соответствии с нижеприведенным способом.

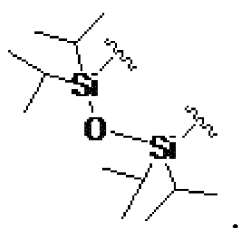


где PG^c представляет собой гидрокси-защитную группу, а другие символы являются такими, как определено выше.

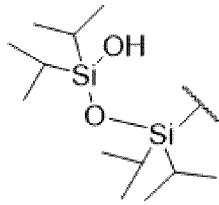
Предпочтительные примеры гидрокси-защитной группы для PG^a , PG^b или PG^c включают защитные группы эфирного типа, такие как бис(4-метоксифенил) (фенил) метиловый эфир, 3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксаниловый эфир и т.п.

Где R^1 и R^2 , каждый, представляет собой гидрокси-группу, которая может быть защищена. Предпочтительные примеры гидрокси-защитной группы включают защитные группы эфирного типа, такие как трет-бутилдиметилсилиловый эфир, 3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксаниловый эфир и т.п.

Где R^1 представляет собой гидроксигруппу, гидроксигруппа и гидроксигруппа, представленная PG^a , могут быть защищены 1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанильной группой:

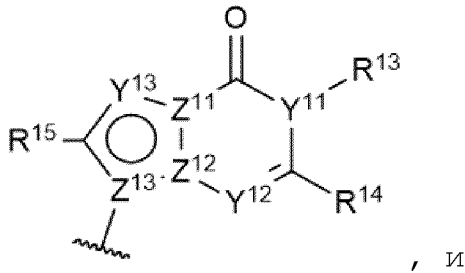


В этом случае соединение, где R^1 гидроксигруппу защищают 3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанильной группой:

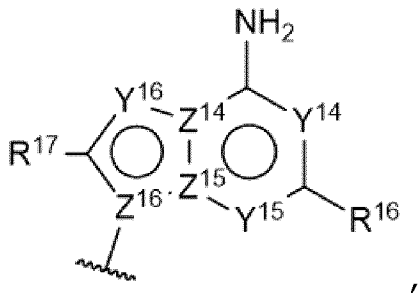


получают по реакции снятия защиты для удаления PG^a.

Когда B¹ имеет функциональную группу, функциональная группа может быть защищена. Например, когда B¹ представляет собой группу, представленную

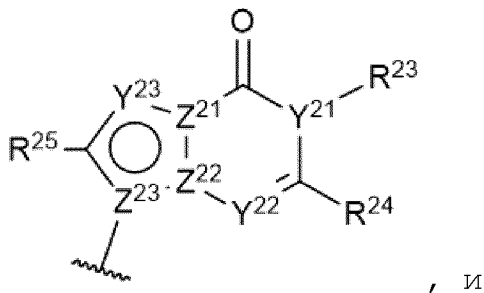


R¹⁴ представляет собой -NH₂ группу, -NH₂ группа может быть защищена. Кроме того, например, когда B¹ представляет собой группу, представленную

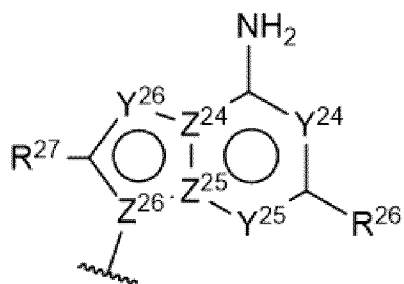


-NH₂ группа может быть защищена.

Когда B² имеет функциональную группу, функциональная группа может быть защищена. Например, когда B² представляет собой группу, представленную



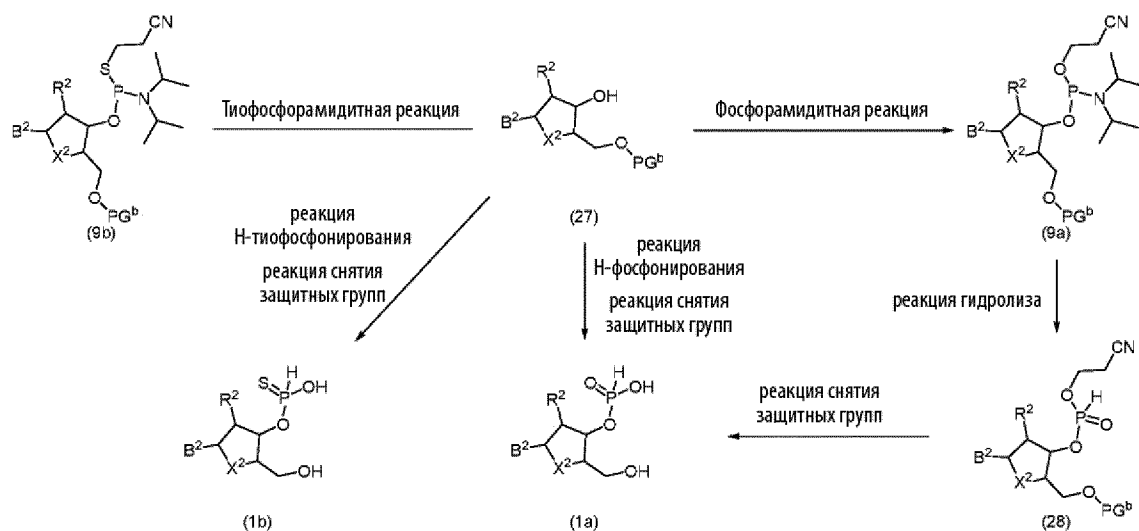
R²⁴ представляет собой -NH₂ группу, -NH₂ группа может быть защищена. Кроме того, например, когда B² представляет собой группу, представленную



-NH₂ группа может быть защищена.

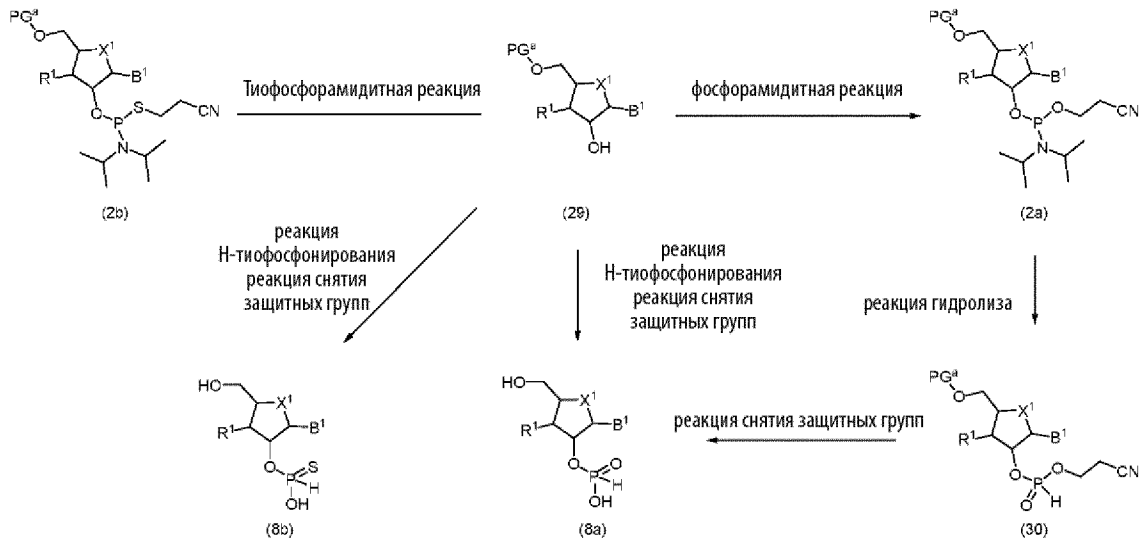
Предпочтительные примеры защитной группы для группы -NH₂ включают защитные группы амидного типа, такие как бензамид, изобутиламид и т.п., и защитные группы имидамидного типа, такие как N,N-диметилформимидамид и т.п.

Вышеупомянутые соединения (1a), (1b), (9a) и (9b) могут быть получены из соединения (27) в соответствии с нижеприведенным способом.



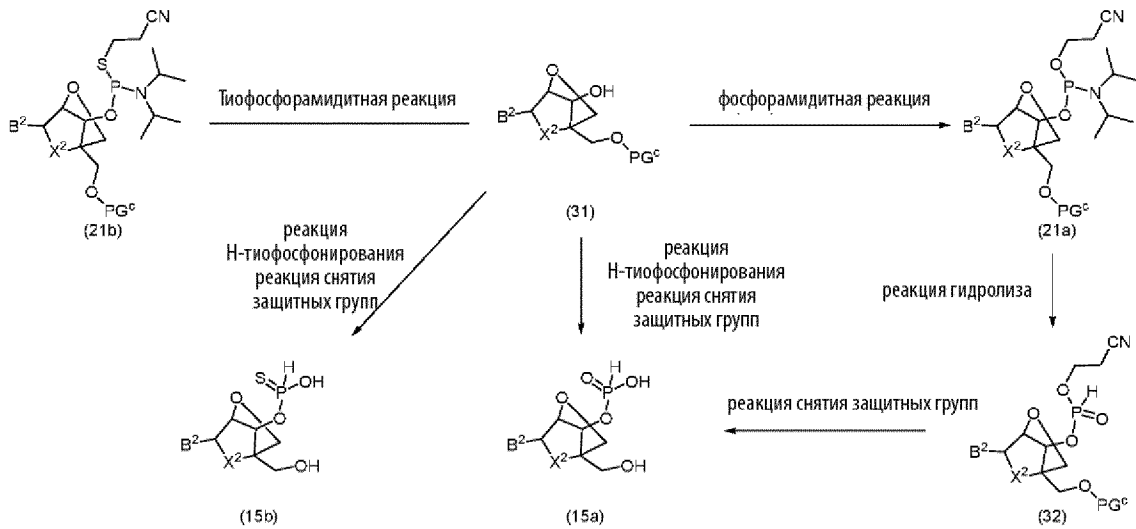
где каждый символ является таким, как определено выше.

Вышеупомянутые соединения (2a), (2b), (8a) и (8b) могут быть получены из соединения (29) в соответствии с нижеприведенным способом.



где каждый символ является таким, как определено выше.

Вышеупомянутые соединения (15a), (15b), (21a) и (21b) могут быть получены из соединения (31) в соответствии с нижеприведенным способом.



где каждый символ является таким, как определено выше.

Заместитель, полученного таким образом соединения (I), может быть подвергнут модификации (т.е. введению заместителя, превращению функциональной группы) в соответствии со способами, известными *per se*, чтобы получить другое соединение или его соль, включенные в соединение (I). Для введения заместителя и преобразования функциональной группы можно использовать известные общие методы, и их примеры включают превращение атома галогена (например, фтора, хлора, брома, иода) или необязательно галогенированной C₁₋₆алкилсульфонилоксигруппы [например, метансульфонилокси, этансульфонилокси,

трихлорметансульфонилокси, трифторметансульфонилокси (трифлат)] в метильную группу, циклопропильную группу, винильную группу, цианогруппу, формильную группу, карбонильную группу, карбоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, борильную группу и т. п.; превращение формильной группы в этинильную группу по реакции гомологизации Сейферта–Гилберта; превращение сложного эфира в карбоксигруппу путем гидролиза; превращение карбоксигруппы в карбамоильную группу путем амидирования; превращение карбоксигруппы в гидроксиметильную группу путем восстановления; превращение карбонильной группы в спирт путем восстановления или алкилирования; восстановительное аминирование карбонильной группы; оксимирование карбонильной группы; ацилирование аминогруппы; карбамирование аминогруппы; сульфонилирование аминогруппы; алкилирование аминогруппы; замена или аминирование активированного галогена амином; алкилирование гидроксигруппы; и замена или аминирование гидроксигруппы.

В случае введения заместителя и превращения функциональной группы, когда соединение имеет реакционноспособный фрагмент, по которому может происходить нежелательная реакция, в реакционную группу заранее может быть введена защитная группа согласно способу, известному *per se* при необходимости. Путем удаления защитной группы в соответствии со способом, известным *per se* после целевой реакции, может быть получено соединение, охватываемое данным описанием.

Например, когда исходное соединение или промежуточное соединение имеет аминогруппу, карбоксигруппу или гидроксигруппу, указанные группы могут быть защищены защитной группой, обычно используемой в химии пептидов и т.п. Удаление защитной группы по мере необходимости после реакции позволяет получить целевое соединение.

Когда соединение (I) содержит изомер, такой как оптический изомер, стереоизомер, региоизомер, ротамер и т. п., любой изомер и их смесь также включаются в соединение (I), причем, например, когда соединение (I) содержит оптический изомер, оптический изомер, выделенный из рацемата, также включается в соединение (I), причем данные изомеры могут быть получены в виде отдельного

продукта в соответствии с синтетическим методом, известным *per se*, и методом разделения, известным *per se* (например, концентрирование, экстракция растворителем, колоночная хроматография и перекристаллизация).

Соединение (I) может представлять собой кристалл, как монокристаллическая форма, так и смесь кристаллических форм включены в соединение (I) при этом кристалл может быть получен путем кристаллизации в соответствии со способом кристаллизации, известным *per se*.

Соединение (I) может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл или ее соль. Сокристалл или ее соль означает кристаллическое вещество, состоящее из двух или более специальных твердых веществ при комнатной температуре, каждое из которых имеет различные физические свойства (например, структуру, температуру плавления, температуру плавления, гигроскопичность и стабильность). Сокристалл или ее соль могут быть получены согласно известному *per se* методу сокристаллизации.

Соединение (I) может быть гидратом, негидратом, сольватом или несольватом, и все они включены в соединение (I).

Соединение (I) также включает соединение, меченое или замещенное изотопом (например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) и т.п. Соединение, меченое или замещенное изотопом, может быть использовано, например, в качестве метки (ПЭТ-метки), используемой в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), и может применяться в области медицинской диагностики и т.п.

Соединение (I) может представлять собой пролекарство.

Пролекарство соединения (I) означает соединение, которое превращается в соединение (I) по реакции под действием фермента, желудочной кислоты и т.п. в физиологических условиях в живом организме, то есть соединение, которое превращается в соединение (I) путем ферментативного окисления, восстановления, гидролиза и т.п.; соединение, которое превращается в соединение (I) путем гидролиза и т.п. под действием желудочной кислоты и т.п.

Примеры пролекарства для соединения (I) включают

(1) соединение, полученное путем введения аминогруппы в соединении (I) в реакцию ацилирования, алкилирования или фосфорилирования (например, соединение, полученное путем введения аминогруппы в соединении (I) в реакцию эйкозаноилирования, аланилирования, пентиламинокарбонилирования, (5-метил-2-оксо-1, 3-диоксолен-4-ил) метоксикарбонилирования, тетрагидрофуранилирования, пирролидилметилирования, пивалоилоксиметилирования, трет-бутилирования, этоксикарбонилирования, трет-бутоксикарбонилирования, ацетилирования или циклопропилкарбонилирования);

(2) соединение, полученное при введении гидроксигруппы в соединении (I) в реакцию ацилирования, алкилирования, фосфорилирования или борирования (например, соединение, полученное при введении гидроксигруппы в соединении (I) в реакцию ацетилирования, пальмитоилирования, пропаноилирования, пивалоилирования, сукцинирования, фумарилирования, аланилирования или диметиламинометилкарбонилирования);

(3) соединение, полученное путем введения карбоксигруппы в соединении (I) в реакцию этерификации или амидирования (например, соединение, полученное путем введения карбоксигруппы в соединении (I) в реакцию этерификации для получения этильной производной, этерификации для получения фенильной производной, этерификации для получения карбоксиметильной производной, этерификации для получения диметиламинометильной производной, этерификации для получения пивалоилоксиметильной производной, этерификации для получения этоксикарбонилоксиэтильной производной, этерификации для получения фталидильной производной, этерификации для получения (5-метил-2-оксо-1, 3-диоксолен-4-ил) метильной производной, этерификации для получения циклогексикарбонилэтильной производной или путем метиламидирования). Данные соединения могут быть получены из соединения (I) в соответствии со способом, известным *per se*.

Пролекарство соединения (I) также может быть пролекарством, которое превращается в соединении (I) в физиологических условиях, как описано в "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of

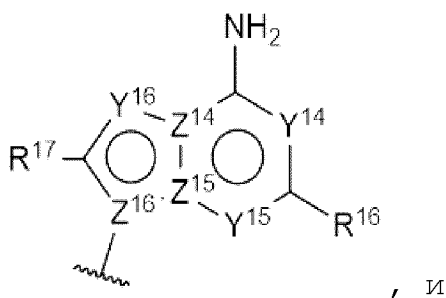
Pharmaceuticals)", том 7, Design of Molecules, стр. 163-198, опубликованном HIROKAWA SHOTEN (1990).

В данном описании, пролекарство может находиться в форме соли, и примеры такой соли включают соли, аналогичные солям соединения, представленного формулой (I).

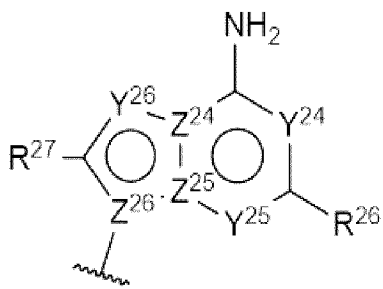
Соединение (I) может также использоваться в качестве полезной нагрузки в конъюгате антитело (или последовательность распознавания пептидного антигена) и лекарственного средства (полезная нагрузка представляет собой фрагмент, соответствующий вышеупомянутому лекарственному средству). Когда соединение (I) используется в качестве полезной нагрузки, соединение (I) может быть связано с антителом (или последовательностью распознавания пептидного антигена) через линкер.

Примеры вышеупомянутой полезной нагрузки включают

(1) соединение (I), где V^1 представляет собой группу, представленную

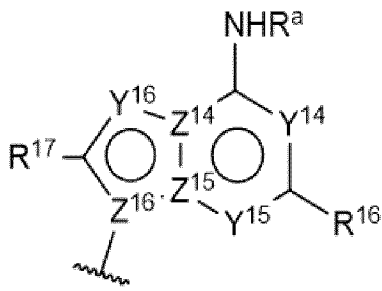


(2) соединение (I), где V^2 представляет собой группу, представленную



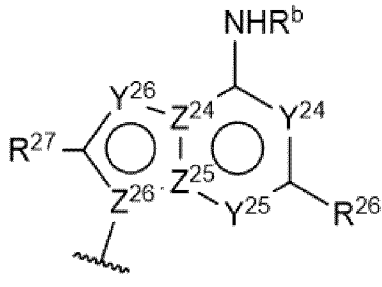
Когда соединение (I) применяют в качестве полезной нагрузки, соединение (I) может быть превращено в конъюгат антитела (или последовательность распознавания пептидного антигена) и лекарственного средства следующим образом.

(1) V^1 в формуле (I) превращается в группу, представленную



или,

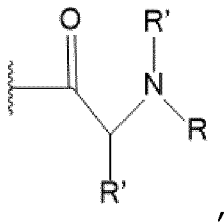
B^2 в формуле (I) превращается в группу, представленную



где

R^a и R^b , каждый независимо, представляют собой

- (i) C_{1-6} алкильную группу,
- (ii) ацильную группу или
- (iii) группу, представленную формулой:



где

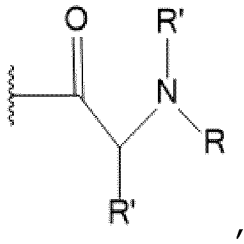
R представляет собой линкер, связывающийся с антителом или последовательностью распознавания пептидного антигена (связь представляет собой ковалентную связь между линкером и функциональной группой в боковой цепи антитела или последовательностью распознавания пептидного антигена), и

каждый R' представляет собой атом водорода или заместитель.

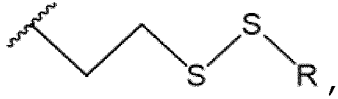
(2) R^1 и R^2 в формуле (I), каждый независимо, превращаются в группу, представленную формулой: $-OR^3$, где R^3 представляет собой

- (i) C_{1-6} алкильную группу,
- (ii) ацильную группу (предпочтительно C_{1-6} алкокси-карбонильную группу),

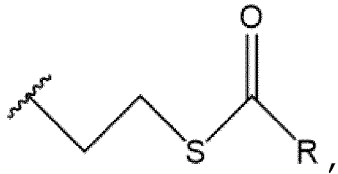
(iii) группу, представленную формулой:



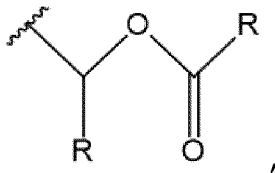
(iv) группу, представленную формулой:



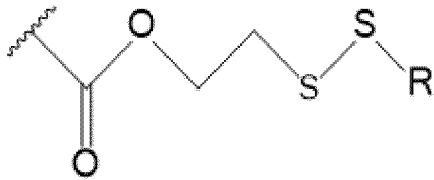
(v) группу, представленную формулой:



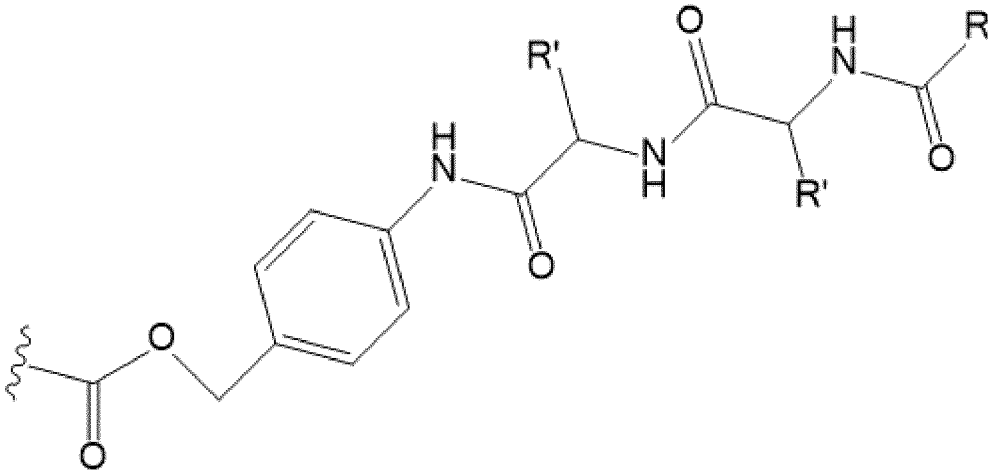
(vi) группу, представленную формулой:



(vii) группу, представленную формулой:

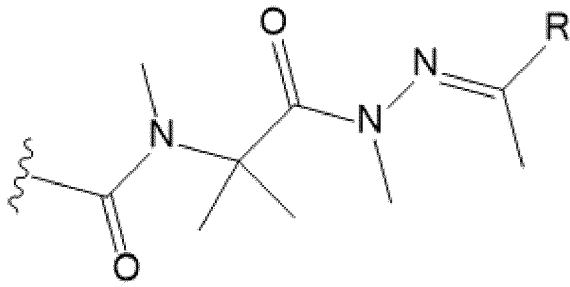


(viii) группу, представленную формулой:



или,

(ix) группу, представленную формулой:

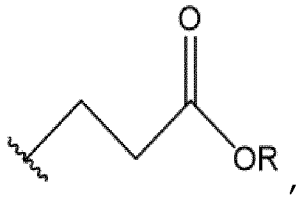


где каждый R и каждый R' в формулах, каждый, соответствуют определениям выше.

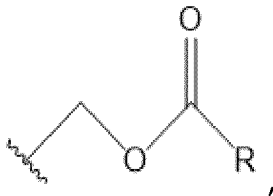
(3) Q^2N и Q^4N в формуле (I), каждый независимо, превращаются в

(i) группу, представленную формулой: $-SR^4$, где R^4 представляют собой

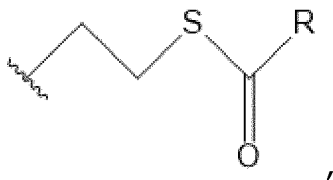
- (a) C_{1-6} алкильную группу,
- (b) ацильную группу,
- (c) группу, представленную формулой: $-SR$,
- (d) группу, представленную формулой:



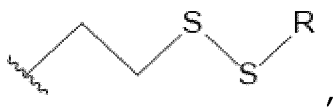
(e) группу, представленную формулой:



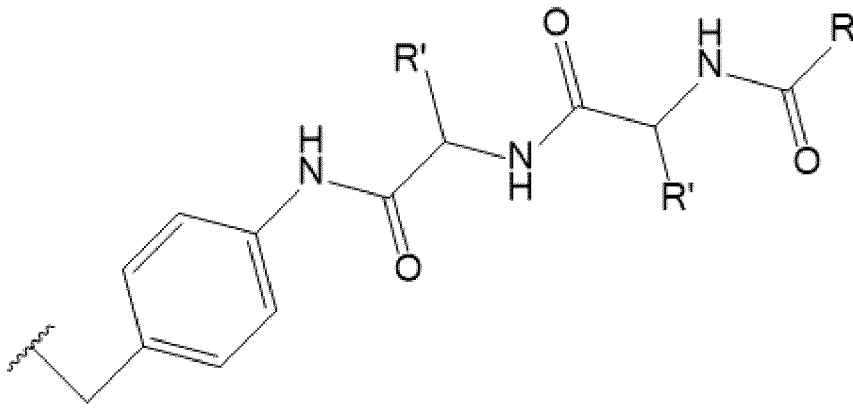
(f) группу, представленную формулой:



(g) группу, представленную формулой:

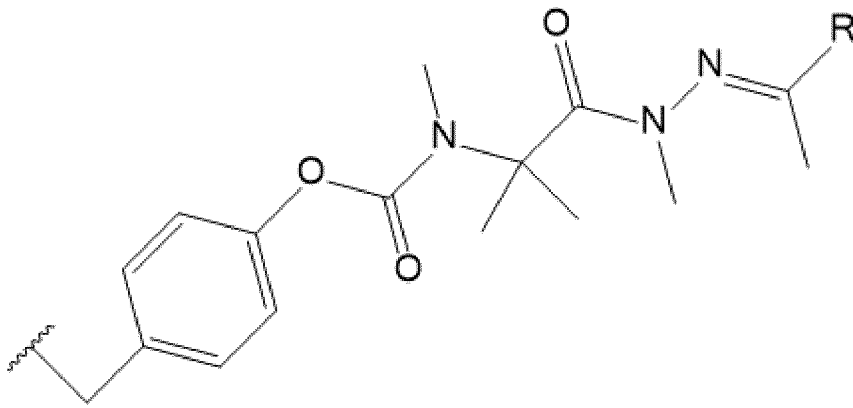


(h) группу, представленную формулой:



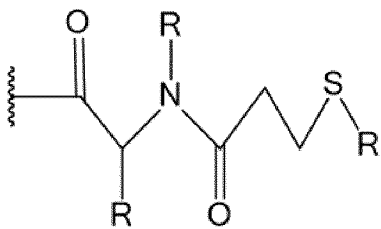
или,

(i) группу, представленную формулой:

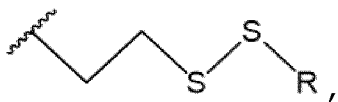


(ii) группу, представленную формулой: $-OR^5$, где R^5 представляет собой

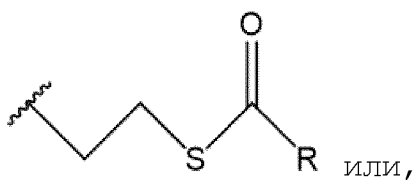
- (a) C_{1-6} алкильную группу,
- (b) ацильную группу,
- (c) группу, представленную формулой:



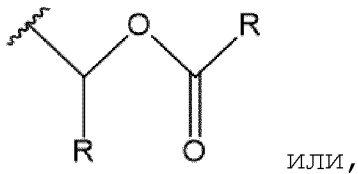
(d) группу, представленную формулой:



(e) группу, представленную формулой:

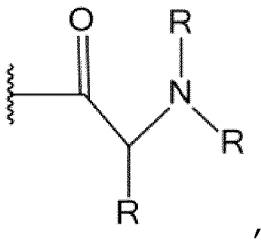


(f) группу, представленную формулой:

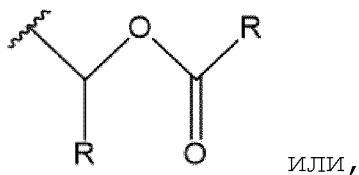


(iii) группу, представленную формулой: $-NHR^6$, где R^6 представляет собой

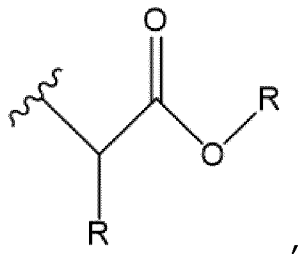
- (a) C_{1-6} алкильную группу,
- (b) ацильную группу,
- (c) группу, представленную формулой:



- (d) группу, представленную формулой:



- (e) группу, представленную формулой:

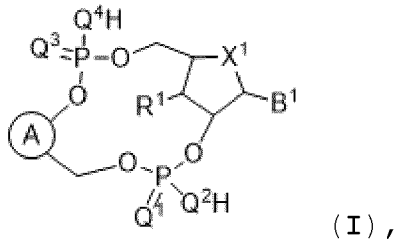


где каждый R и каждый R' в формулах, каждый, соответствуют определениям выше.

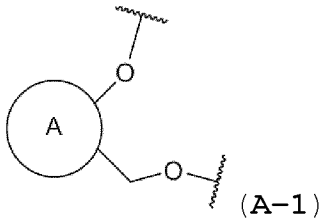
Кроме того, когда соединение (I) используется в качестве полезной нагрузки, линкер описан в Chem. Rev., 114, 9154-9218 (2014), Pharma. Res. 32, 3526-3540 (2015), Bioconjugate Chem. 21, 5-13 (2010), The AAPS journal, 17, 339-351 (2015), WO 2011/005761 и тому подобное можно использовать.

Описание также обеспечивает следующие конкретные варианты реализации изобретения.

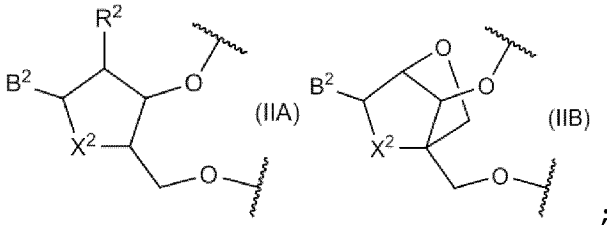
Вариант реализации изобретения 1. Соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:
подструктура, представленная формулой (A-1):

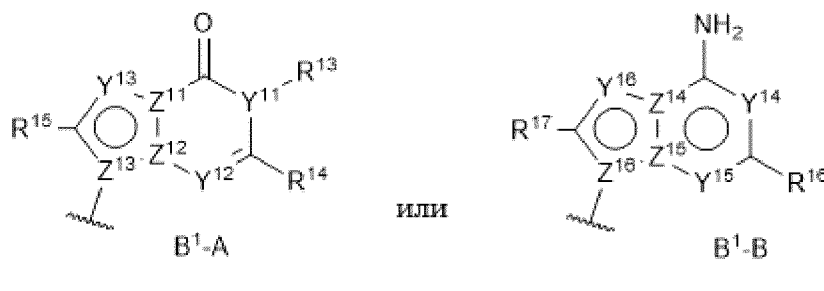


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA), или формулой (IIB):



R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена;

B^1 представляет собой группу, представленную формулой (B^1-A) или формулой (B^1-B):



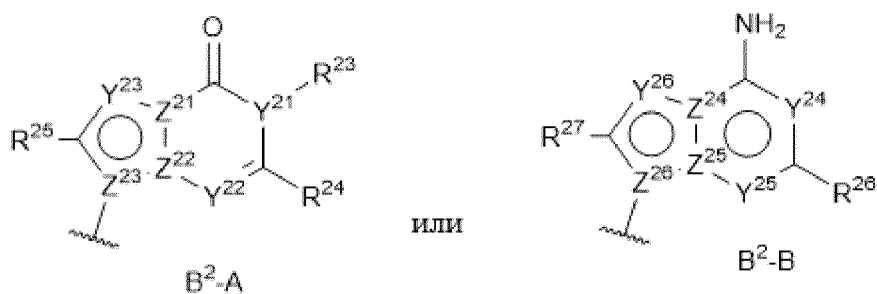
R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a} ;

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель;

B^2 представляет собой группу, представленную формулой (B^2-A) или формулой (B^2-B):



R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

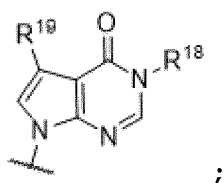
R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

при условии, что:

по меньшей мере один из B^1 или B^2 представляет собой:



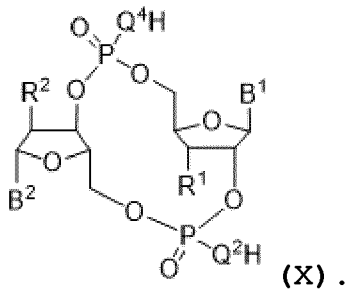
где:

R^{18} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

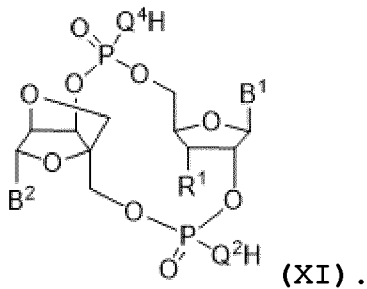
R^{19} представляет собой атом галогена.

Вариант реализации изобретения 2. Соединение по варианту реализации изобретения 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой фтор или хлор.

Вариант реализации изобретения 3. Соединение по вариантам реализации изобретения 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (**X**):



Вариант реализации изобретения 4. Соединение по вариантам реализации изобретения 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие формулу **(XI)** .



Вариант реализации изобретения 5. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой гидроксигруппу.

Вариант реализации изобретения 6. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой атом фтора.

Вариант реализации изобретения 7. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-3, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой гидроксильную группу.

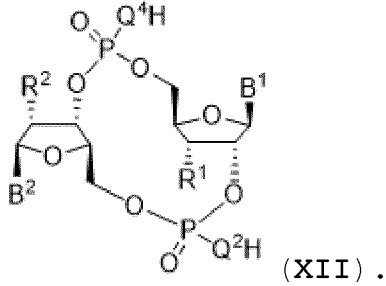
Вариант реализации изобретения 8. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-3, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой атом фтора.

Вариант реализации изобретения 9. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом серы.

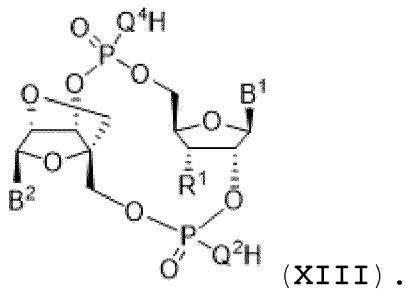
Вариант реализации изобретения 10. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

Вариант реализации изобретения 11. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом серы.

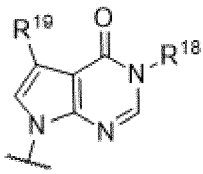
Вариант реализации изобретения 12. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-3 или 5-11 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XII):



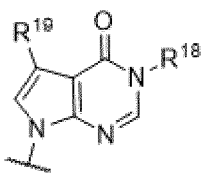
Вариант реализации изобретения 13. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1, 2, 4-6 или 9-11 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XIII):



Вариант реализации изобретения 14. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^1 представляет собой:



Вариант реализации изобретения 15. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^2 представляет собой:

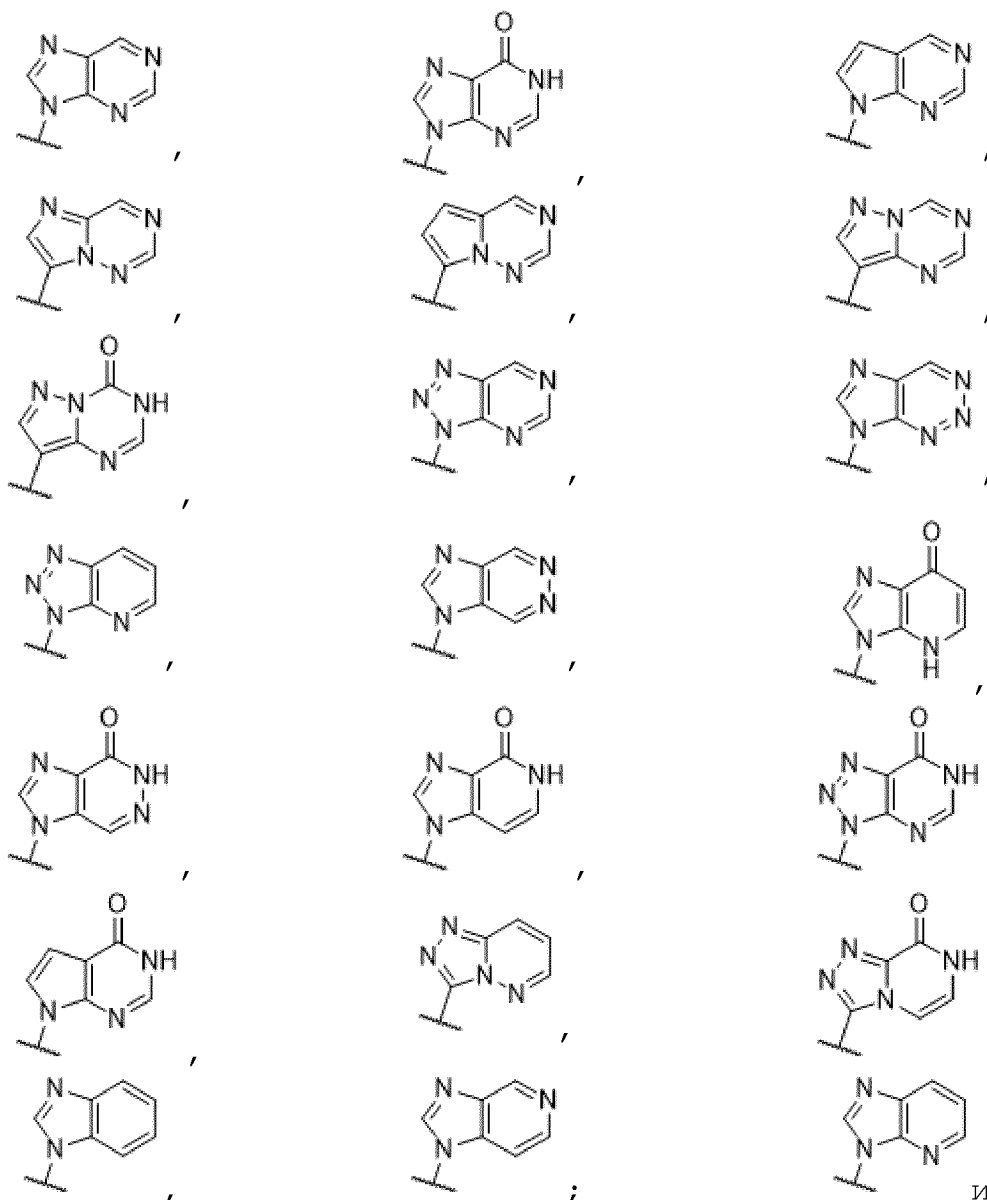


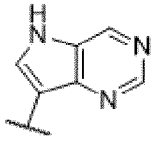
Вариант реализации изобретения 16. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 2-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой атом фтора.

Вариант реализации изобретения 17. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 18. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой метил.

Вариант реализации изобретения 19. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 14 или 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^2 выбирают из группы, состоящей из:

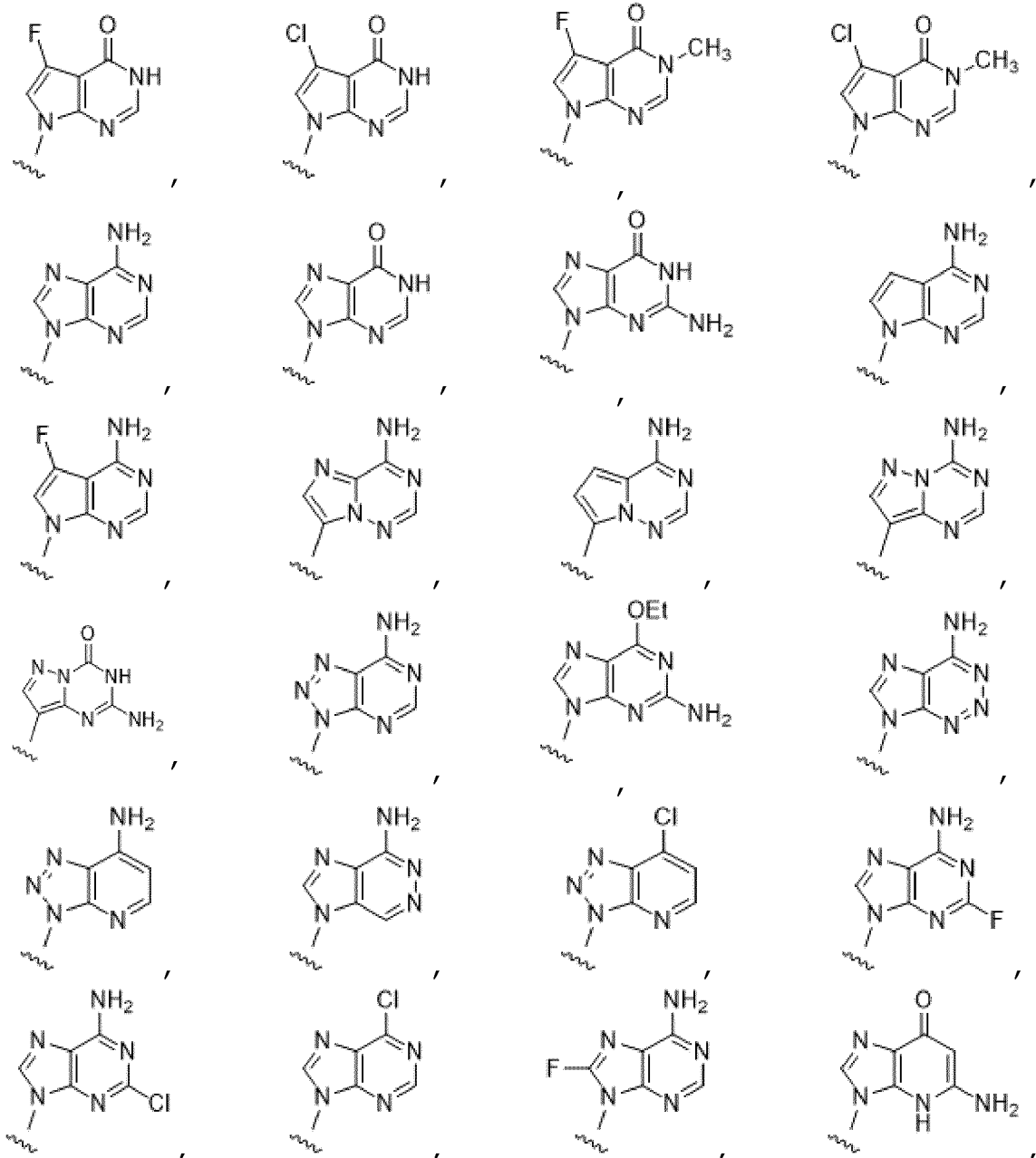


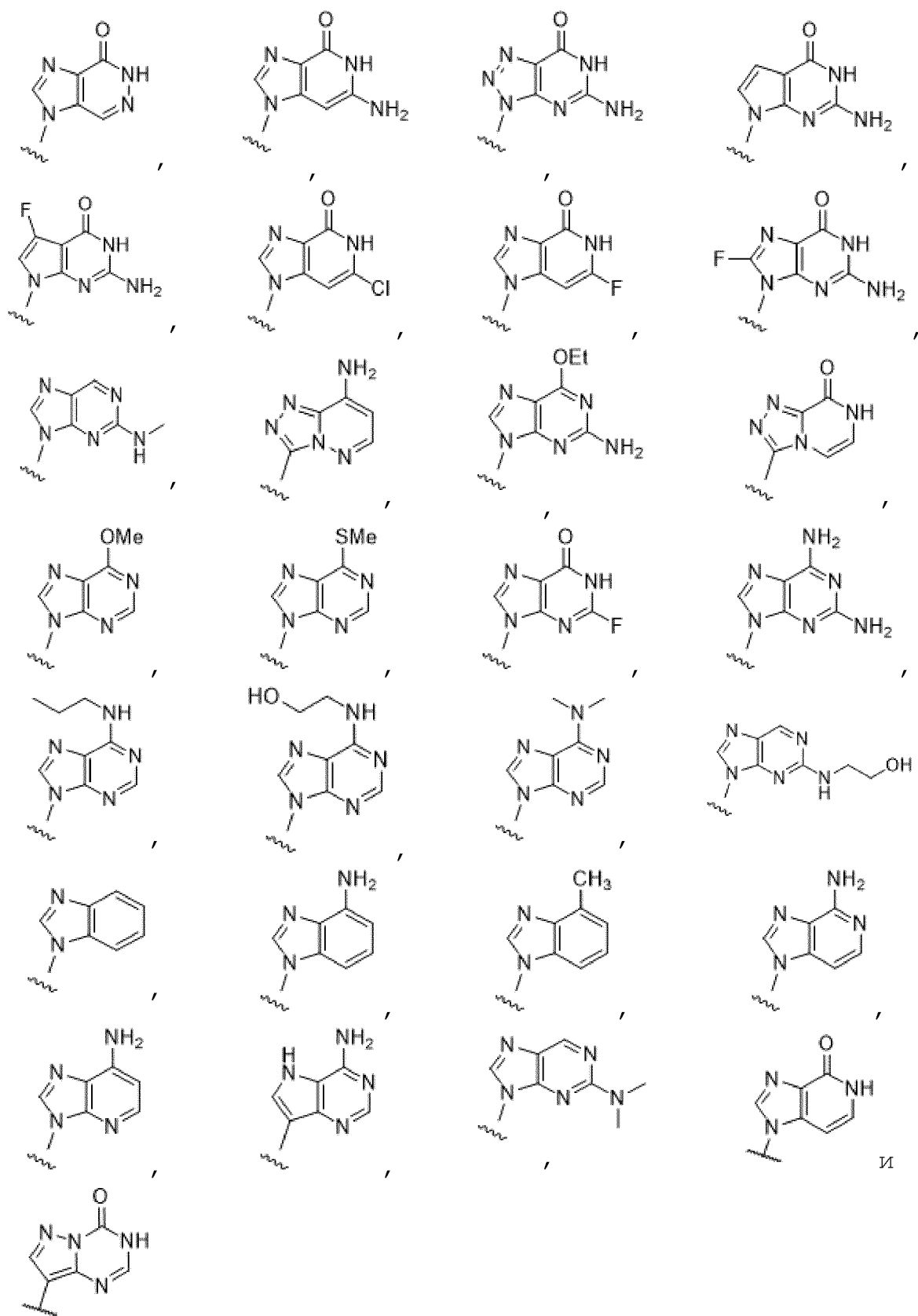


каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

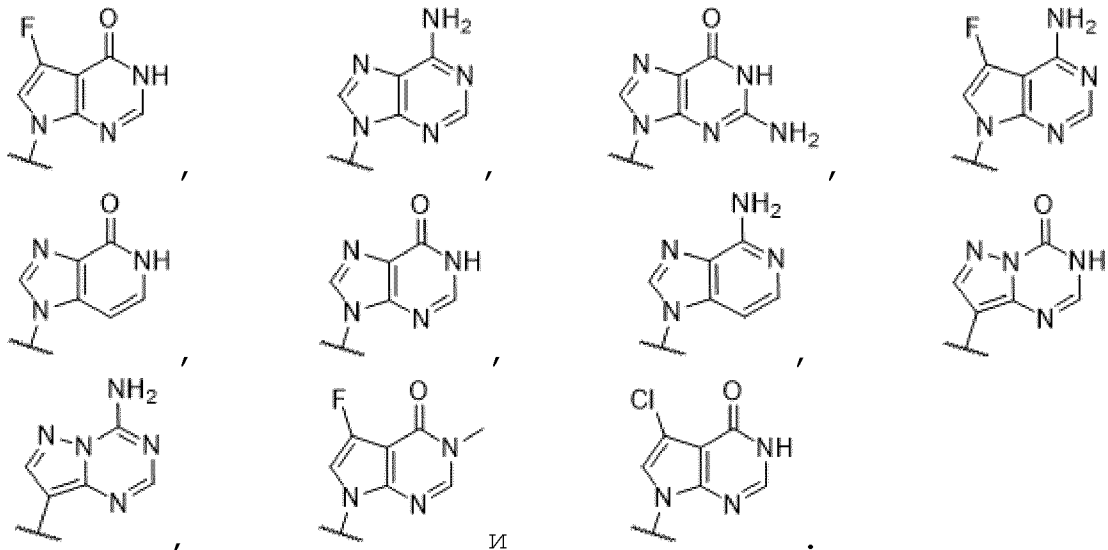
- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

Вариант реализации изобретения 20. Соединение по варианту реализации изобретения 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^2 выбирают из группы, состоящей из:

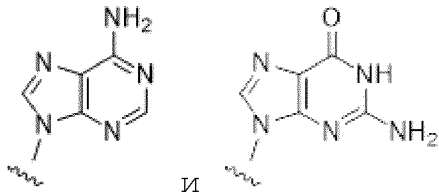




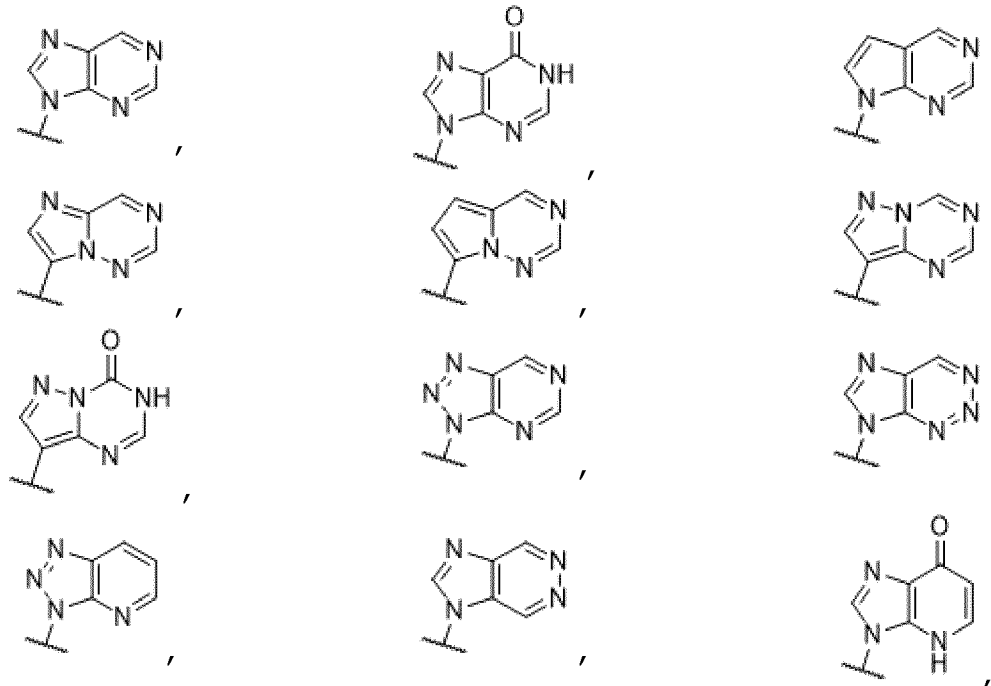
Вариант реализации изобретения 21. Соединение по варианту реализации изобретения 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где В² выбирают из группы, состоящей из:

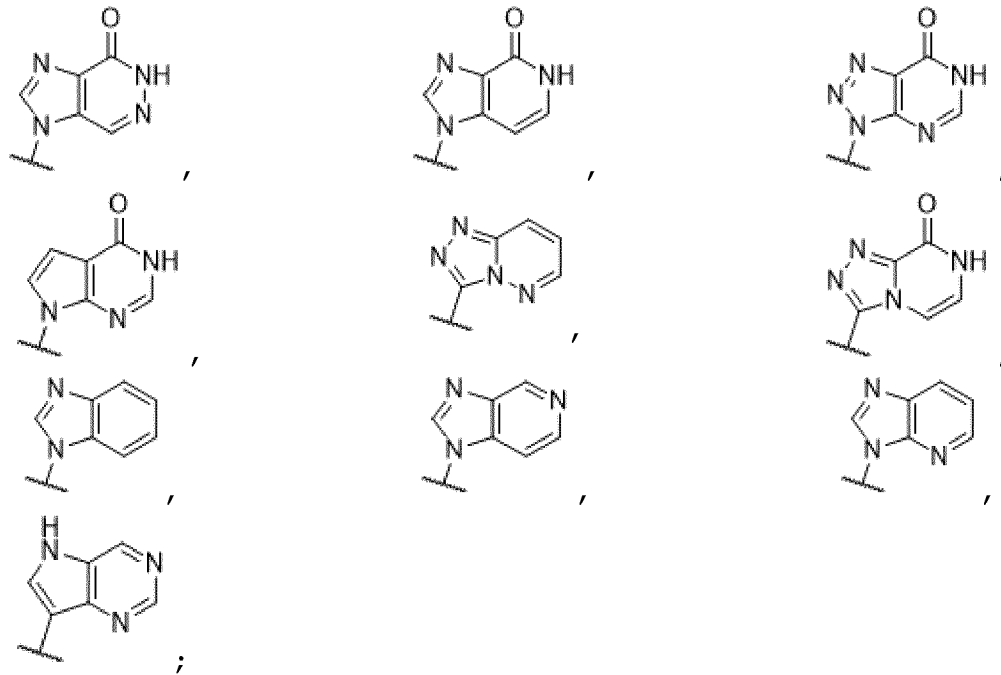


Вариант реализации изобретения 22. Соединение по варианту реализации изобретения 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^2 выбирают из группы, состоящей из:



Вариант реализации изобретения 23. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 15–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^1 выбирают из группы, состоящей из:

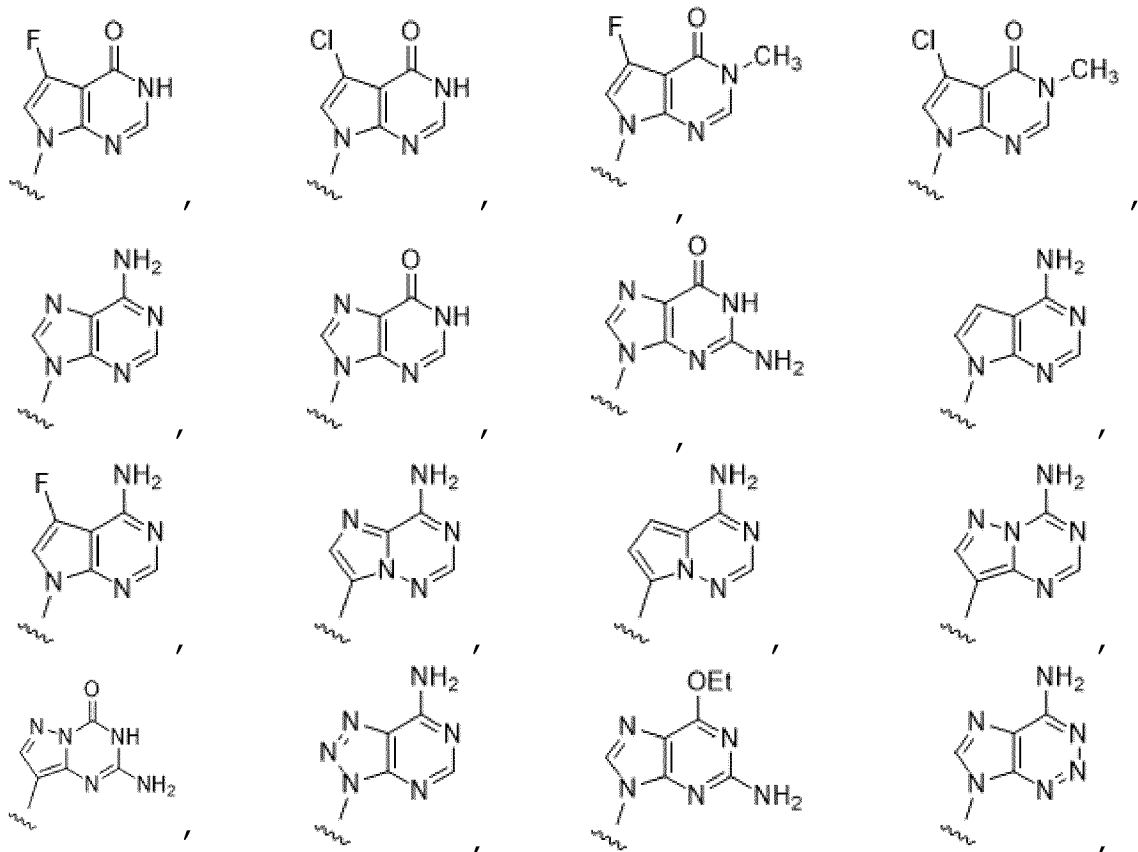


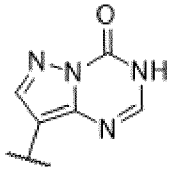


каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

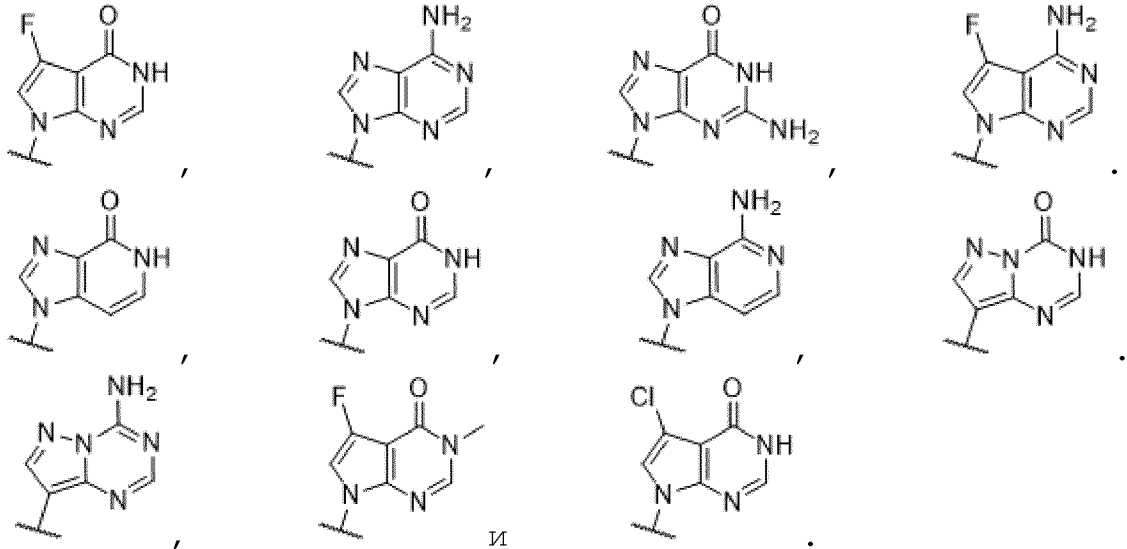
- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

Вариант реализации изобретения 24. Соединение по варианту реализации изобретения 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^1 выбирают из группы, состоящей из:

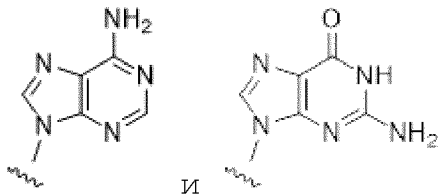




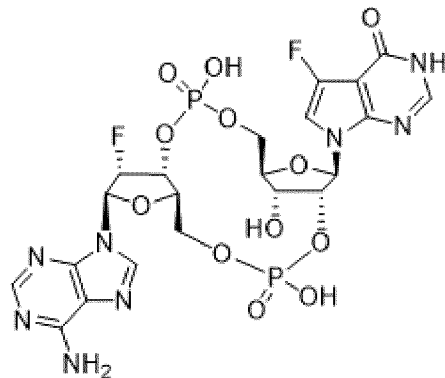
Вариант реализации изобретения 25. Соединение по варианту реализации изобретения 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^1 выбирают из группы, состоящей из:

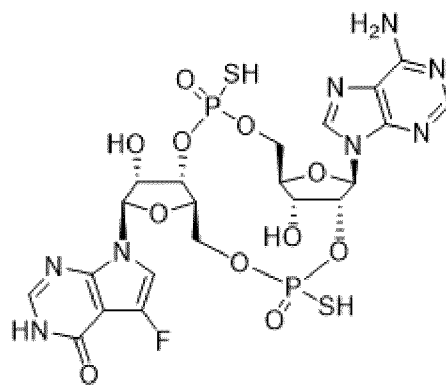
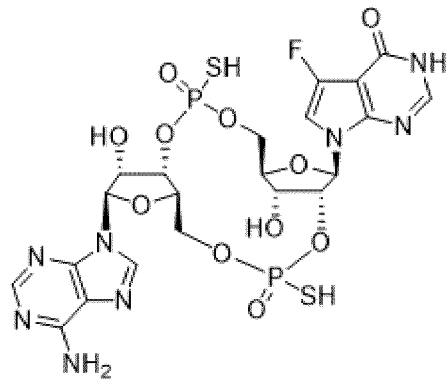
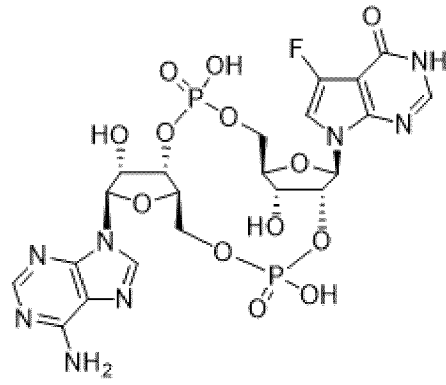
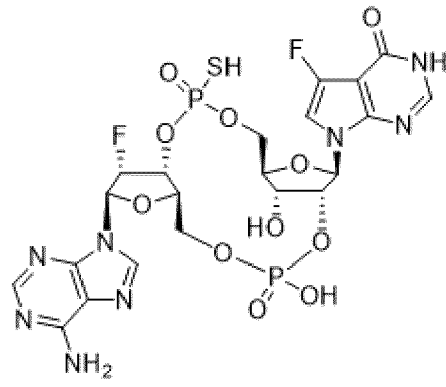


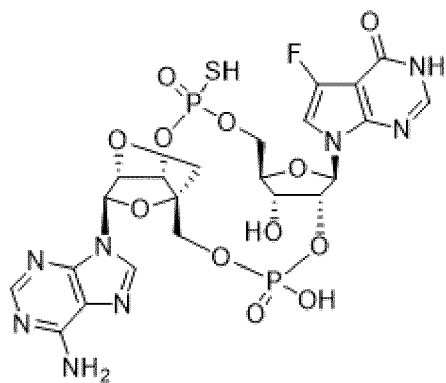
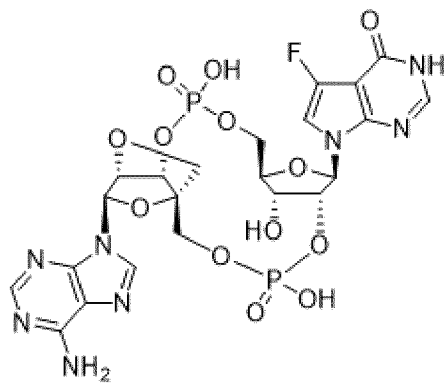
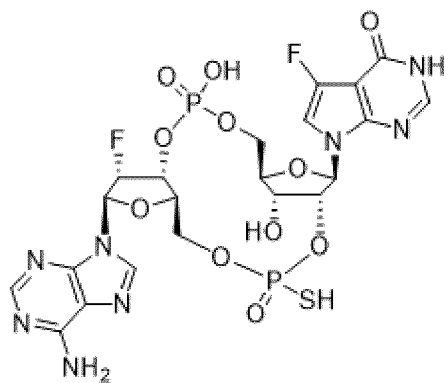
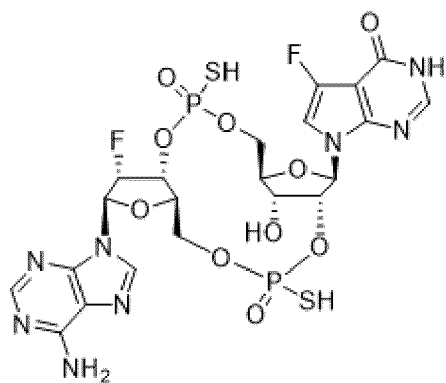
Вариант реализации изобретения 26. Соединение по варианту реализации изобретения 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^1 выбирают из группы, состоящей из:

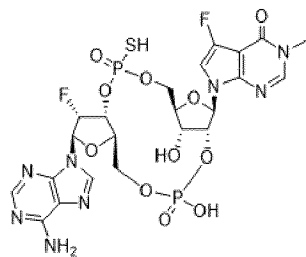
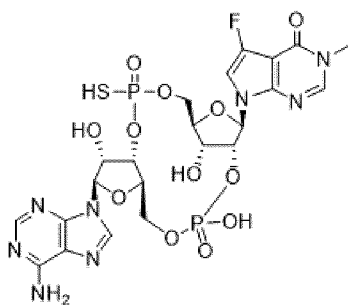
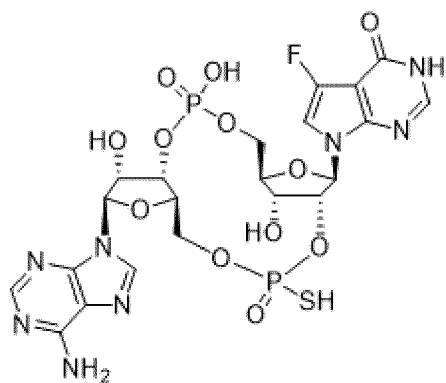
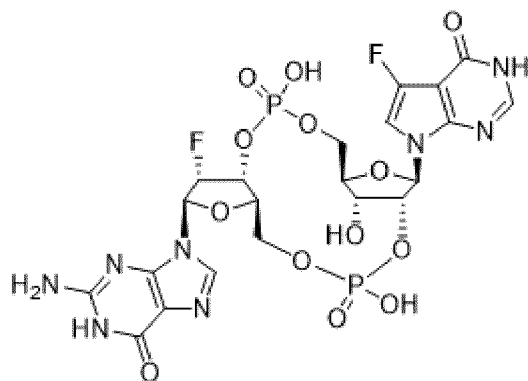
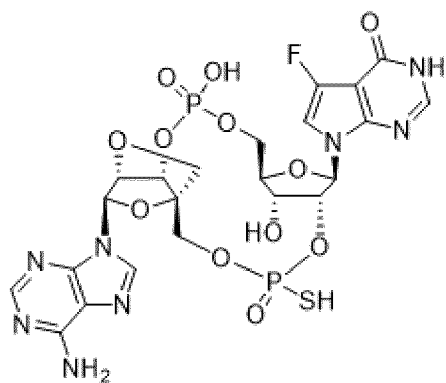


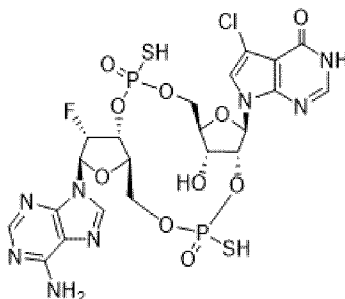
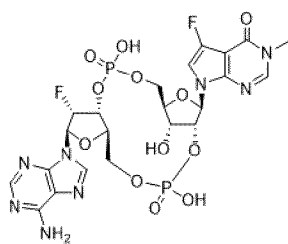
Вариант реализации изобретения 27. Соединение по варианту реализации изобретения 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:



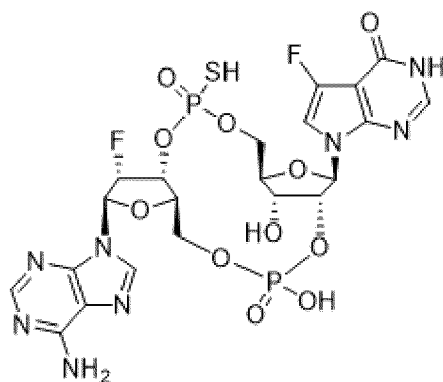
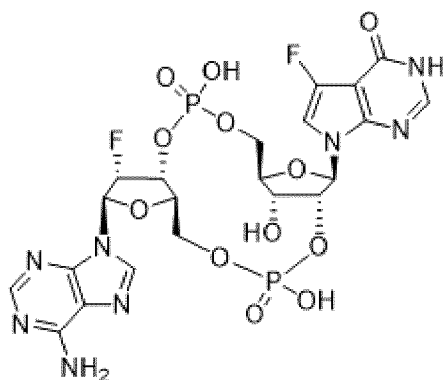


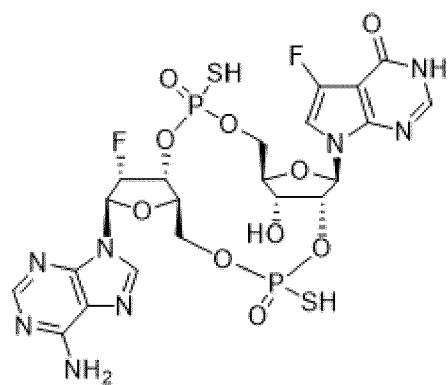
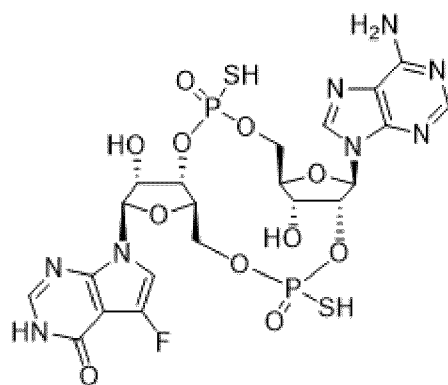
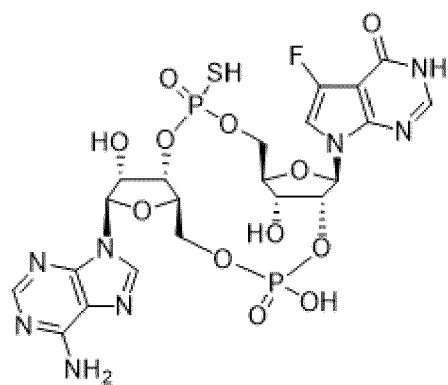
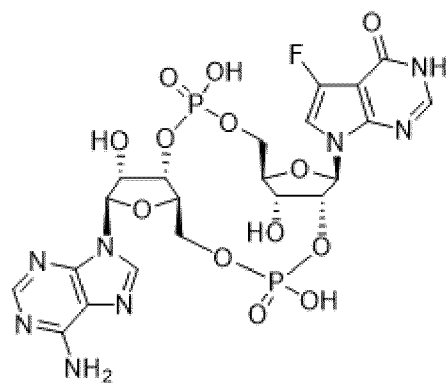


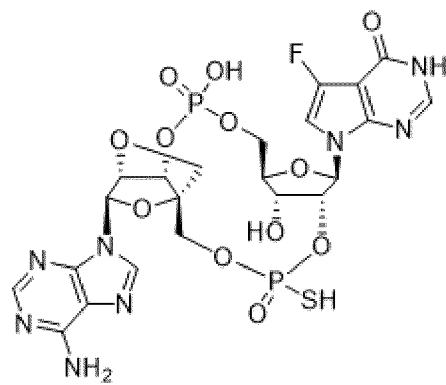
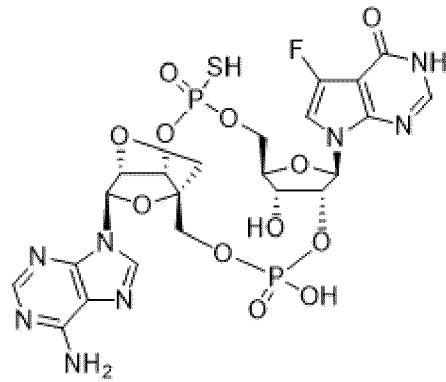
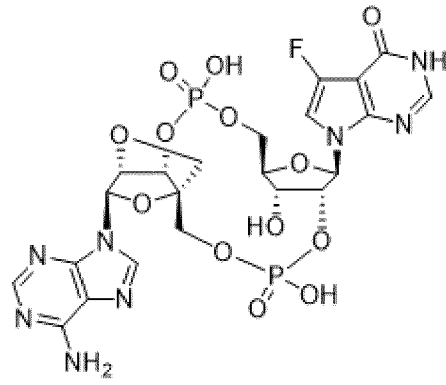
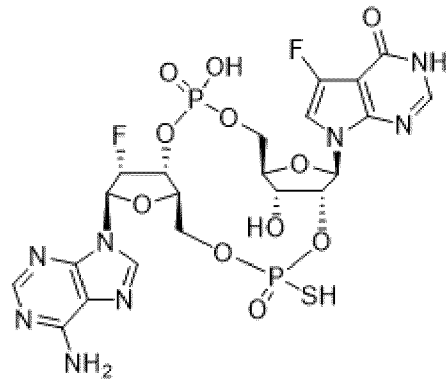


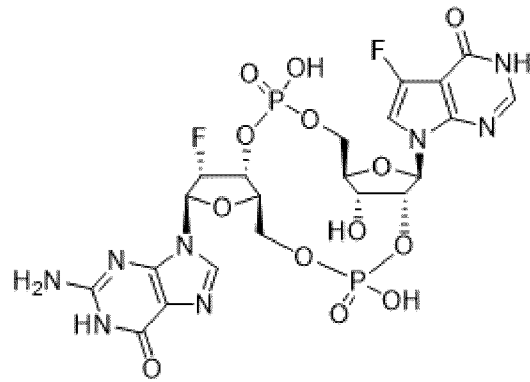


Вариант реализации изобретения 28. Соединение по варианту реализации изобретения 27 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:

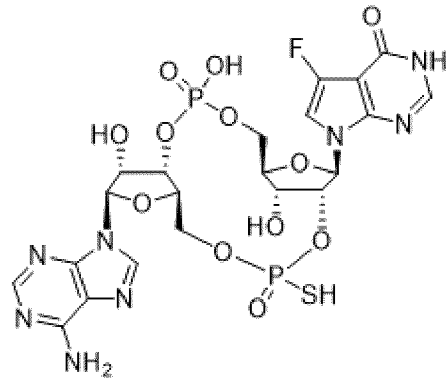




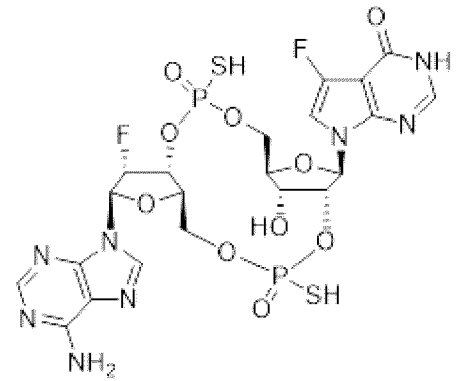
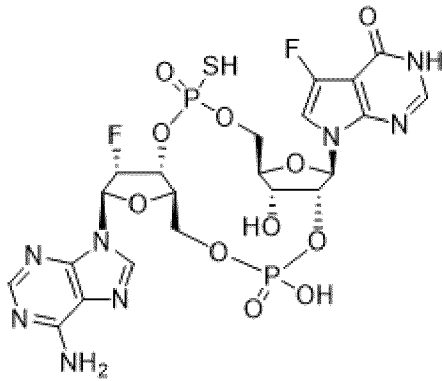




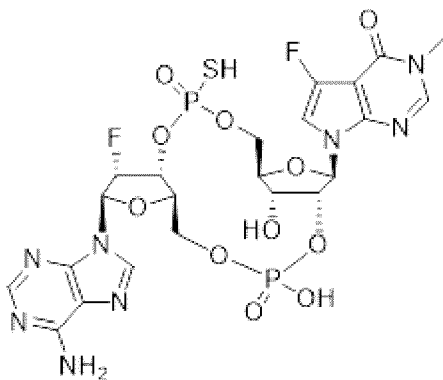
и



Вариант реализации изобретения 29. Соединение по варианту реализации изобретения 27 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:



и

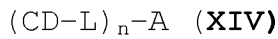


Вариант реализации изобретения 30. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 1-29, отличающееся тем, что

фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль триэтиламина или натриевую соль, например, дитретиламиновую соль или динатриевую соль.

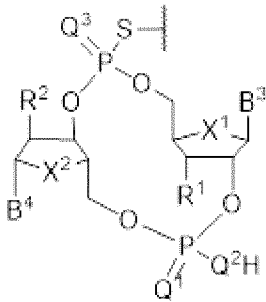
Вариант реализации изобретения 31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации изобретения 130 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант реализации изобретения 32. Соединение Формулы (XIV) :

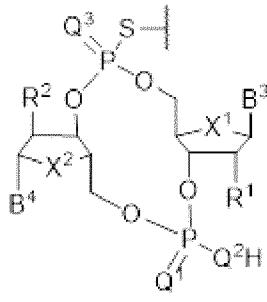


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

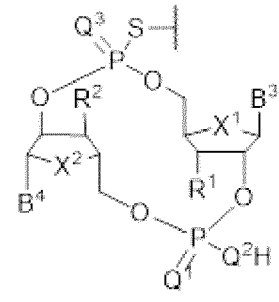
CD представляет собой группу, представленную любой из Формул (XX) – (XXIX) :



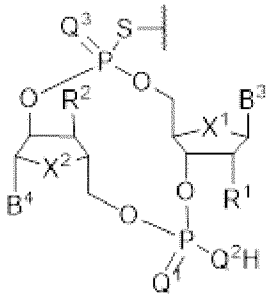
XX



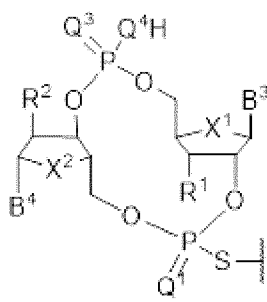
XXI



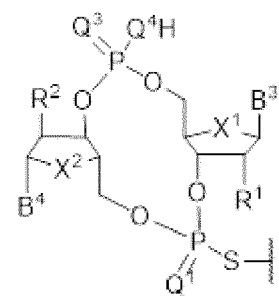
XXII



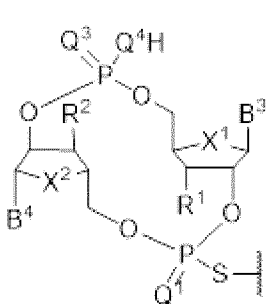
XXIII



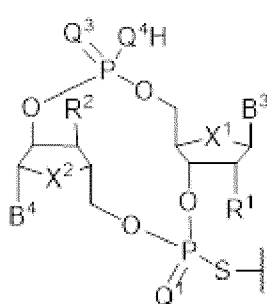
XXIV



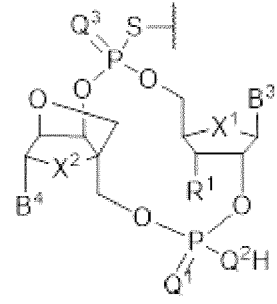
XXV



XXVI

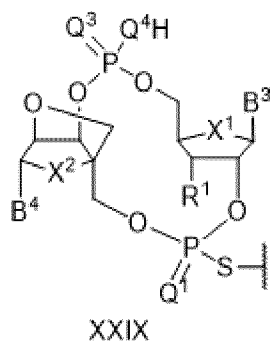


XXVII



XXVIII

ИЛИ



R¹ и R², каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу, водород, аминогруппу или атом галогена;

B³ и B⁴ независимо представляют собой необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу;

X¹ и X², каждый независимо, представляют собой атом кислорода, CH₂ или атом серы;

Q¹, Q², Q³ и Q⁴, каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы;

L представляет собой линкер;

A представляет собой антитело, фрагмент антитела или антигенсвязывающий фрагмент; и

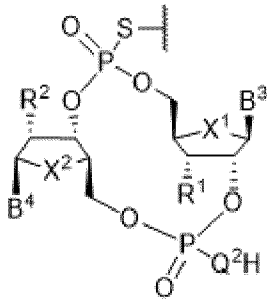
n равен 1-10.

Вариант реализации изобретения 33. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ и R², каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена.

Вариант реализации изобретения 34. Соединение по вариантам реализации изобретения 32 или 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где X¹ и X², каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

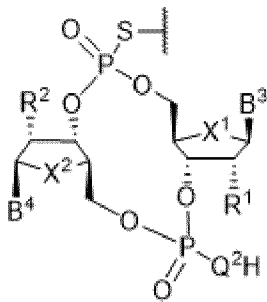
Вариант реализации изобретения 35. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 31-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q¹ и Q³ представляют собой атом кислорода.

Вариант реализации изобретения 36. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXA):



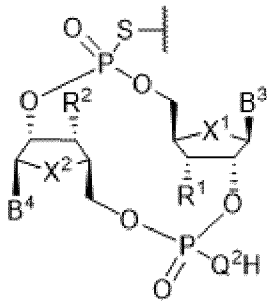
XX-A.

Вариант реализации изобретения 37. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIA) :



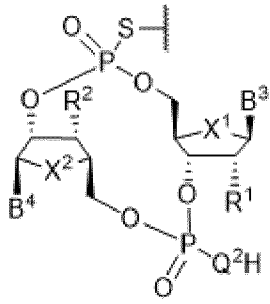
XXI-A.

Вариант реализации изобретения 38. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXII-A) :



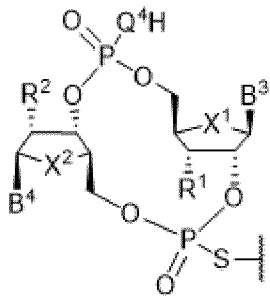
XXII-A.

Вариант реализации изобретения 39. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIII-A) :



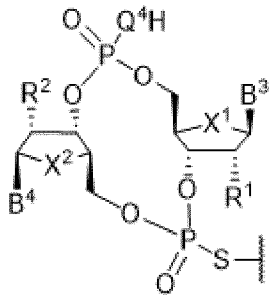
XXIII-A.

Вариант реализации изобретения 40. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIV-A):



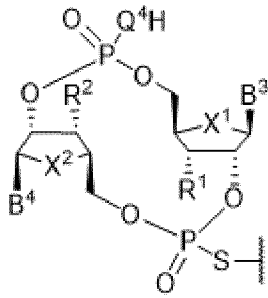
XXIV-A.

Вариант реализации изобретения 41. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXV-A):



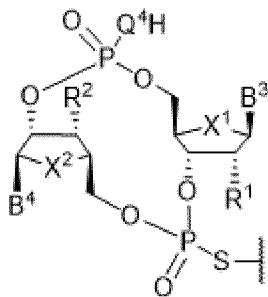
XXV-A.

Вариант реализации изобретения 42. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVI-A):



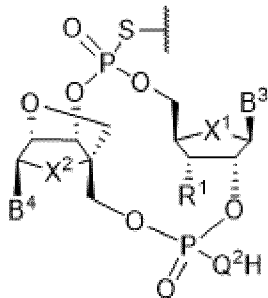
XXVI-A.

Вариант реализации изобретения 43. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVII-A):



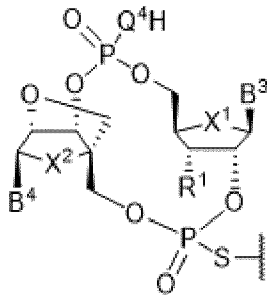
XXVII-A.

Вариант реализации изобретения 44. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVIII-A):



XXVIII-A.

Вариант реализации изобретения 45. Соединение по варианту реализации изобретения 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIX-A):

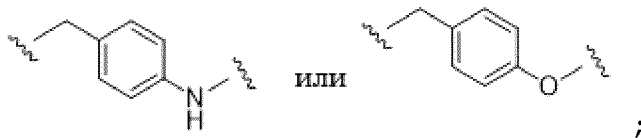


XXIX-A.

Вариант реализации изобретения 46. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой $-X^3-T-Z-Q-$;

X^3 представляет собой $-(CH_2)_o-$,



o равен 1, 2 или 3; или

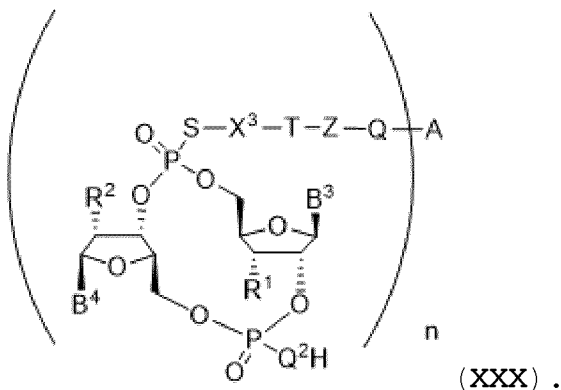
X^3 отсутствует;

T представляет собой пептид или отсутствует;

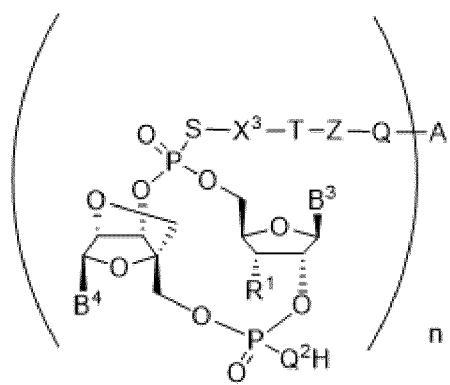
Z представляет собой спейсер;

Q представляет собой гетеробифункциональную группу или гетеротрифункциональную группу, или отсутствует.

Вариант реализации изобретения 47. Соединение по варианту реализации изобретения 46 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXX):

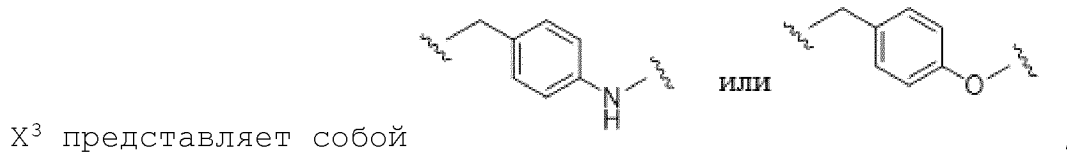


Вариант реализации изобретения 48. Соединение по варианту реализации изобретения 46 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXXI):



(XXXI).

Вариант реализации изобретения 49. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 46-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

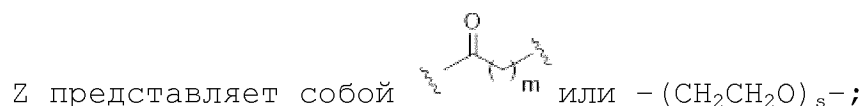


R^{10a} и R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

Вариант реализации изобретения 50. Соединение по варианту реализации изобретения 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



Вариант реализации изобретения 51. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 46-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

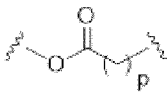


m равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

s равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

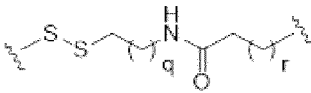
Вариант реализации изобретения 52. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 46-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^3 представляет собой $-CH_2-$;

Z представляет собой  ; и
p равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

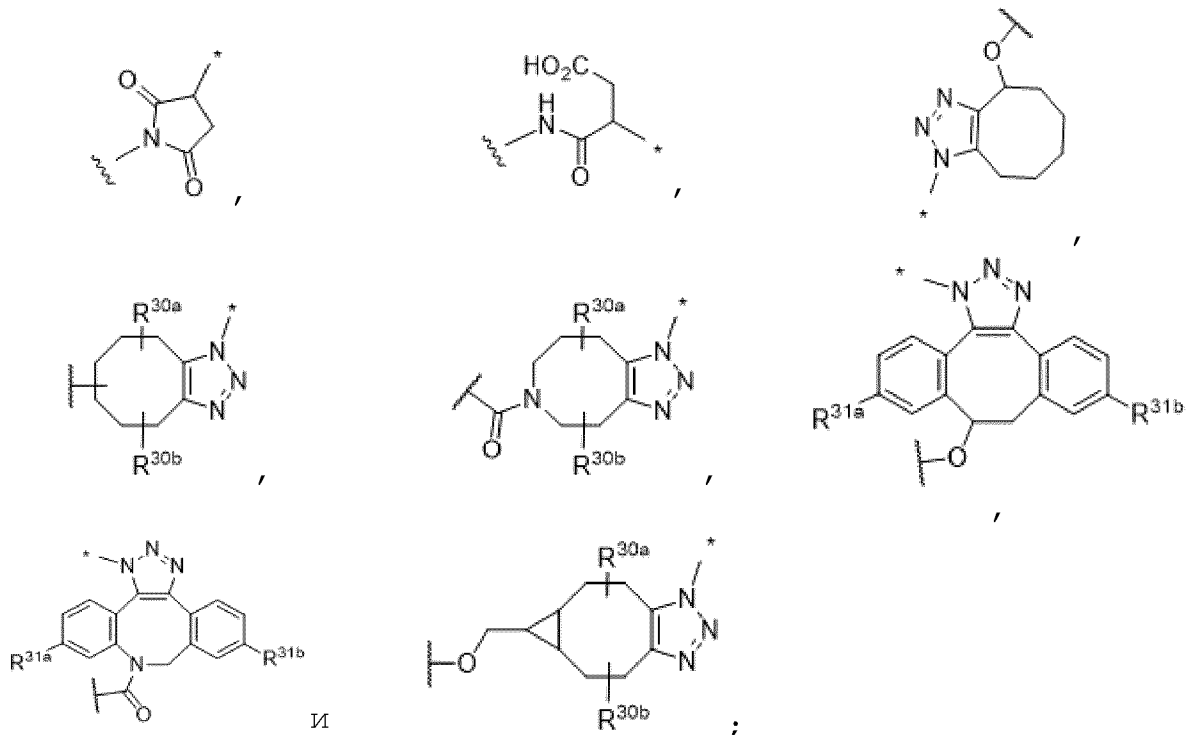
Вариант реализации изобретения 53. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 46–48 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X³ представляет собой -CH₂CH₂-;

Z представляет собой  ;
q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и
r равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

Вариант реализации изобретения 54. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 46–53 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Q представляет собой гетеробифункциональную группу, выбранную из группы, состоящей из:



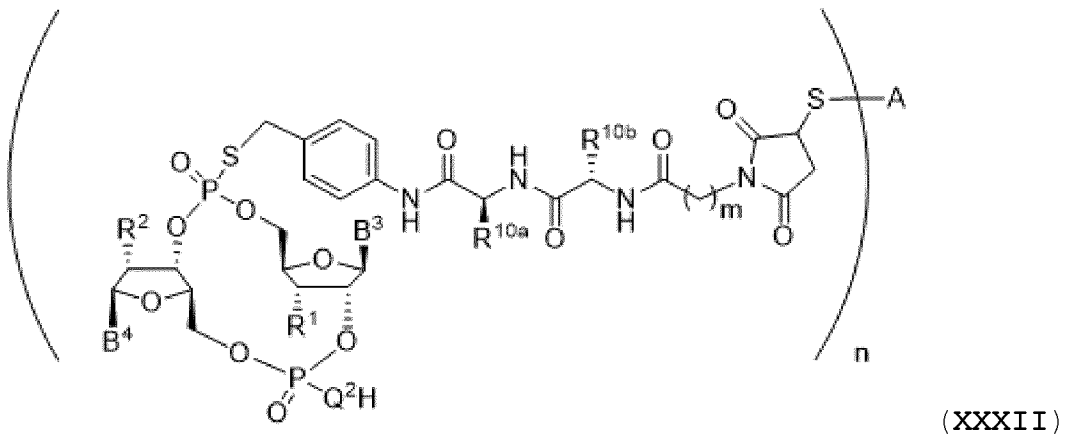
R²⁹ представляет собой водород или C_{1–6} алкил;

R^{30a} и R^{30b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁₆ алкила, галогена, -C(=O)OR²⁹, -NH₂, C_{1–6} алкокси, -CN, -NO₂ и -OH;

R^{31a} и R^{31b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{16} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$; и

* указывает точку присоединения к любому доступному атому углерода, атому азота, атому кислорода или атому серы, присоединенному к антители, фрагменту антителя или антигенсвязывающему фрагменту.

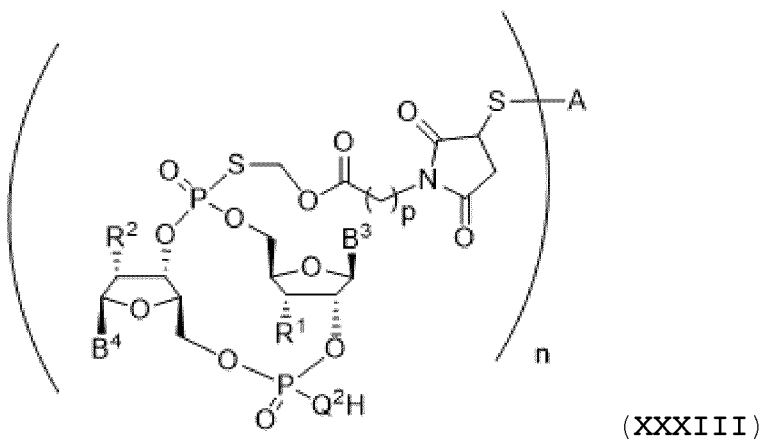
Вариант реализации изобретения 55. Соединение по варианту реализации изобретения 51 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXXII):



где:

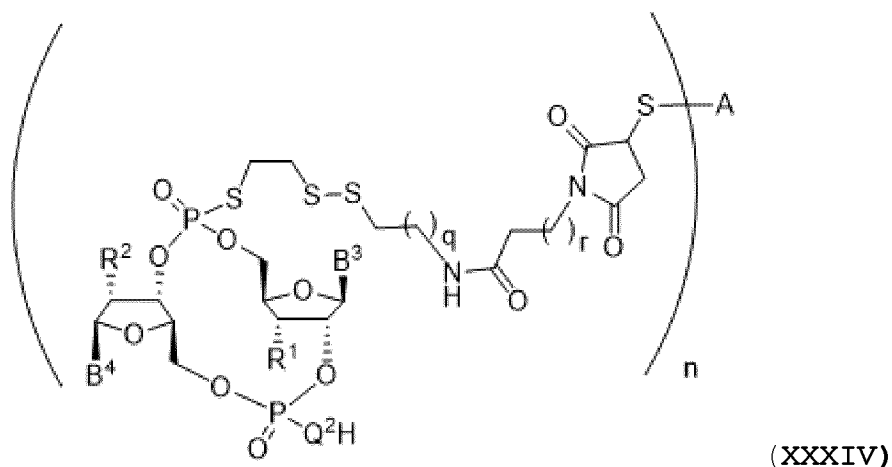
R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_{1-3} алкил; и m равен 2, 3, 4 или 5.

Вариант реализации изобретения 56. Соединение по варианту реализации изобретения 55 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXXIII):



где p равен 4, 5 или 6.

Вариант реализации изобретения 57. Соединение по варианту реализации изобретения 56 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXXIV):



где:

q равен 1, 2 или 3; и

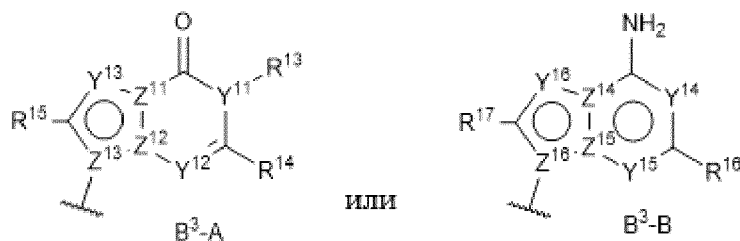
r равен 1, 2 или 3;

Вариант реализации изобретения 58. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равен 2-8.

Вариант реализации изобретения 59. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32-58 или его фармацевтически приемлемая соль, где B³ и B⁴ независимо представляют собой необязательно замещенный 8-14-членный конденсированный бициклический ароматический гетероцикл.

Вариант реализации изобретения 60. Соединение по варианту реализации изобретения 59 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

B³ представляет собой группу, представленную формулой (B³-A) или формулой (B³-B):



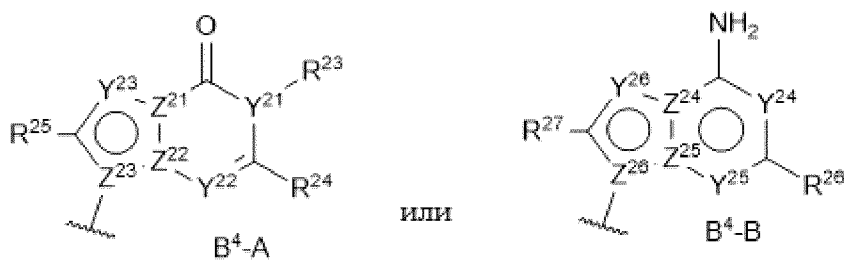
R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷, каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a} ;

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель;

B^4 представляет собой группу, представленную формулой (B^4-A) или формулой (B^4-B):



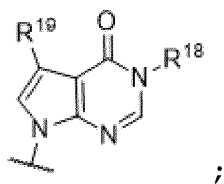
R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель.

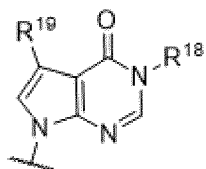
Вариант реализации изобретения 61. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из B^3 или B^4 представляет собой:



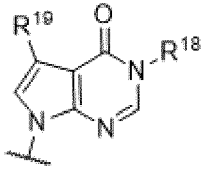
R^{18} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^{19} представляет собой атом галогена.

Вариант реализации изобретения 62. Соединение по варианту реализации изобретения 61 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 представляет собой:



Вариант реализации изобретения 63. Соединение по варианту реализации изобретения 61 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 представляет собой:

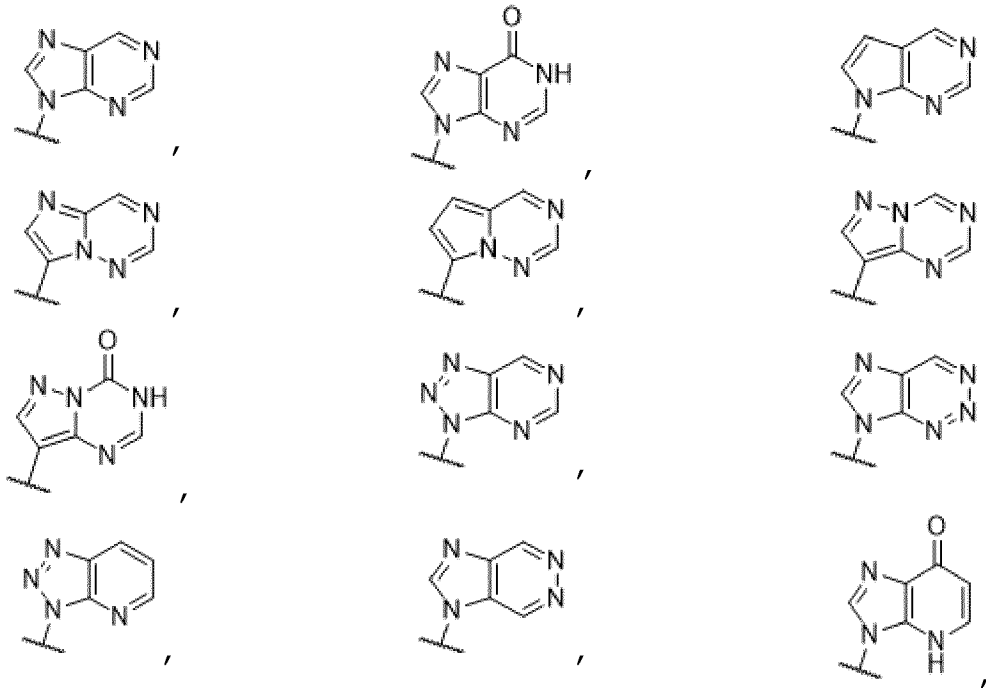


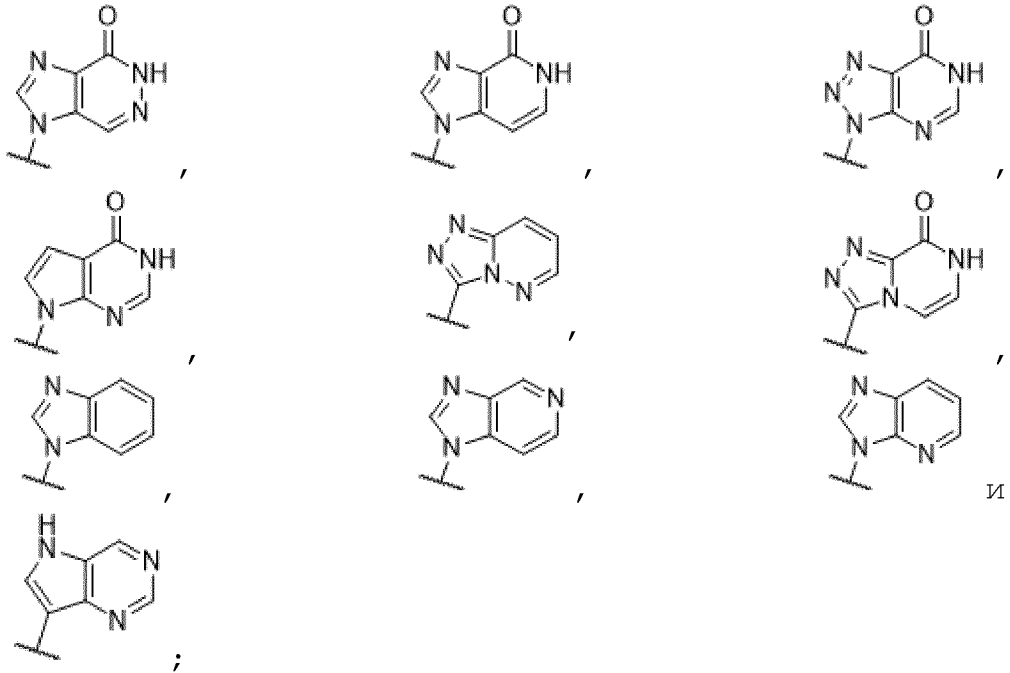
Вариант реализации изобретения 64. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 61–63 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой атом фтора.

Вариант реализации изобретения 65. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 61–64 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 66. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 61–64 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой метил.

Вариант реализации изобретения 67. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 62 или 64–66 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:

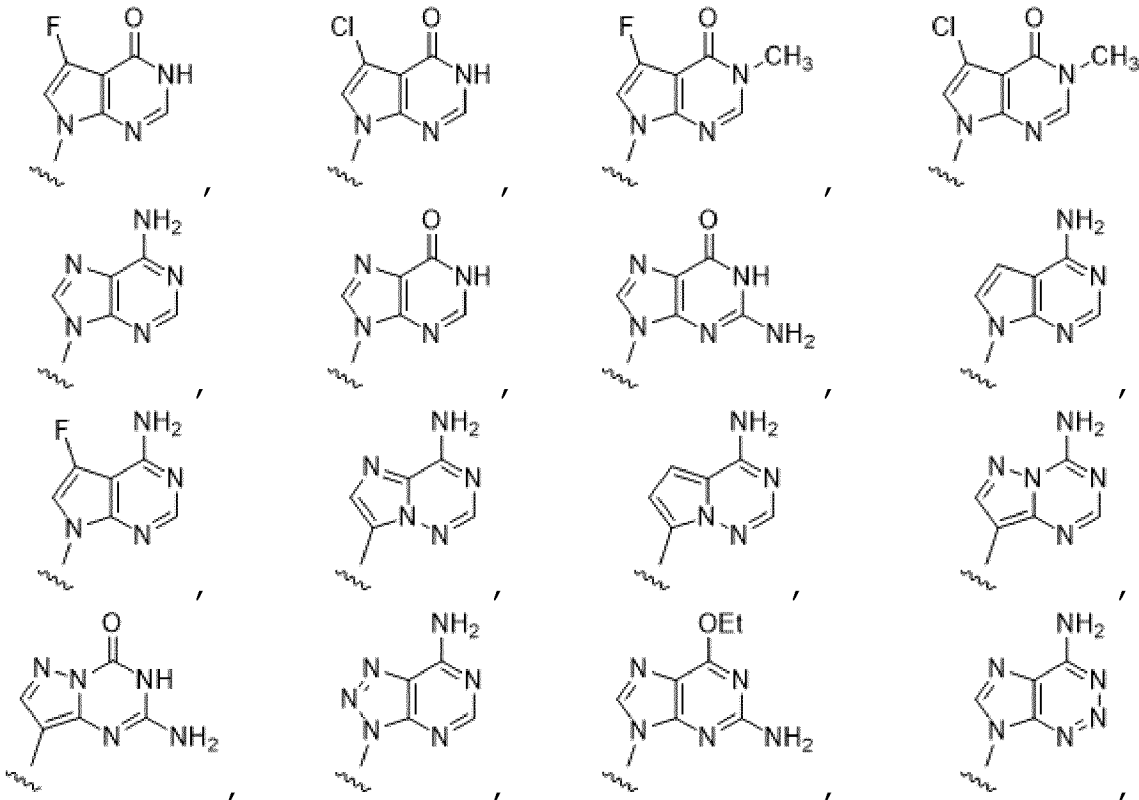


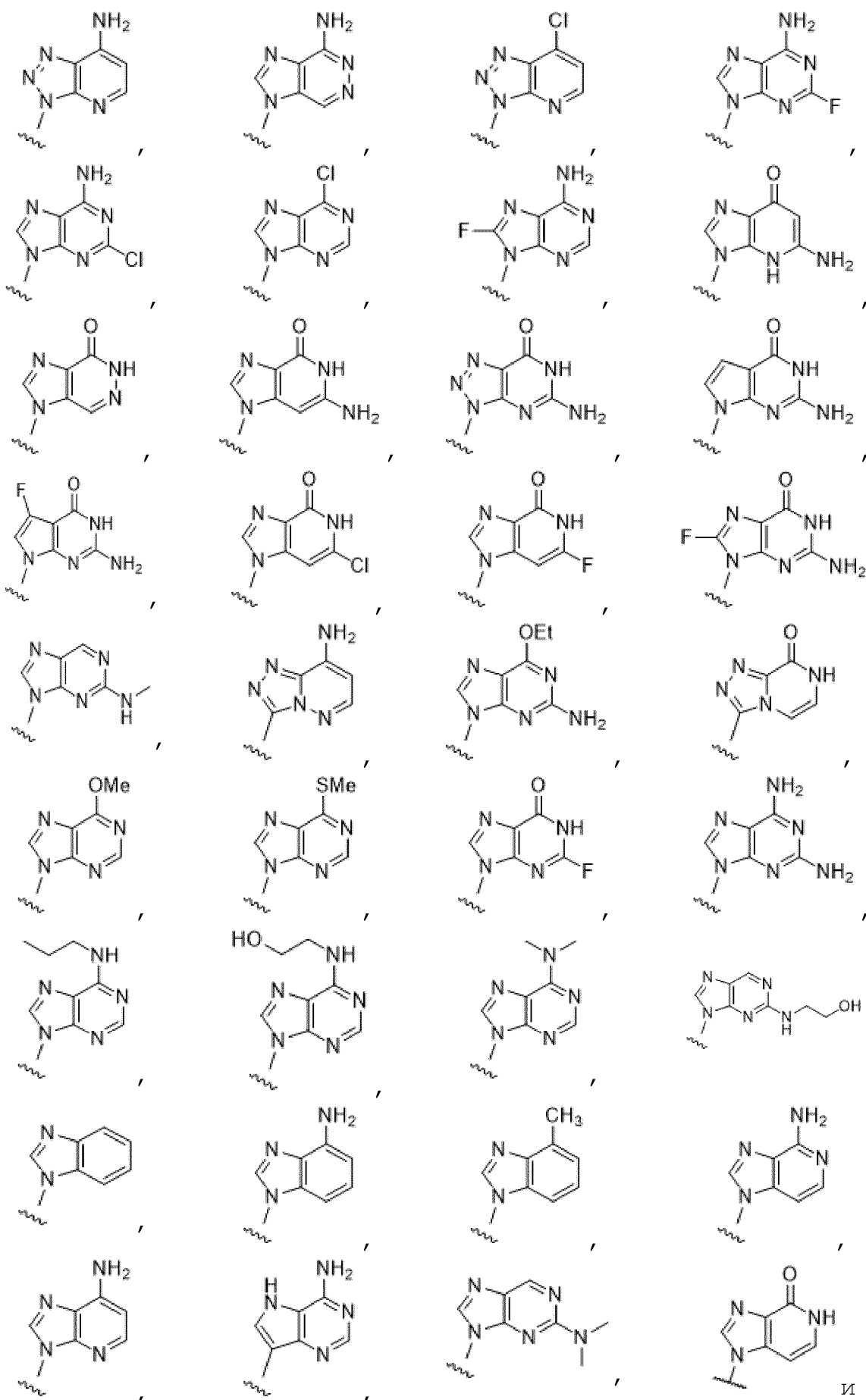


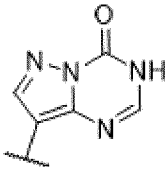
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

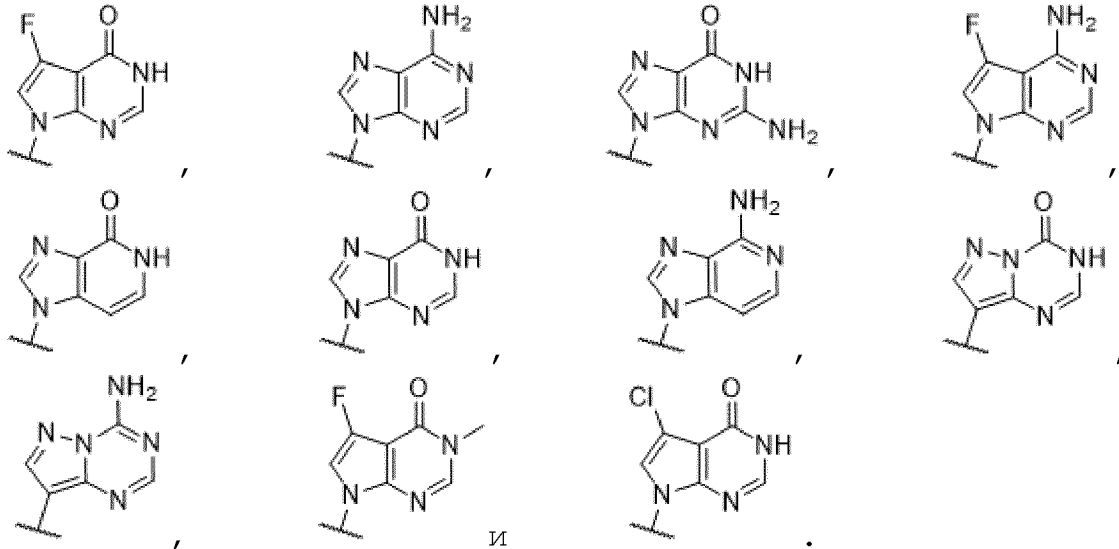
Вариант реализации изобретения 68. Соединение по варианту реализации изобретения 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



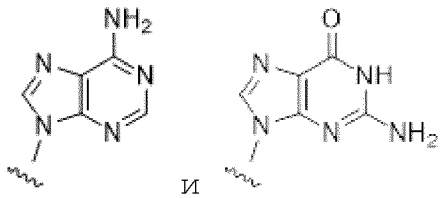




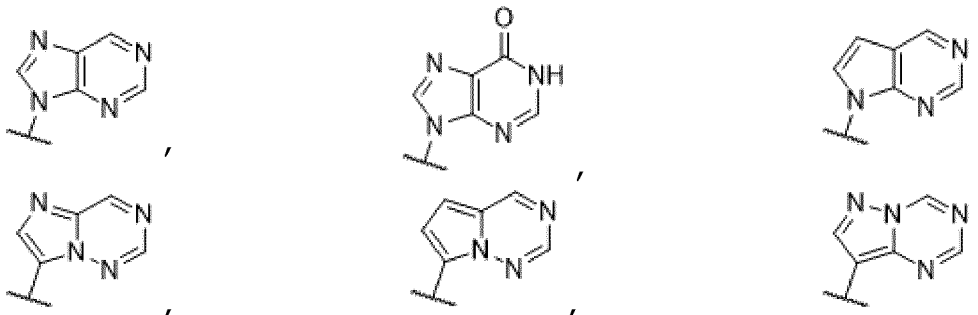
Вариант реализации изобретения 69. Соединение по варианту реализации изобретения 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:

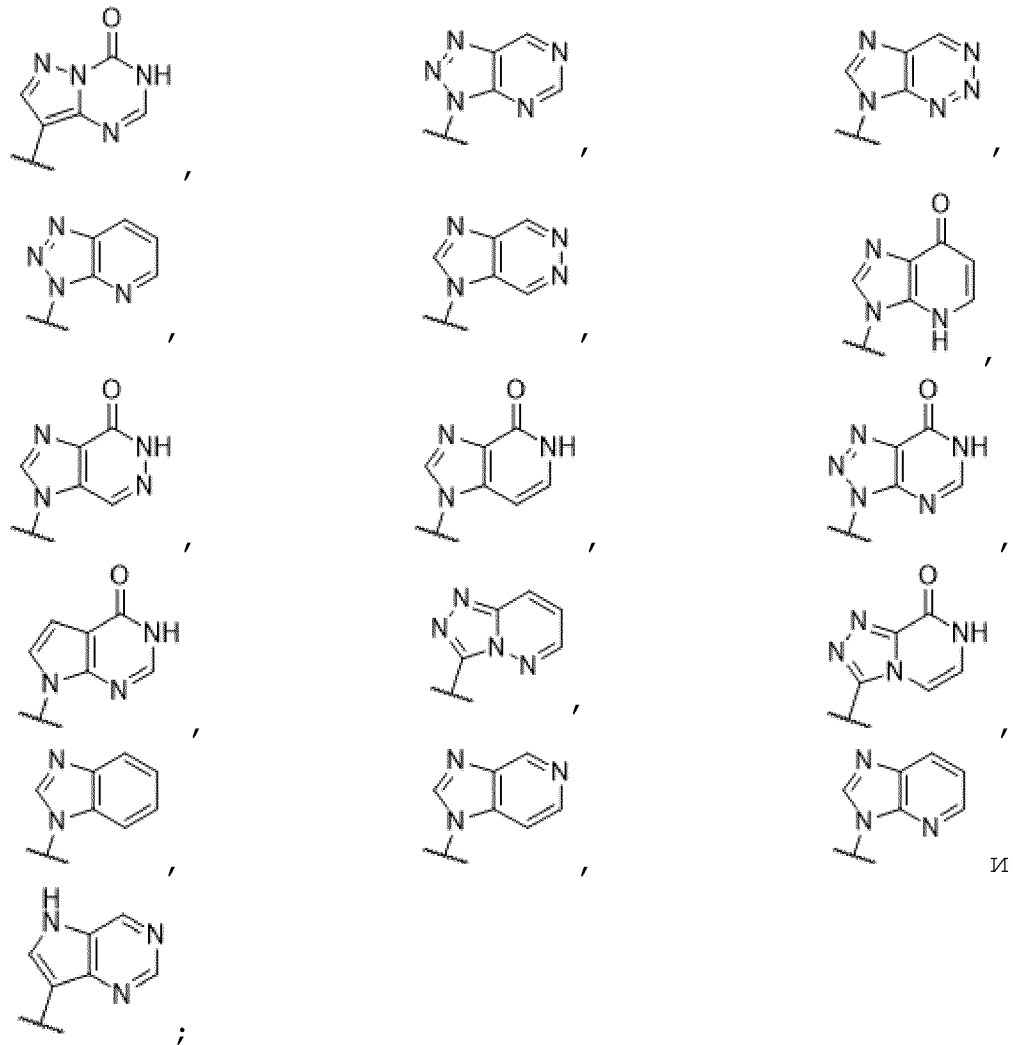


Вариант реализации изобретения 70. Соединение по варианту реализации изобретения 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



Вариант реализации изобретения 71. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 63–66 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:

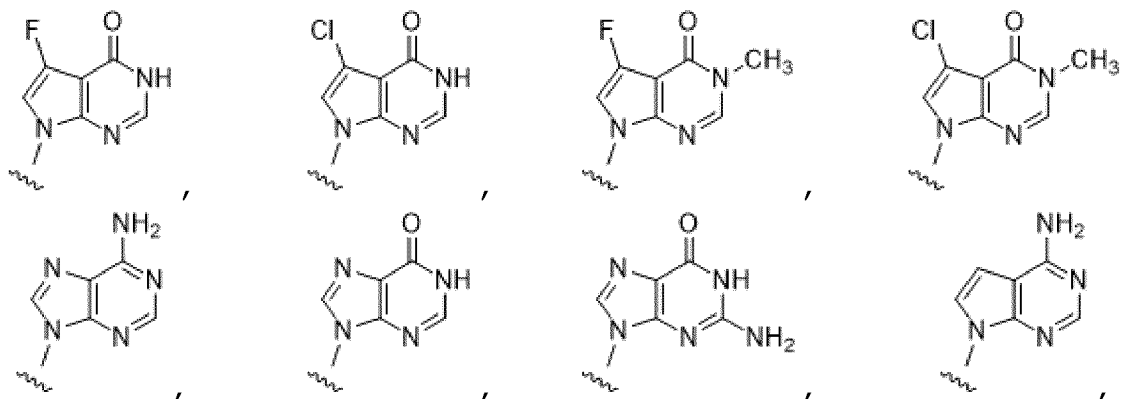


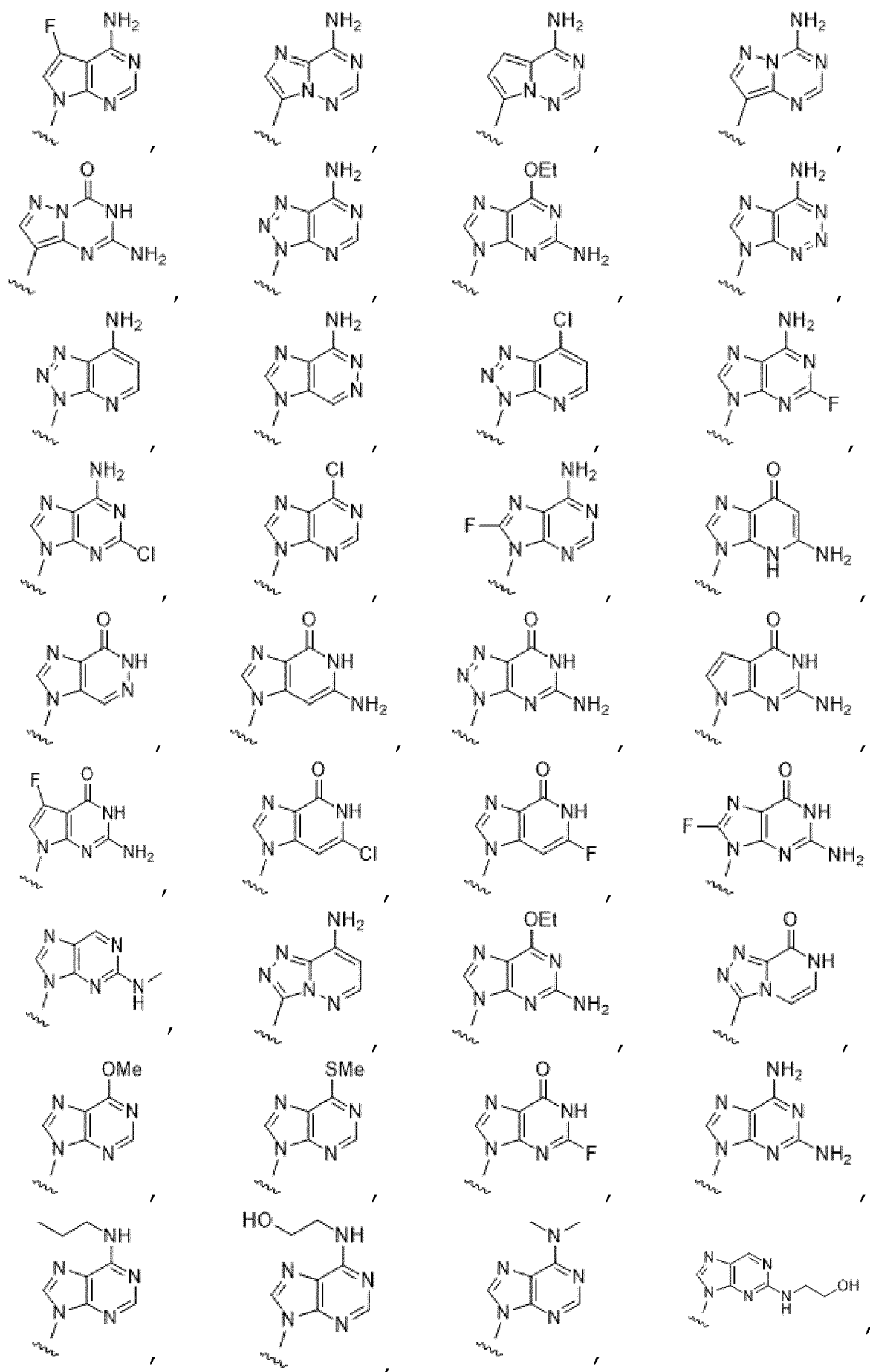


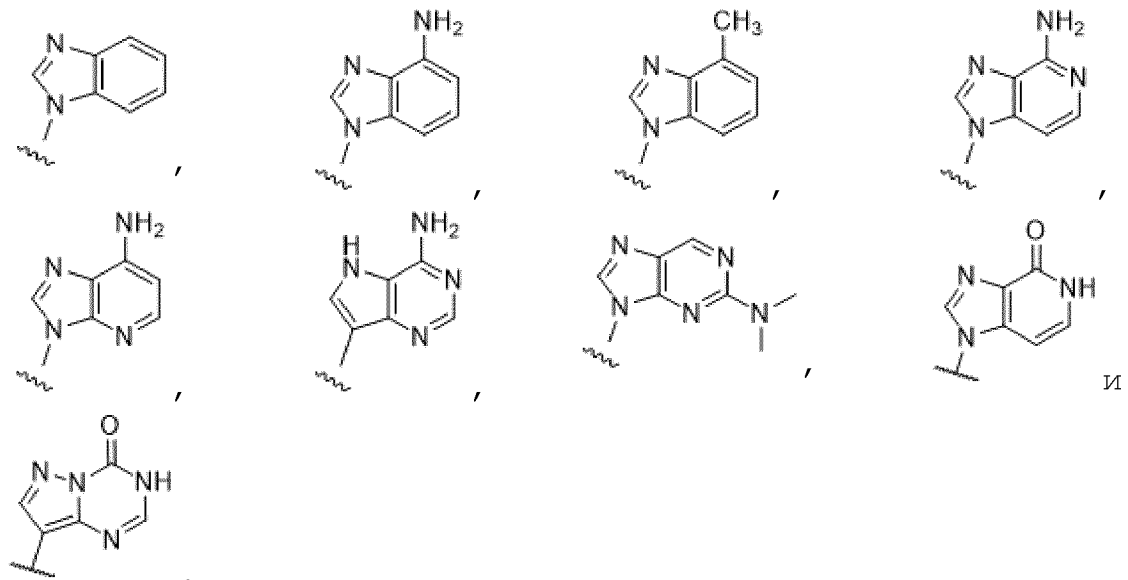
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

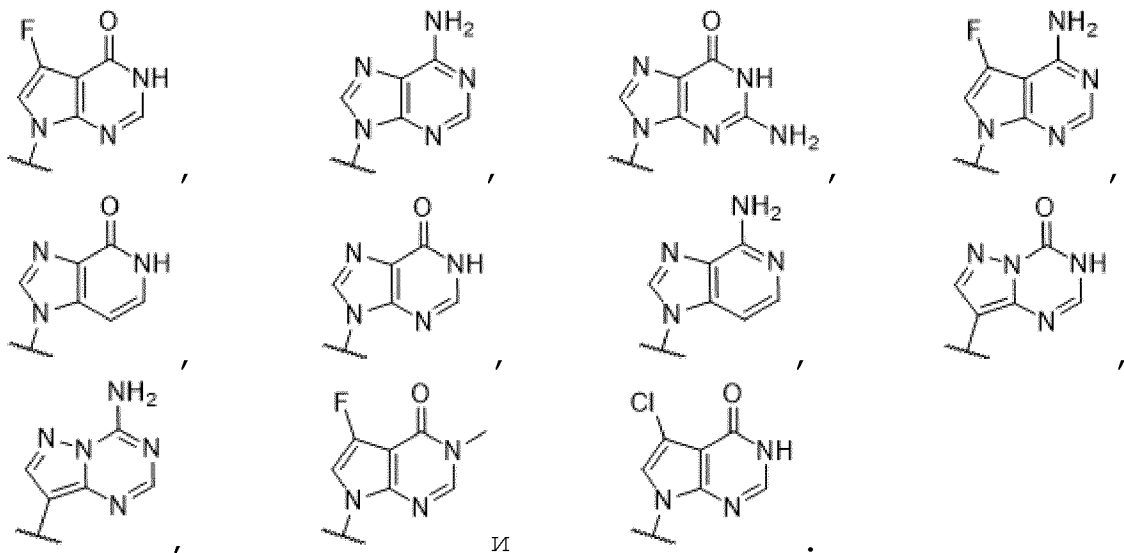
Вариант реализации изобретения 72. Соединение по варианту реализации изобретения 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



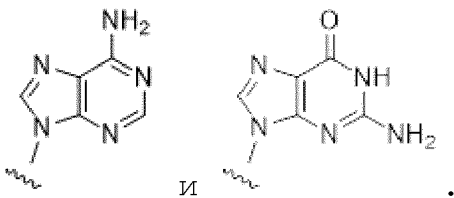




Вариант реализации изобретения 73. Соединение по варианту реализации изобретения 72 или его фармацевтически приемлемая соль, где V³ выбирают из группы, состоящей из:



Вариант реализации изобретения 74. Соединение по варианту реализации изобретения 73 или его фармацевтически приемлемая соль, где V³ выбирают из группы, состоящей из:



Вариант реализации изобретения 75. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32-39, 44 или 4674 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q² представляет собой атом кислорода.

Вариант реализации изобретения 76. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32–39, 44 или 4674 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q² представляет собой атом серы.

Вариант реализации изобретения 77. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32–35, 40–43, 45, 46, 49–54 или 58–74 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q⁴ представляет собой атом кислорода.

Вариант реализации изобретения 78. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32–35, 40–43, 45, 46, 49–54 или 58–74 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q⁴ представляет собой атом серы.

Вариант реализации изобретения 79. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32–78 или его фармацевтически приемлемая соль, где X¹ и X² представляют собой атом кислорода и R¹ и R² независимо представляют собой гидроксильную группу, атом фтора или атом хлора.

Вариант реализации изобретения 80. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 32–79 или его фармацевтически приемлемая соль, где антитело представляет собой анти-GCC антитело. Антитела, которые связываются с человеческой гуанилилциклазой C (GCC), описаны, например, в US 20130315923 и WO 2011050242.

Вариант реализации изобретения 81. Соединение по варианту реализации изобретения 80 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что антитело представляет собой анти-GCC антитело, содержащее область тяжелой цепи, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ. ID. No 1.

Вариант реализации изобретения 82. Соединение по вариантам реализации изобретения 80 или 81 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что антитело представляет собой анти-GCC антитело, содержащее область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ. ID. No 2.

Вариант реализации изобретения 83. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов

реализации изобретения 3282 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант реализации изобретения 84. Способ лечения пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации изобретения 130 или 32–82 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что пациент имеет рак.

Вариант реализации изобретения 85. Способ по варианту реализации изобретения 84, отличающийся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

Вариант реализации изобретения 86. Способ по варианту реализации изобретения 85, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

Вариант реализации изобретения 87. Способ по любому из вариантов реализации изобретения 84–86, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества второго терапевтического агента, пригодного для лечения рака.

Вариант реализации изобретения 88. Фармацевтическая композиция по вариантам реализации изобретения 31 или 83 для применения в лечении рака.

Вариант реализации изобретения 89. Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 88, отличающаяся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

Вариант реализации изобретения 90. Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 88, отличающаяся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

Вариант реализации изобретения 91. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 130 или 32–82, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

Вариант реализации изобретения 92. Соединение по варианту реализации изобретения 91, отличающееся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

Вариант реализации изобретения 93. Соединение по варианту реализации изобретения 91, отличающееся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

Вариант реализации изобретения 94. Применение по любому из вариантов реализации изобретения 130 или 32-82 или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного средства для лечения рака.

Вариант реализации изобретения 95. Применение по варианту реализации изобретения 94, отличающийся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

Вариант реализации изобретения 96. Применение по варианту реализации изобретения 94, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

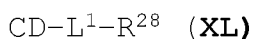
Вариант реализации изобретения 97. Набор, дополнительно содержащий соединение по любому из вариантов реализации изобретения 130 или 32-82 или фармацевтически приемлемую соль и инструкции по введению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, пациенту больному раком.

Вариант реализации изобретения 98. Набор по варианту реализации изобретения 97, отличающийся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

Вариант реализации изобретения 99. Набор по варианту реализации изобретения 97, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

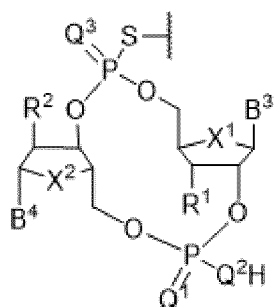
Вариант реализации изобретения 100. Набор по любому из вариантов реализации изобретения 97-99, дополнительно содержащий один или более дополнительных терапевтических агентов.

Вариант реализации изобретения 101. Соединение Формулы (XL) :

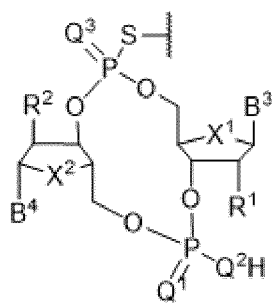


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

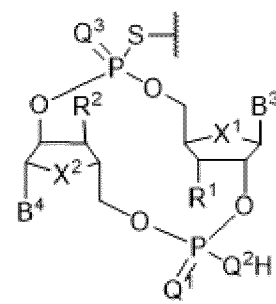
CD представляет собой группу, представленную любой из Формул (XX) – (XXIX) :



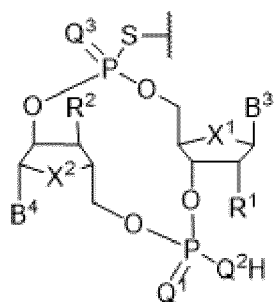
XX



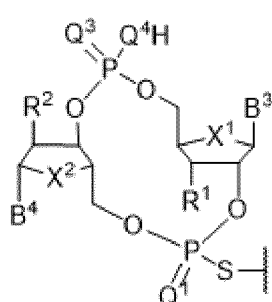
XXI



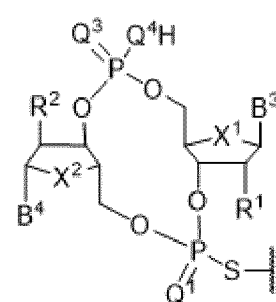
XXII



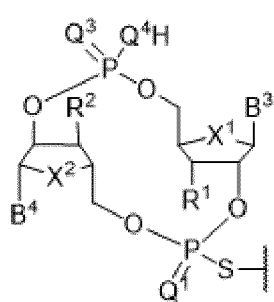
XXIII



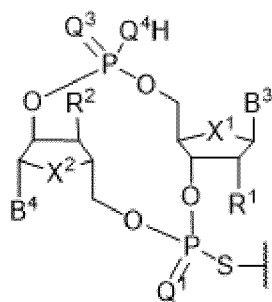
XXIV



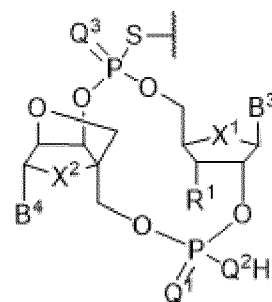
XXV



XXVI

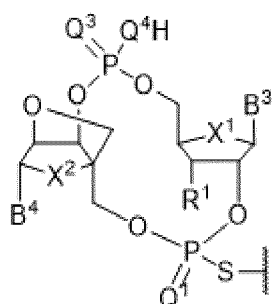


XXVII



XXVIII

или



XXIX

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу, водород, аминогруппу или атом галогена;

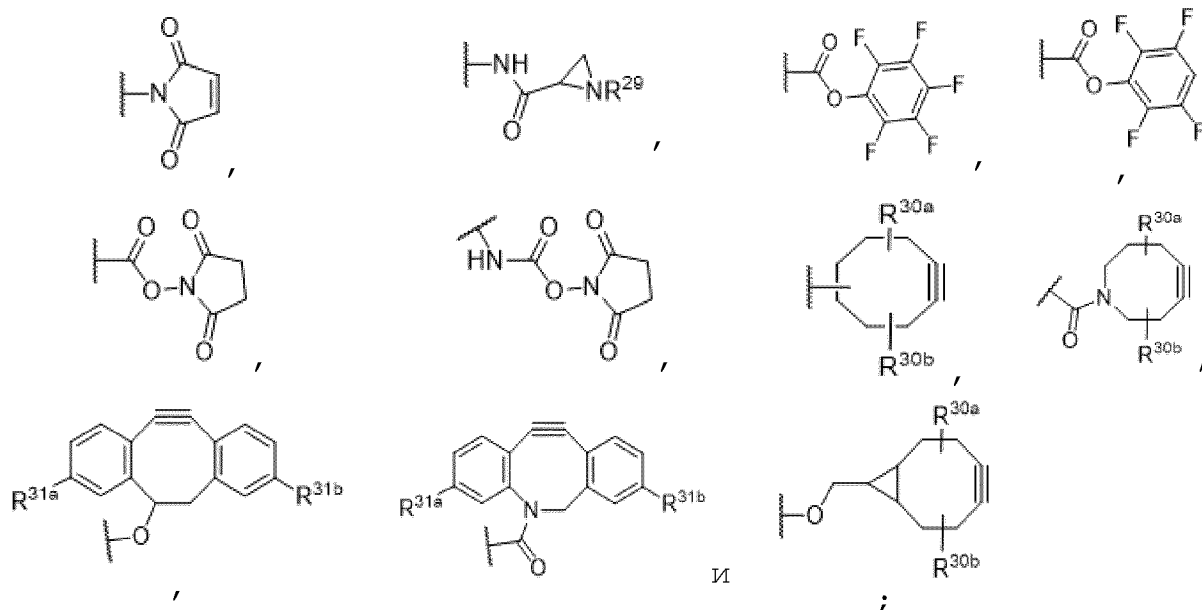
B^3 и B^4 независимо представляют собой необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода, CH_2 или атом серы;

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы;

L^1 представляет собой линкер;

R^{28} выбирают из группы, состоящей из $-N_3$, $-ONH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-NR^{29}C(=O)CH=CH_2$, $-SH$, $-S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-NR^{29}C(=O)CH_2Br$, $-NR^{29}C(=O)CH_2I$, $-C(=O)NHNH_2$, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-C\equiv CH$,



R^{29} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{30a} и R^{30b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{16} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$;

R^{31a} и R^{31b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{16} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$; и

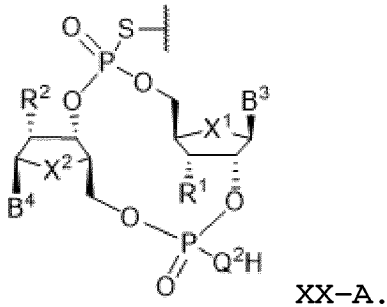
линкер присоединен к циклическому динуклеотиду через любой доступный атом углерода, азота, кислорода или серы.

Вариант реализации изобретения 102. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена.

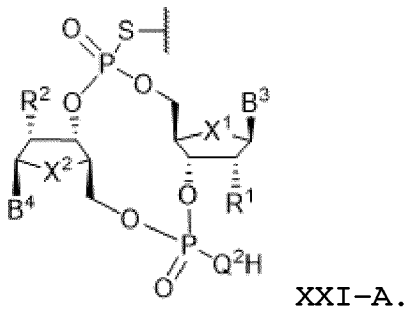
Вариант реализации изобретения 103. Соединение по вариантам реализации изобретения 101 или 102 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

Вариант реализации изобретения 104. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101-103 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^1 и Q^3 представляют собой атом кислорода.

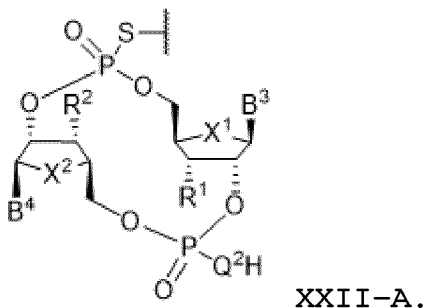
Вариант реализации изобретения 105. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXA) :



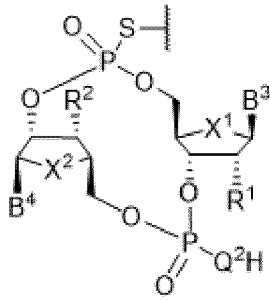
Вариант реализации изобретения 106. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIA) :



Вариант реализации изобретения 107. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXII-A) :

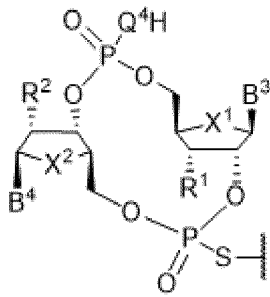


Вариант реализации изобретения 108. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIII-A) :



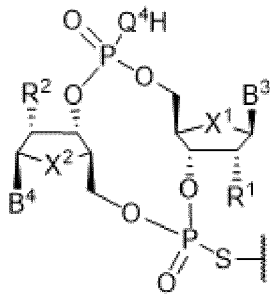
XXIII-A.

Вариант реализации изобретения 109. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIV-A):



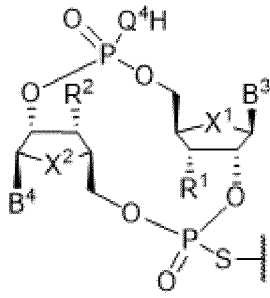
XXIV-A.

Вариант реализации изобретения 110. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXV-A):



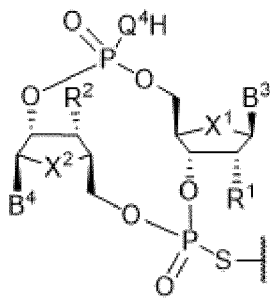
XXV-A.

Вариант реализации изобретения 111. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVI-A):



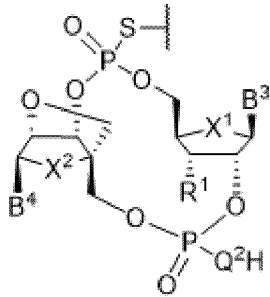
XXVI-A.

Вариант реализации изобретения 112. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVII-A):



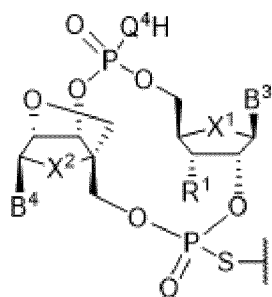
XXVII-A.

Вариант реализации изобретения 113. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVIII-A):



XXVIII-A.

Вариант реализации изобретения 114. Соединение по варианту реализации изобретения 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIX-A):

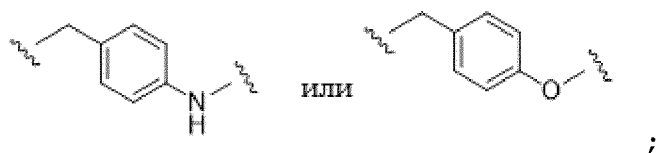


XXIX-A.

Вариант реализации изобретения 115. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101-114 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой $-X^3-T-Z-$;

X^3 представляет собой $-(CH_2)_o-$,



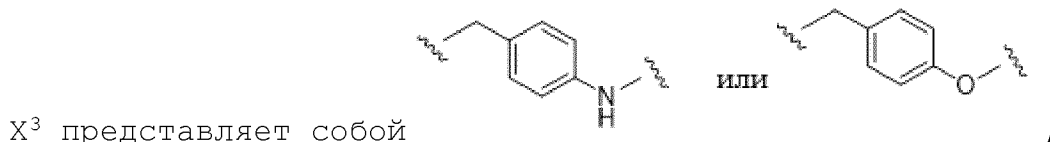
o равен 1, 2 или 3; или

X^3 отсутствует;

T представляет собой пептид или отсутствует; и

Z представляет собой спейсер.

Вариант реализации изобретения 116. Соединение по варианту реализации изобретения 115 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



X^3 представляет собой



T представляет собой ; и

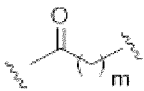
R^{10a} и R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

Вариант реализации изобретения 117. Соединение по варианту реализации изобретения 116 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



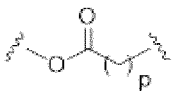
X^3 представляет собой .

Вариант реализации изобретения 118. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 115–117 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой  или $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s-$;
 m равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и
 s равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

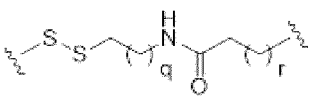
Вариант реализации изобретения 119. Соединение по варианту реализации изобретения 115 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^3 представляет собой $-\text{CH}_2-$;

Z представляет собой ; и
 p равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Вариант реализации изобретения 120. Соединение по варианту реализации изобретения 115 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

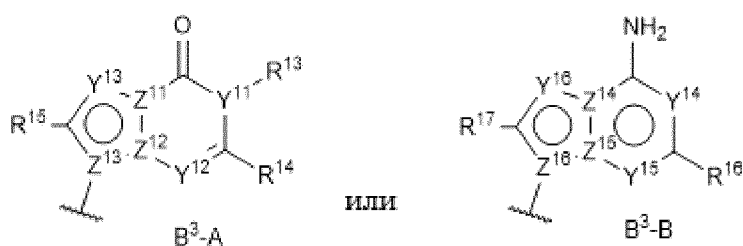
X^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Z представляет собой ;
 q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и
 r равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

Вариант реализации изобретения 121. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101–120 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 и B^4 независимо представляют собой необязательно замещенный 8–14-членный конденсированный бициклический ароматический гетероцикл.

Вариант реализации изобретения 122. Соединение по варианту реализации изобретения 121 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

B^3 представляет собой группу, представленную формулой ($\text{B}^3\text{-A}$) или формулой ($\text{B}^3\text{-B}$):



;

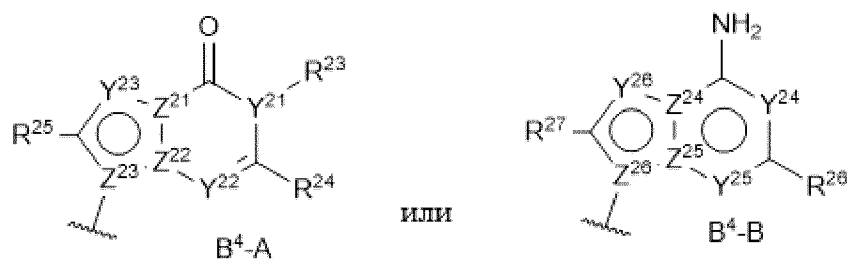
R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a} ;

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель;

B^4 представляет собой группу, представленную формулой (B^4-A) или формулой (B^4-B):



;

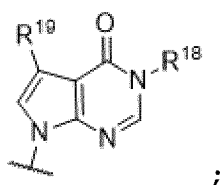
R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель.

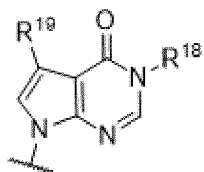
Вариант реализации изобретения 123. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101-122 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из B^3 или B^4 представляет собой:



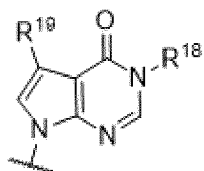
R^{18} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^{19} представляет собой атом галогена.

Вариант реализации изобретения 124. Соединение по варианту реализации изобретения 123 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 представляет собой:



Вариант реализации изобретения 125. Соединение по варианту реализации изобретения 123 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^4 представляет собой:

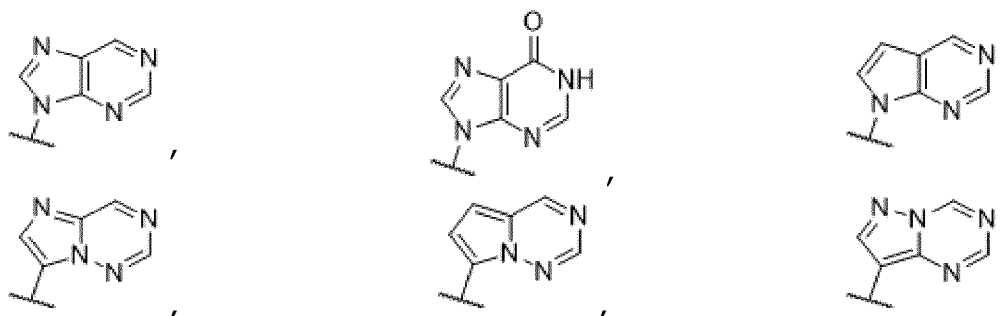


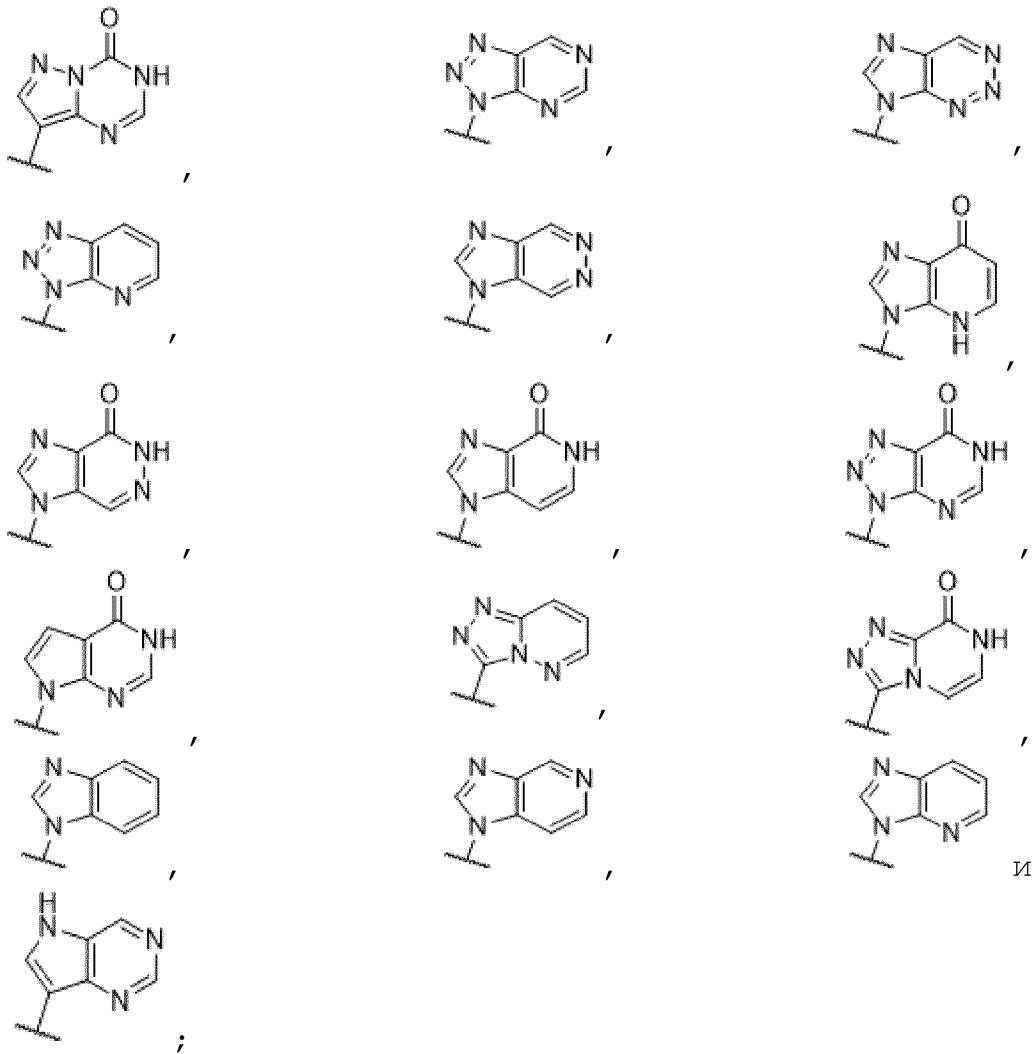
Вариант реализации изобретения 126. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 123–125 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой атом фтора.

Вариант реализации изобретения 127. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 123–126 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 128. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 123–126 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой метил.

Вариант реализации изобретения 129. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 124 или 126–128 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^4 выбирают из группы, состоящей из:

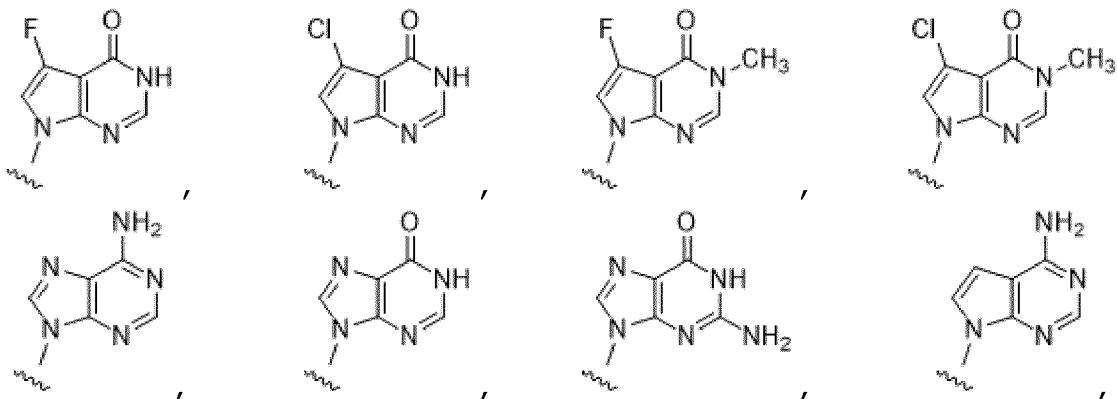


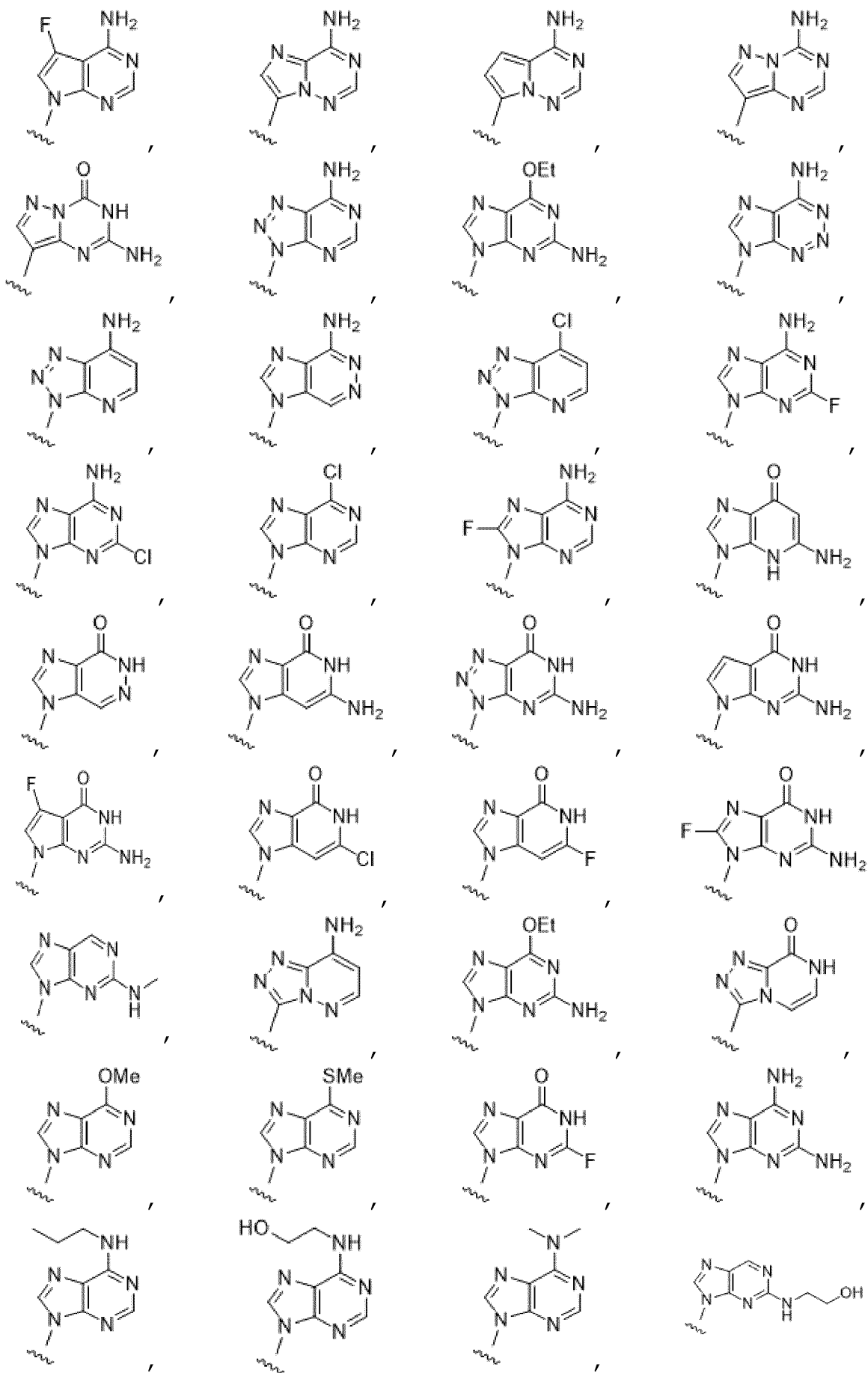


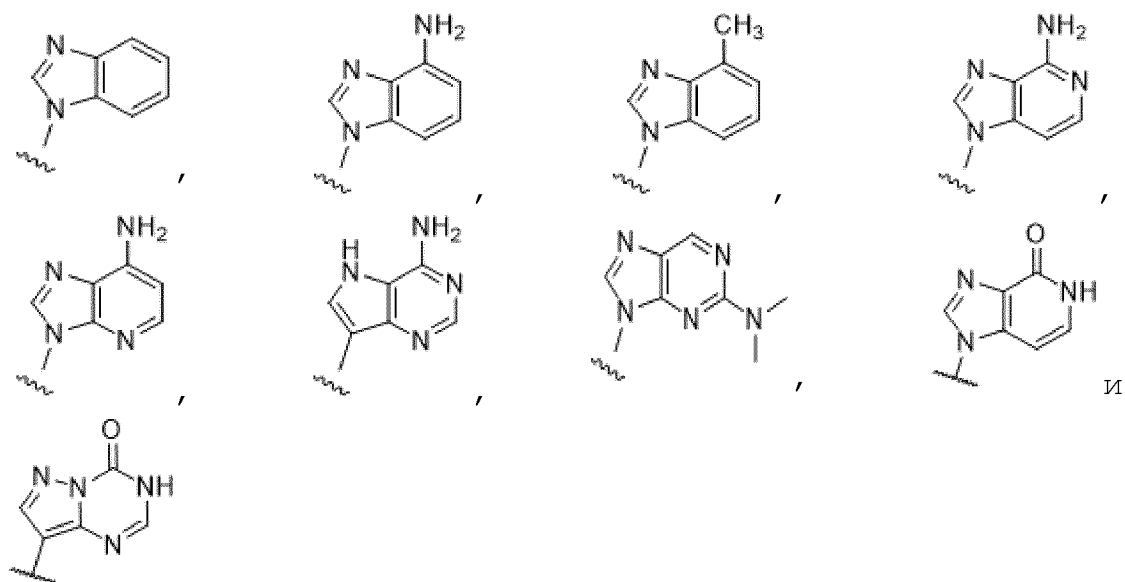
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

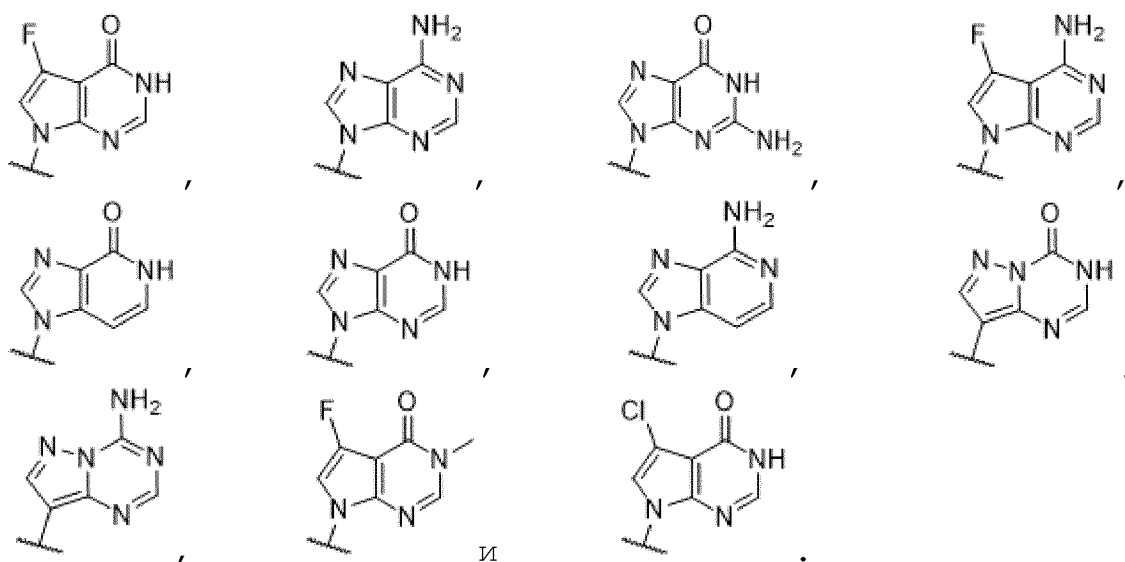
Вариант реализации изобретения 130. Соединение по варианту реализации изобретения 129 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



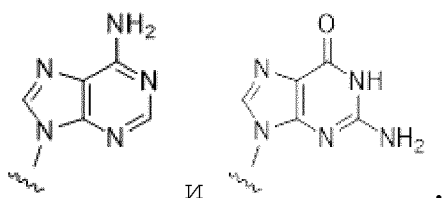




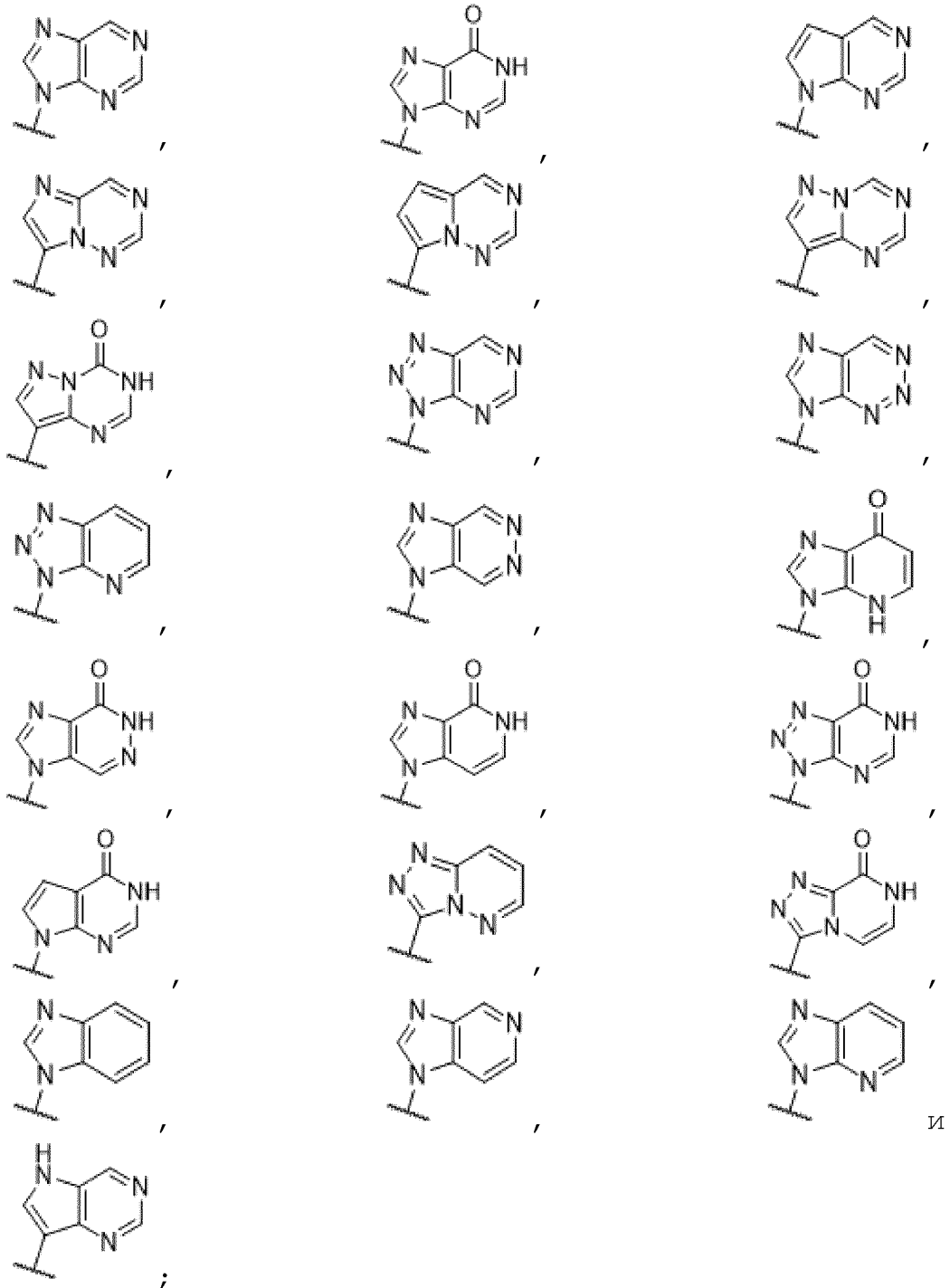
Вариант реализации изобретения 131. Соединение по варианту реализации изобретения 130 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



Вариант реализации изобретения 132. Соединение по варианту реализации изобретения 131 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



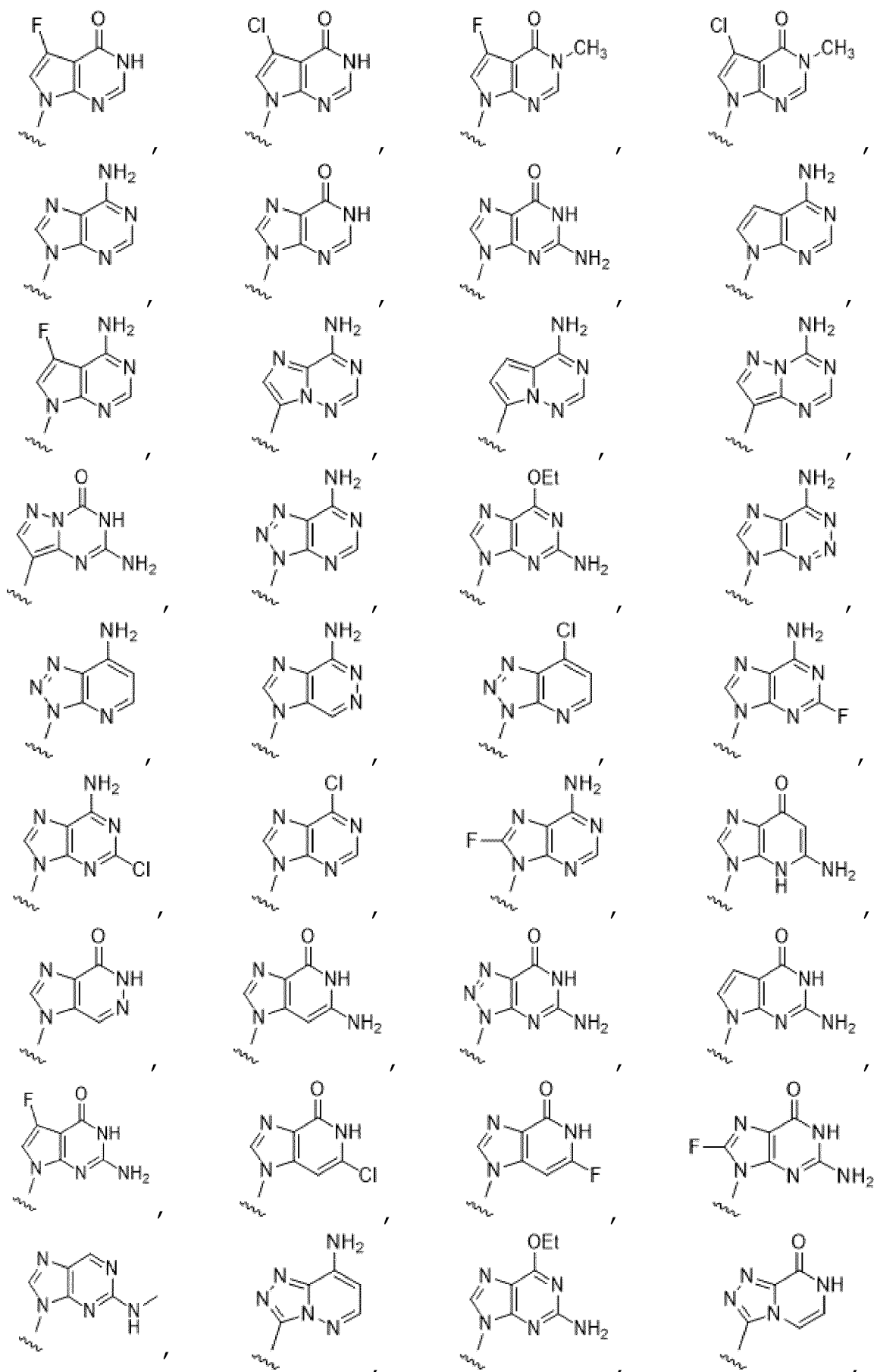
Вариант реализации изобретения 133. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 125–128 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:

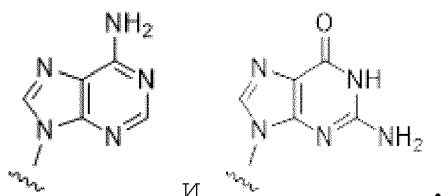


каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

Вариант реализации изобретения 134. Соединение по варианту реализации изобретения 133 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:





Вариант реализации изобретения 137. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101-108, 113 или 115-136 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

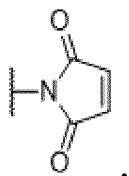
Вариант реализации изобретения 138. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101-108, 113 или 115-136 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом серы.

Вариант реализации изобретения 139. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101-104, 109-112, 114 или 115-136 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом кислорода.

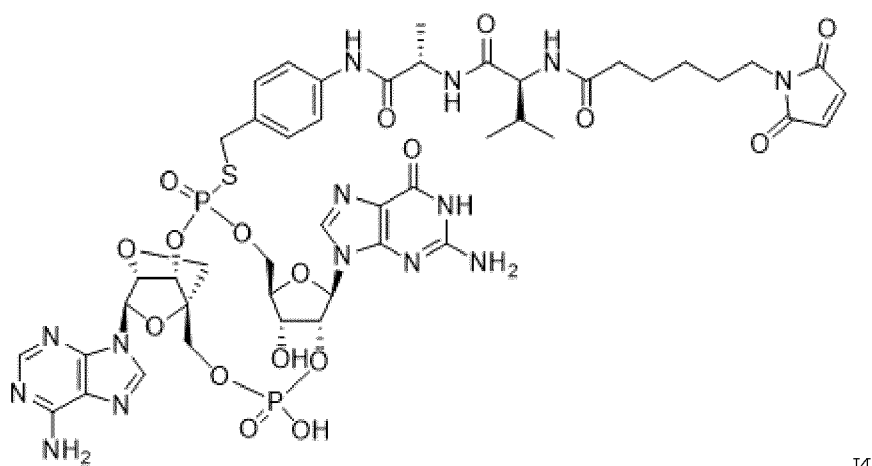
Вариант реализации изобретения 140. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101-04, 109-112, 114 или 115-136 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом серы.

Вариант реализации изобретения 141. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 101-142 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 представляют собой атом кислорода и R^1 и R^2 независимо представляют собой гидроксильную группу или атом галогена.

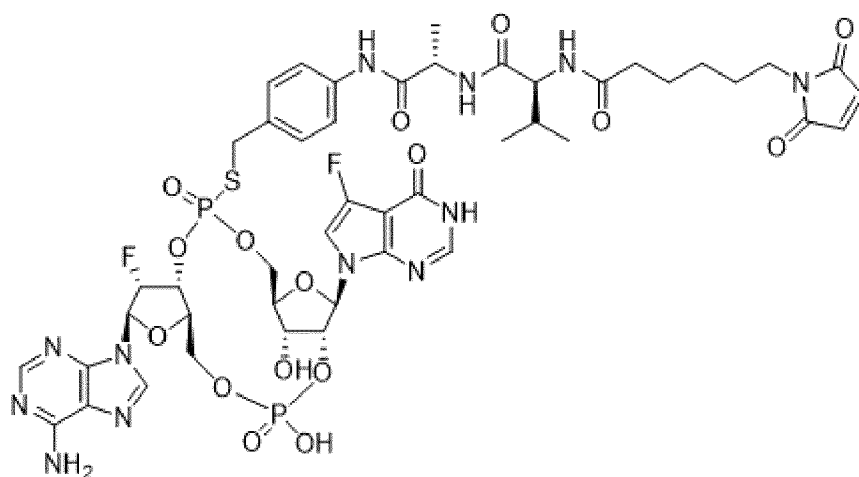
Вариант реализации изобретения 142. Соединение по любому из пп. 101-141, где R^{28} представляет собой



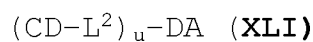
Вариант реализации изобретения 143. Соединение по варианту реализации изобретения 142, выбранное из группы, состоящей из:



и

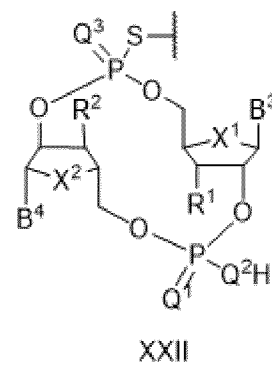
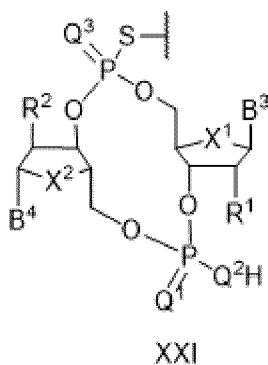
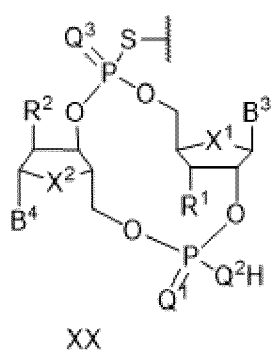


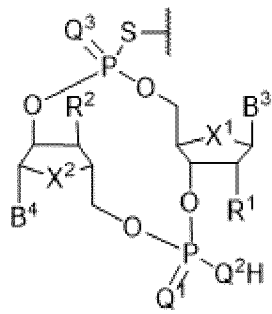
Вариант реализации изобретения 144. Соединение Формулы (XLI) :



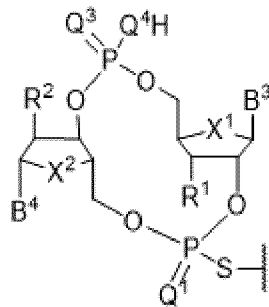
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

CD представляет собой группу, представленную любой из Формул (XX) – (XXIX) :

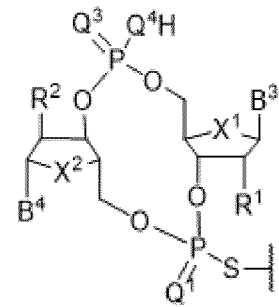




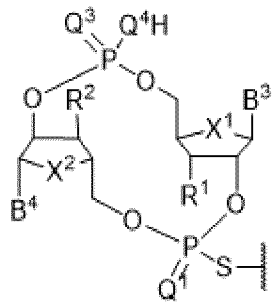
XXIII



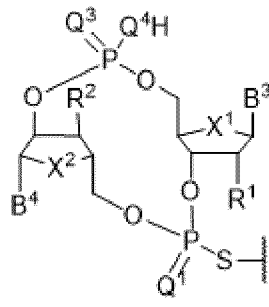
XXIV



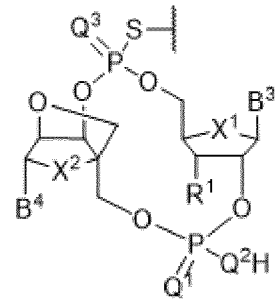
XXV



XXVI

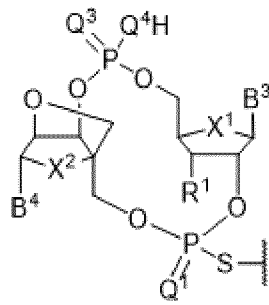


XXVII



XXVIII

ИЛИ



XXIX

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу, водород, аминогруппу или атом галогена;

B^3 и B^4 независимо представляют собой необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода, CH_2 или атом серы;

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы;

L^2 представляет собой линкер; или

L^2 отсутствует;

DA представляет собой агент доставки лекарственного средства; и

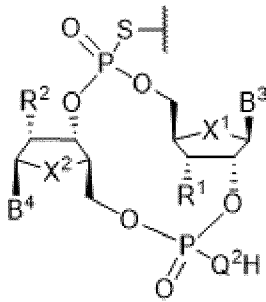
n равен 1-1000.

Вариант реализации изобретения 145. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена.

Вариант реализации изобретения 146. Соединение по вариантам реализации изобретения 144 или 145 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

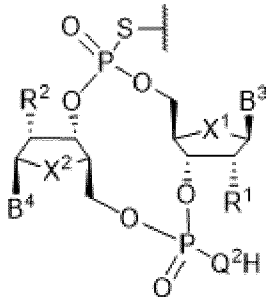
Вариант реализации изобретения 147. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–146 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^1 и Q^3 представляют собой атом кислорода.

Вариант реализации изобретения 148. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XX-A):



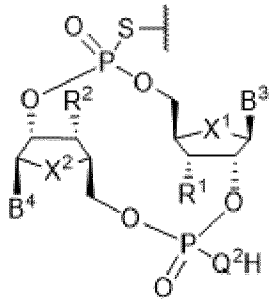
XX-A.

Вариант реализации изобретения 149. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXI-A):



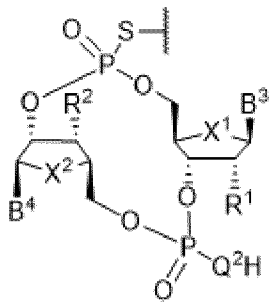
XXI-A.

Вариант реализации изобретения 150. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXII-A):



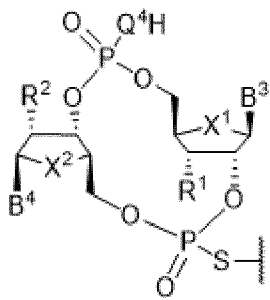
XXII-A.

Вариант реализации изобретения 151. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIII-A):



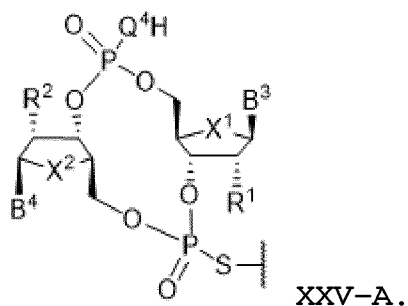
XXIII-A.

Вариант реализации изобретения 152. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIV-A):

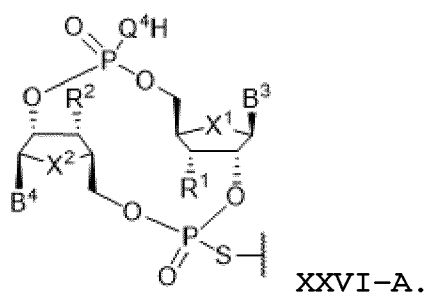


XXIV-A.

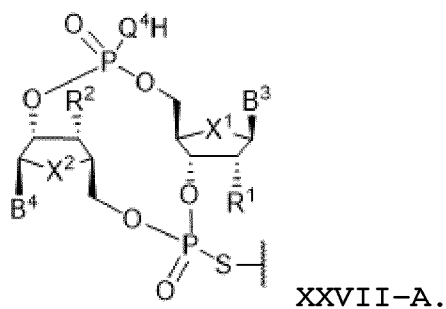
Вариант реализации изобретения 152. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXV-A):



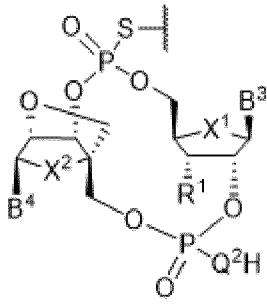
Вариант реализации изобретения 153. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVI-A):



Вариант реализации изобретения 154. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVII-A):

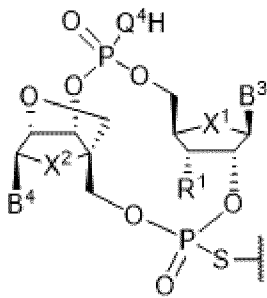


Вариант реализации изобретения 155. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVIII-A):



XXVIII-A.

Вариант реализации изобретения 156. Соединение по варианту реализации изобретения 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIX-A):

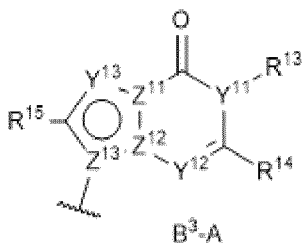


XXIX-A.

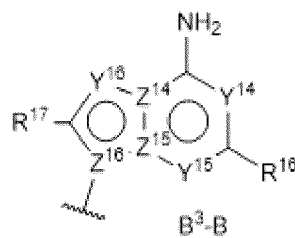
Вариант реализации изобретения 157. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–156 или его фармацевтически приемлемая соль, где B³ и B⁴ независимо представляют собой необязательно замещенный 8–14-членный конденсированный бициклический ароматический гетероцикл.

Вариант реализации изобретения 158. Соединение по варианту реализации изобретения 157 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

B³ представляет собой группу, представленную формулой (B³-A) или формулой (B³-B):



ИЛИ



;

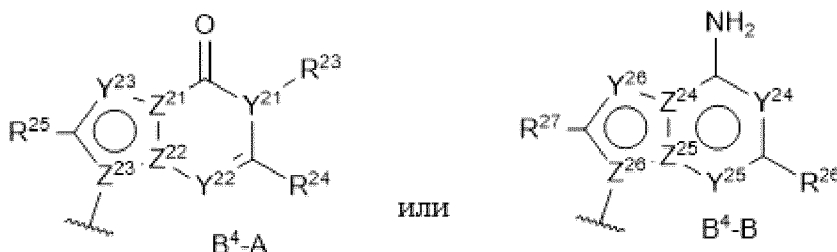
R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷, каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y¹¹, Y¹², Y¹³, Y¹⁴, Y¹⁵ и Y¹⁶, каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a};

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель;

B^4 представляет собой группу, представленную формулой (B^4-A) или формулой (B^4-B):



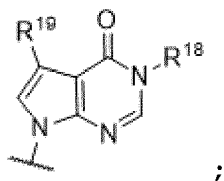
R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель.

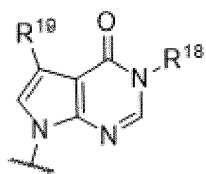
Вариант реализации изобретения 159. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–158 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из B^3 или B^4 представляет собой:



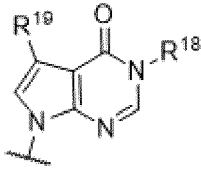
R^{18} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^{19} представляет собой атом галогена.

Вариант реализации изобретения 160. Соединение по варианту реализации изобретения 159 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 представляет собой:



Вариант реализации изобретения 161. Соединение по варианту реализации изобретения 159 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 представляет собой:

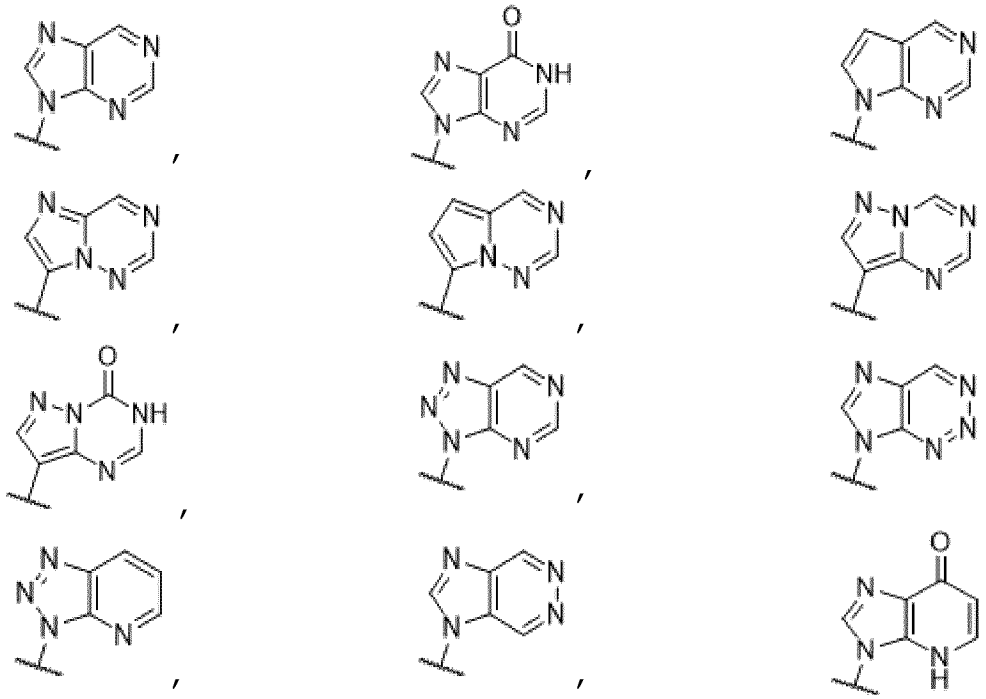


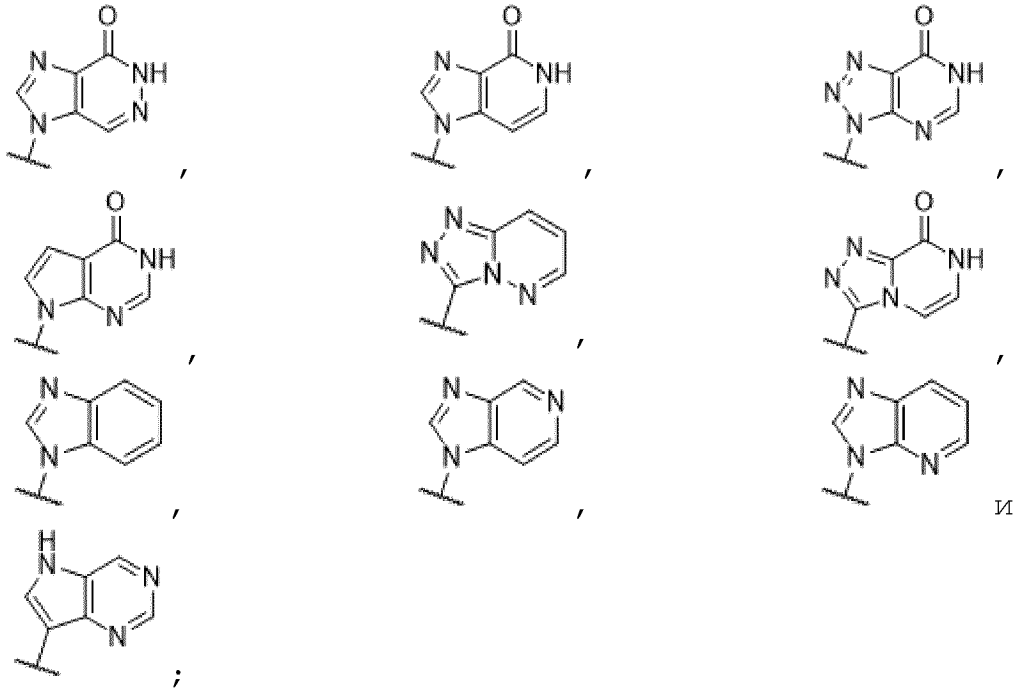
Вариант реализации изобретения 162. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 159–161 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой атом фтора.

Вариант реализации изобретения 163. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 159–162 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 164. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 159–162 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой метил.

Вариант реализации изобретения 165. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 159 или 162–164 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:

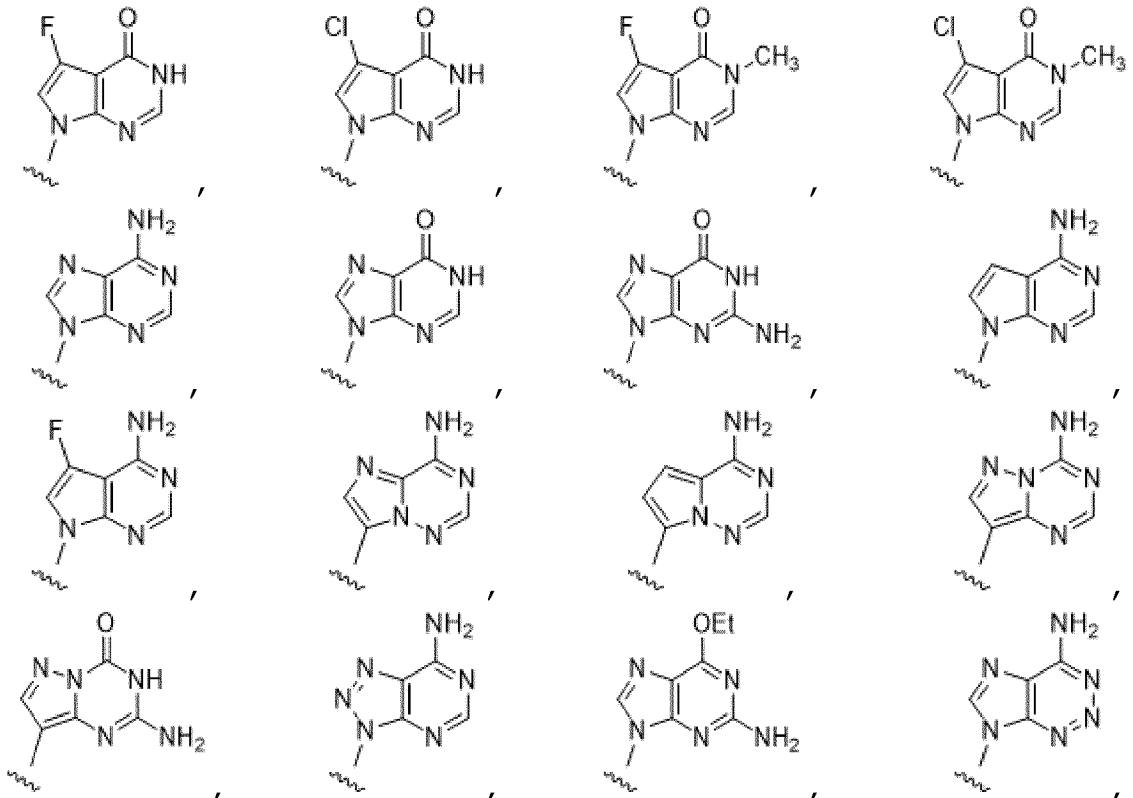


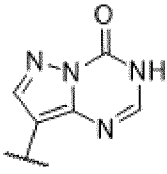


каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

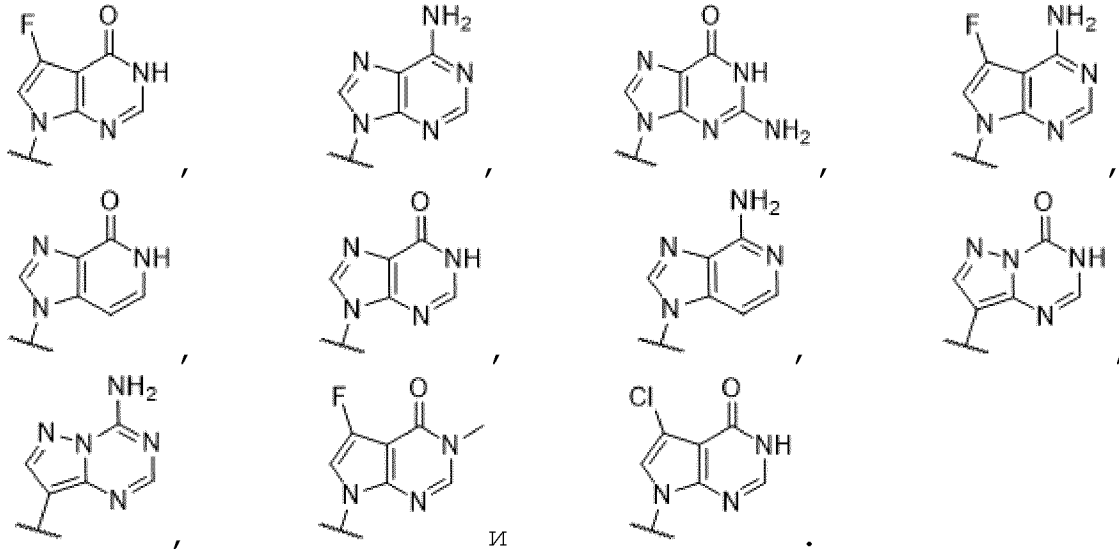
- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

Вариант реализации изобретения 166. Соединение по варианту реализации изобретения 165 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:

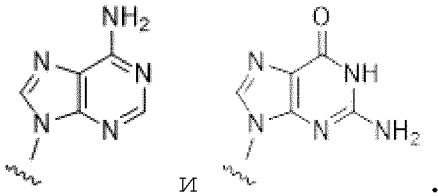




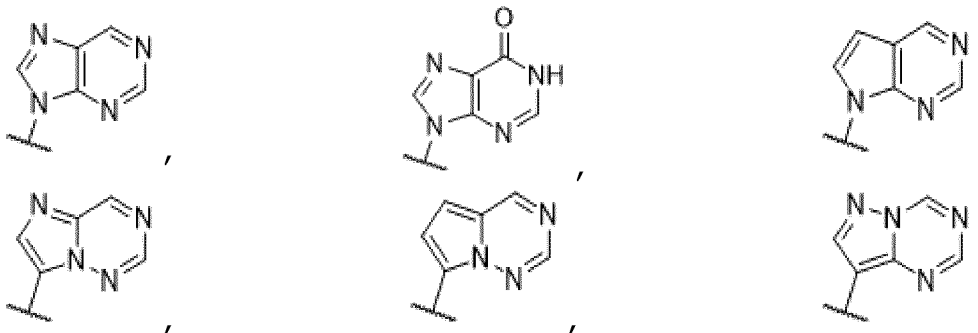
Вариант реализации изобретения 167. Соединение по варианту реализации изобретения 166 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:

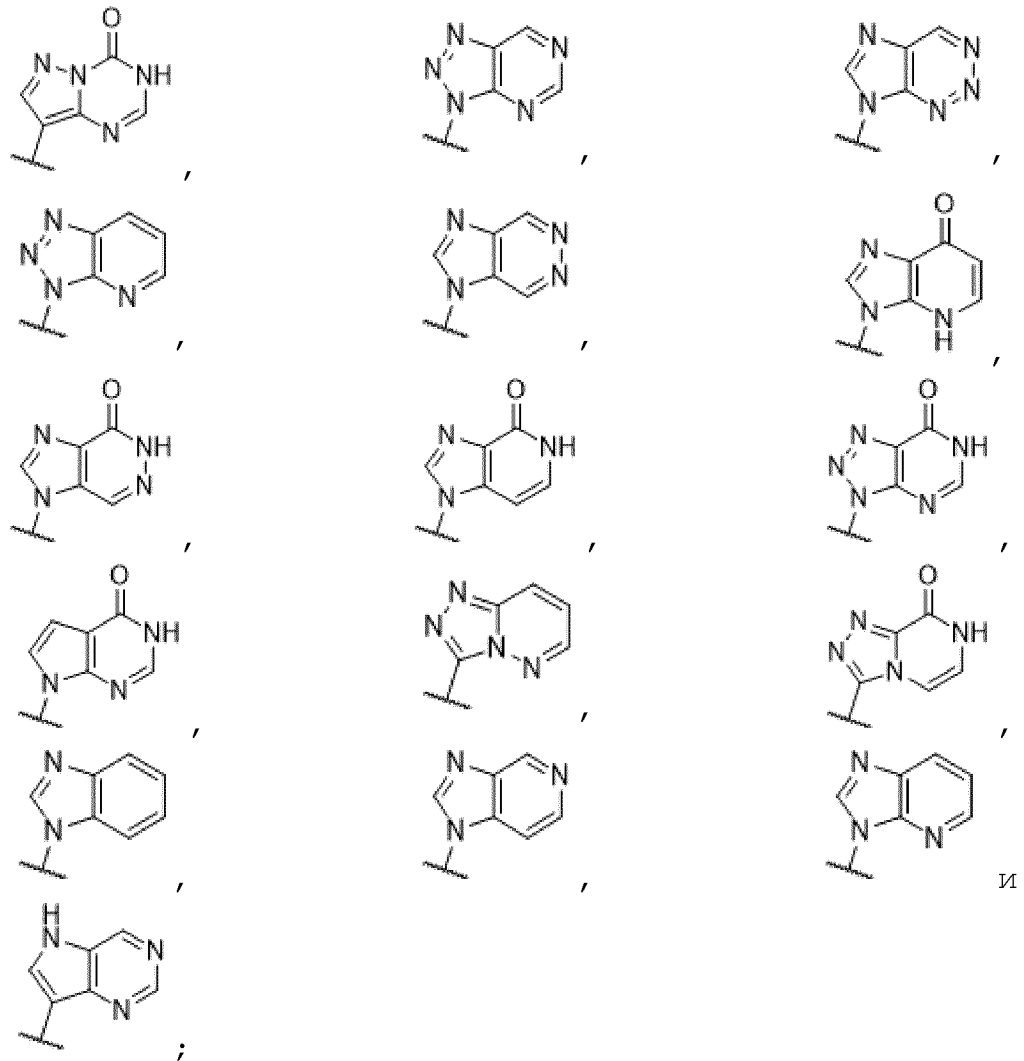


Вариант реализации изобретения 168. Соединение по варианту реализации изобретения 167 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



Вариант реализации изобретения 169. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 161–164 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:

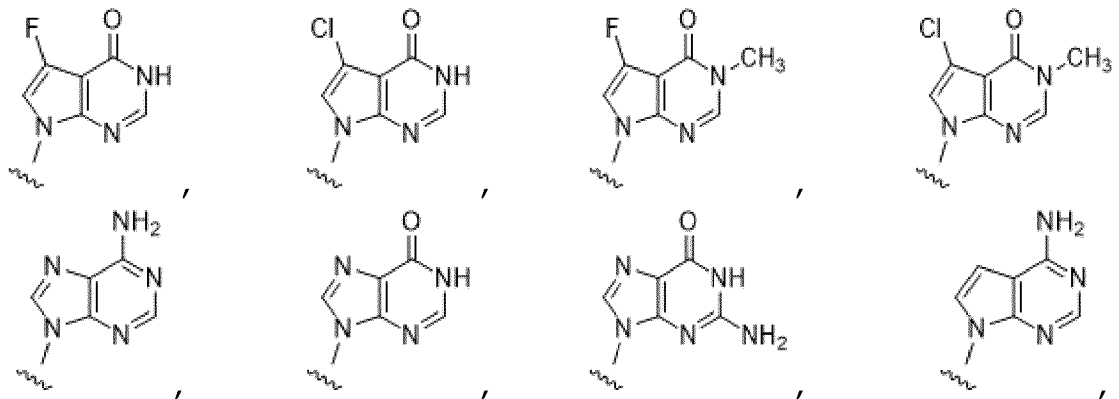


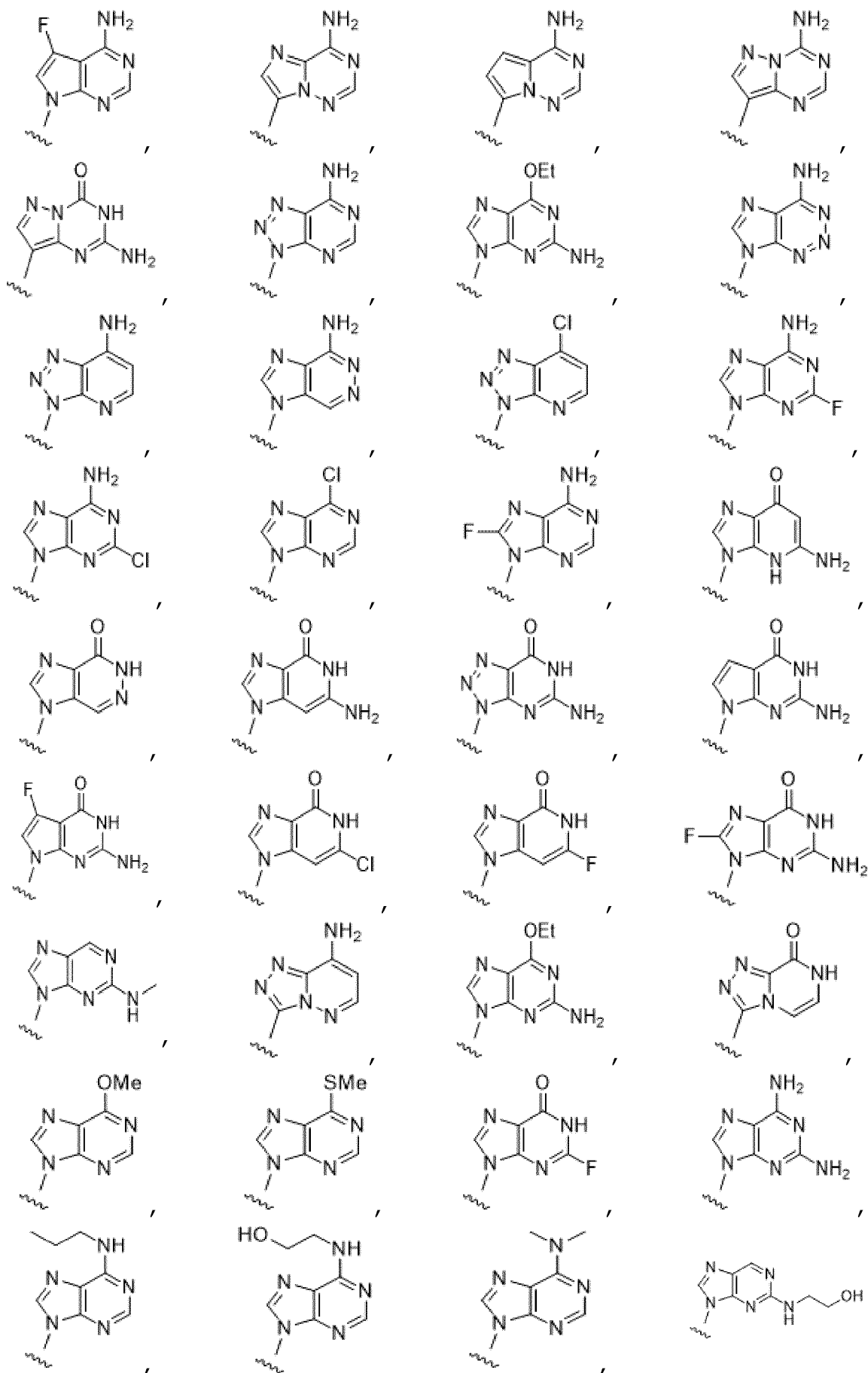


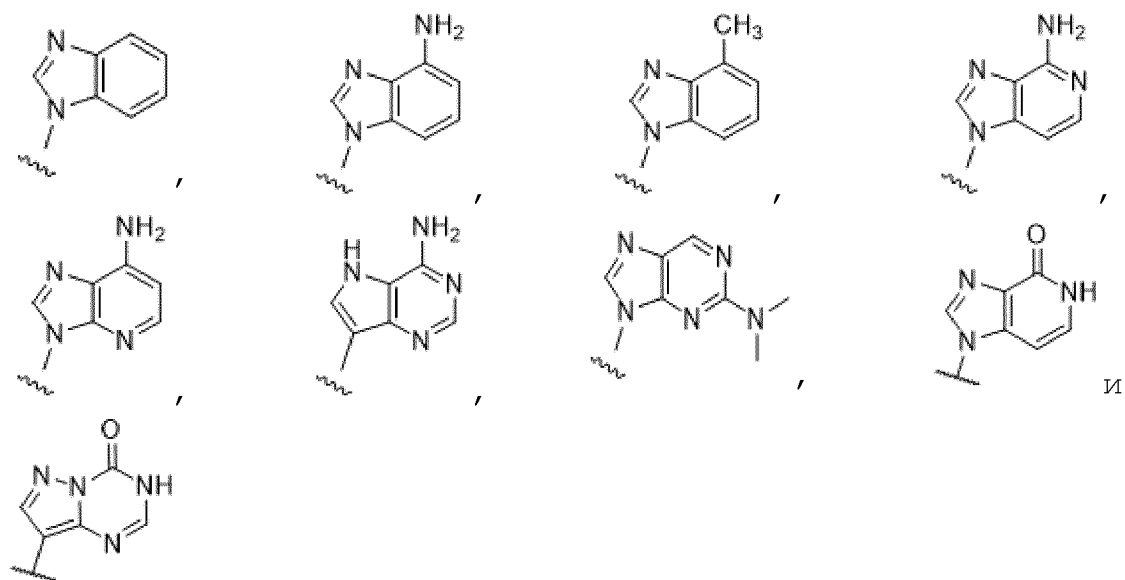
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

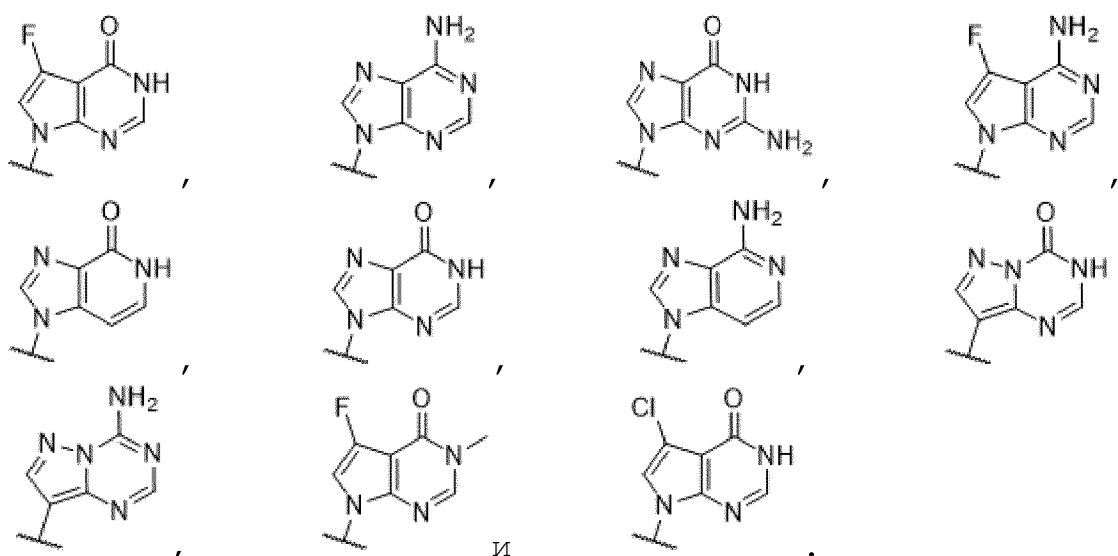
Вариант реализации изобретения 170. Соединение по варианту реализации изобретения 169 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



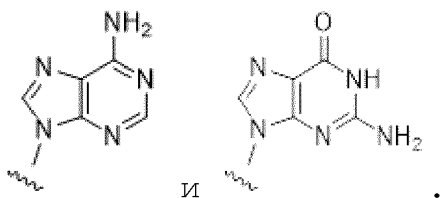




Вариант реализации изобретения 171. Соединение по варианту реализации изобретения 170 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



Вариант реализации изобретения 172. Соединение по варианту реализации изобретения 171 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



Вариант реализации изобретения 173. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144-151, 155 или 157-172 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

Вариант реализации изобретения 174. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–151, 155 или 157–172 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом серы.

Вариант реализации изобретения 175. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–147, 152–154, 156 или 157–172 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом кислорода.

Вариант реализации изобретения 176. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–147, 152–154, 156 или 157–172 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом серы.

Вариант реализации изобретения 177. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–176 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 представляют собой атом кислорода и R^1 и R^2 независимо представляют собой гидроксильную группу, атом фтора или атом хлора.

Вариант реализации изобретения 178. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–177 или его фармацевтически приемлемая соль, где u равен 1–100.

Вариант реализации изобретения 179. Соединение по варианту реализации изобретения 178 или его фармацевтически приемлемая соль, где u равен 1–10.

Вариант реализации изобретения 180. Соединение по варианту реализации изобретения 179 или его фармацевтически приемлемая соль, где u равен 1–5.

Вариант реализации изобретения 181. Соединение по варианту реализации изобретения 180 или его фармацевтически приемлемая соль, где u равен 1.

Вариант реализации изобретения 182. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–181 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^2 представляет собой $-X^4-T^1-Z^1-Q^A-$;

X^4 представляет собой $-(CH_2)_v-$,



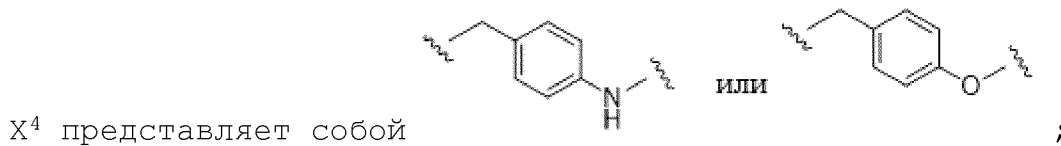
v равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; или X^4 отсутствует;

T^1 представляет собой пептид или отсутствует;

Z^1 представляет собой спейсер;

Q^A представляет собой гетеробифункциональную группу или гетеротрифункциональную группу, или отсутствует.

Вариант реализации изобретения 183. Соединение по варианту реализации изобретения 182 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



X^4 представляет собой



T^1 представляет собой

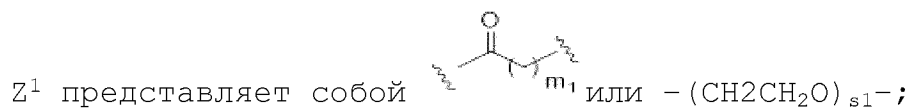
R^{10c} и R^{10d} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

Вариант реализации изобретения 184. Соединение по варианту реализации изобретения 183 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



X^4 представляет собой

Вариант реализации изобретения 185. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 182–184 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



Z^1 представляет собой

m_1 равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

s_1 равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Вариант реализации изобретения 186. Соединение по варианту реализации изобретения 182 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^4 представляет собой $-\text{CH}_2-$;

Z^1 представляет собой ; и

p_1 равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Вариант реализации изобретения 187. Соединение по варианту реализации изобретения 182 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

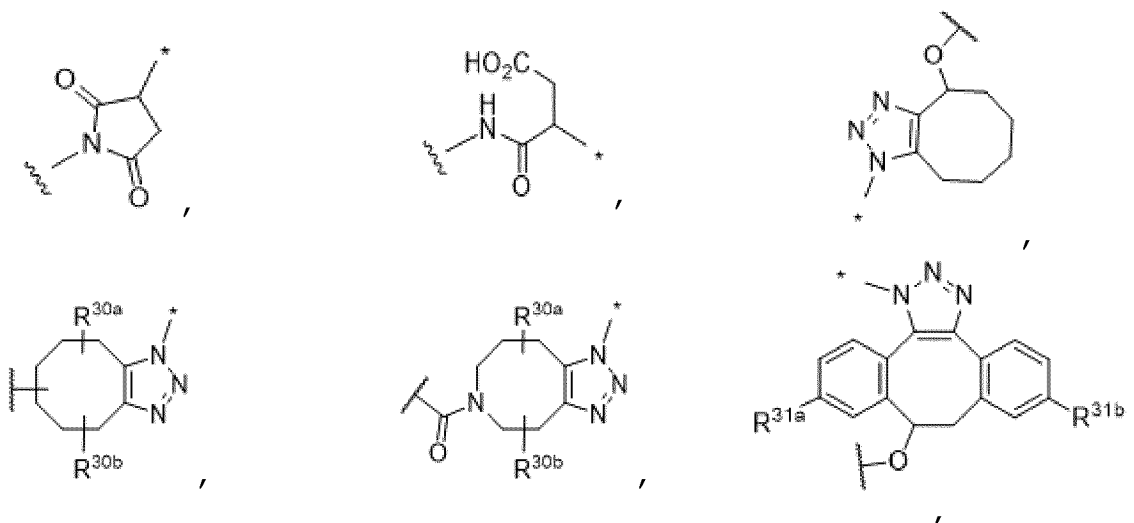
Z^1 представляет собой ;

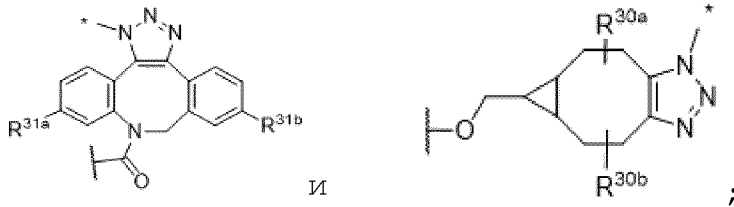
q_1 равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

r_1 равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант реализации изобретения 188. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 182, 186 или 187 или его фармацевтически приемлемая соль, где T^1 отсутствует.

Вариант реализации изобретения 189. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 182–188 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^A представляет собой гетеробифункциональную группу, выбранную из группы, состоящей из:





R^{29} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{30a} и R^{30b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{16} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$;

R^{31a} и R^{31b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{16} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, C_{16} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$; и

* указывает точку присоединения к любому доступному атому углерода, атому азота, атому кислорода или атому серы, присоединенному к агенту доставки лекарственного средства.

Вариант реализации изобретения 190. Соединение по варианту реализации изобретения 182 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^4 , T^1 и Q^A отсутствуют.

Вариант реализации изобретения 191. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения 144–190 или его фармацевтически приемлемая соль, где агент доставки лекарственного средства содержит липиды, стероиды, витамины, углеводы, белки, пептиды, полиамины, полиэтиленгликоли или пептидомиметики, или любые их комбинации.

Вариант реализации изобретения 192. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит липиды.

Вариант реализации изобретения 193. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит стероиды.

Вариант реализации изобретения 194. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит витамины.

Вариант реализации изобретения 195. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит углеводы.

Вариант реализации изобретения 196. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит белки.

Вариант реализации изобретения 197. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит пептиды.

Вариант реализации изобретения 198. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит полиамины.

Вариант реализации изобретения 199. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит полиэтиленгликоли.

Вариант реализации изобретения 200. Соединение по варианту реализации изобретения 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит пептидомиметики.

Поскольку соединение (I) или его пролекарство (в данном описании, иногда совместно обозначаемое как «соединение по данному изобретению») обладает агонистической активностью в отношении к STING, оно может быть пригодным в качестве агента для профилактики или лечения рака. ингибитора роста рака или ингибитора метастазирования рака.

Поскольку соединение по данному изобретению проявляет агонистическую активность по отношению к STING, и превосходит его с точки зрения экспрессии эффективности, фармакокинетики (например, абсорбции, распределения, метаболизма, выделения), растворимости (например, растворимости в воде), взаимодействия с другими лекарственными средствами (например, ингибирующее

действие при метаболизировании лекарственного средства), безопасности (например, острая токсичность, хроническая токсичность, генетическая токсичность, репродуктивная токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность, центральная токсичность) и стабильности (например, химическая стабильность, стабильность к ферменту), оно может быть пригодно в качестве лекарственного средства.

Следовательно, соединение по данному изобретению может применяться для повышения активности STING у млекопитающего (например, мыши, крысы, хомяка, кролика, кошки, собаки, коровы, овцы, обезьяны, человека).

Соединение по данному изобретению может применяться в качестве лекарственного средства, такого как средство для профилактики или лечения заболеваний, на которые, возможно, влияет STING (в данном описании иногда сокращается как «заболевания, связанные с STING»), например, рак [например, разные виды рака толстой и прямой кишок (например, рак толстой и прямой кишок, рак прямой кишки, рак ануса, семейный рак толстой и прямой кишок, наследственный неполипозный рак толстой и прямой кишок, гастроинтестинальная стромальная опухоль), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественная мезотелиома), мезотелиома, рак поджелудочной железы (например, протоковая карцинома поджелудочной железы, эндокринная опухоль поджелудочной железы), рак глотки, рак гортани, рак пищевода, рак желудка (например, папиллярная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак), рак двенадцатиперстной кишки, рак тонкой кишки, рак молочной железы (например, инвазивная протоковая карцинома, неинвазивная протоковая карцинома, воспалительный рак молочной железы), рак яичников (например, рак эпителия яичников, опухоль внегонадных зародышевых клеток, опухоль яичниковых зародышевых клеток, опухоль яичника с низким злокачественным потенциалом), опухоль яичка, рак предстательной железы (например, гормонозависимый рак предстательной железы, негормонозависимый рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы), рак печени (например,

гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, рак внепеченочных желчных протоков), рак щитовидной железы (например, медуллярная карцинома щитовидной железы), рак почки (например, почечно-клеточный рак (например, светлоклеточный почечно-клеточный рак), переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника), рак матки (например, рак шейки матки, рак тела матки, саркома матки), гестационная хориокарцинома, опухоли головного мозга (например, медуллобластома, глиома, опухоли шишковидной железы, пилоцитарная астроцитомы, диффузная астроцитомы, анапластическая астроцитомы, аденома гипофиза), ретинобластома, рак кожи (например, базалиома, злокачественная меланома), саркомы (например, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, саркома мягких тканей, саркома веретенообразных клеток), злокачественная опухоль кости, рак мочевого пузыря, рак крови (например, множественная миелома, лейкоз (например, острый миелогенный лейкоз), злокачественная лимфома, болезнь Ходжкина, хроническая миелопролиферативная болезнь), первичный рак неизвестного происхождения], ингибитор роста рака, ингибитор метастазирования рака, стимулятор апоптоза, средство для лечения предраковых поражений (например, миелодиспластические синдромы) и т.п.

В другом варианте реализации изобретения рак выбирают из любого одного или более видов рака из Таблицы 7.

Таблица 7

рак надпочечника	лимфоэпителиома
аденокарцинома	лимфома
акустическая шваннома	острый лимфобластный лейкоз
акральная лентигинозная меланома	острая миелоидная лейкемия
акроспирома	хронический лимфолейкоз
острый эозинофильный лейкоз	рак печени
острый эритроидный лейкоз	мелкоклеточный рак легкого
острый лимфобластный лейкоз	немелкоклеточный рак легкого
острый мегакариобластный лейкоз	MALT-лимфома
острый моноцитарный лейкоз	злокачественная фиброзная

	гистиоцитома
острый промиелоцитарный лейкоз	злокачественная опухоль оболочек периферических нервов
аденокарцинома	злокачественная тритон-опухоль
аденокистозная карцинома	лимфома из клеток мантийной зоны
аденома	В-клеточная лимфома маргинальной зоны
аденоматоидная одонтогенная опухоль	базофильный лейкоз
железисто-плоскоклеточный рак	медиастинальная эмбрионально- клеточная опухоль
неоплазма жировой клетчатки	медуллярный рак молочной железы,
адренокортикальная карцинома	медуллярный рак щитовидной железы
Тклеточный лейкоз/лимфома взрослого	медуллобластома
агрессивный НК-клеточный лейкоз	Меланома,
связанная со СПИДом лимфома	Менингиома,
альвеолярная рабдомиосаркома	рак из клеток Меркеля
альвеолярная саркома мягких тканей	мезотелиома
амелобластная фиброма	метастатическая уротелиальная карцинома
анапластическая крупноклеточная лимфома	мюллеровская смешанная опухоль
анапластический рак щитовидной железы	опухоль слизистой
ангиоиммуобластная Т- клеточная лимфома,	множественная миелома
ангиомиолипома	новообразование мышечной ткани
ангиосаркома	грибовидный микоз
астроцитомы	миксоидная липосаркома

атипичная тератоидно- рабдоидная опухоль	миксома
В-клеточный хронический лимфолейкоз	миксосаркома
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	носоглоточная карцинома
В-клеточная лимфома	невринома
базальноклеточная карцинома	нейробластома
рак желчных протоков	нейрофиброма
рак мочевого пузыря	неврома
бластома	узелковая меланома
рак кости	глазной рак
опухоль Бреннера	олигоастроцитомы
опухоль Брауна	олигодендроглиомы
лимфома Беркитта	бронхиогенная аденома
рак молочной железы	менингиома оболочки зрительного нерва
рак мозга	опухоль зрительного нерва
карцинома	рак ротовой полости
карцинома in situ	остеосаркома
карциносаркома	рак яичников
опухоль хряща	опухоль Панкоста
цементома	папиллярный рак щитовидной железы
миелоидная опухоль	параганглиома
хондрома	пинеобластома
хордома	пинеоцитомы
хориокарцинома	питуицитомы
папиллома хориоидного сплетения	аденома гипофиза
светлоклеточная саркома почки	опухоль гипофиза
краниофарингеома	плазмоцитомы
кожная Т-клеточная лимфома	полиэмбриома
рак шейки матки	предшественник Т-лимфобластной лимфомы

рак толстой и прямой кишок	первичная лимфома центральной нервной системы
Дегоса синдром	первичная выпотная лимфома
десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль .	первичный перитонеальный рак
диффузная В-крупноклеточная лимфома	рак предстательной железы
дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	рак поджелудочной железы
дисгерминома	фарингеальный рак
эмбриональный рак	псевдомиксома брюшины
новообразования эндокринных желез	почечно-клеточная карцинома
опухоль эндодермального синуса	почечно-медуллярная карцинома
T-клеточная лимфома, связанная с энтеропатией	ретинобластома
рак пищевода	рабдомиома
включенный плод	рабдомиосаркома
фиброма	трансформация Рихтера
фибросаркома	рак прямой кишки
фолликулярная лимфома	саркома
фолликулярный рак щитовидной железы	Шванноматоз
Ганглионеврома	семинома
рак желудочно-кишечного тракта	опухоль из клеток Сертоли
эмбрионально-клеточная опухоль	опухоль зародышевого шнура – гонадная опухоль
хориокарцинома матки	перстневидно-клеточный рак
гигантоклеточная фибробластома	рак кожи
гигантоклеточная опухоль кости	мелко-круглоклеточные синие опухоли
глиальная опухоль	мелкоклеточная карцинома
мультиформная глиобластома	саркома мягких тканей
глиома	соматостатинома
глиоматоз головного мозга	рак трубочистов

глюкагонома	опухоль спинного мозга
дисгерминома	лимфома маргинальной зоны селезенки
фолликулома	сквамозная карцинома
гинандробластома	синовиальная саркома
карцинома желчного пузыря	заболевание Сезари
рак желудочно-кишечного тракта	рак тонкой кишки
волосатоклеточный лейкоз	плоскоклеточный рак
гемангиобластома	рак желудка
рак головы и шеи	T-клеточная лимфома
гемангиоперицитомы	рак яичек
гематологическая злокачественность	текома
гепатобластома	рак щитовидной железы
T-клеточная лимфома печени и селезенки	переходно-клеточный рак
лимфома Ходжкина	рак горла
неходжкинская лимфома	рак мочевого протока
инвазивный дольковый рак	рак мочеполовой системы
рак кишечника	уротелиальная карцинома
рак почки	увеальная меланома
рак гортани	рак матки
злокачественное лентиго	веррукозная карцинома
смертельная срединная карцинома	глиома зрительного пути
лейкоз	рак вульвы
опухоль из клеток Лейдига	рак влагалища
липосаркома	макроглобулинемия Вальденстрема
рак легкого	бронхиогенная лимфома
лимфангиома	опухоль Вильмса
лимфангиосаркома	

В другом варианте реализации изобретения, рак представляет собой солидную опухоль или лимфому.

В частности, соединение по данному изобретению может применяться в качестве лекарственного средства для лечения рака

толстой и прямой кишок, рака молочной железы, рака кожи, злокачественной лимфомы или рака легкого.

Соединение по данному изобретению могут вводить млекопитающему (предпочтительно людям) перорально или парентерально, как оно есть, или в смеси с фармакологически приемлемым носителем в качестве лекарственного средства.

Лекарственное средство, содержащее соединение по данному изобретению (в дальнейшем иногда его сокращают как «лекарственное средство по данному изобретению»), подробно поясняется ниже. Примеры лекарственной формы лекарственного средства по данному изобретению включают пероральные препараты, такие как таблетка (например, таблетка с сахарным покрытием, таблетка с пленочным покрытием, подъязычная таблетка, защечная, распадающаяся во рту таблетка), пилюля, гранула, порошок, капсула (например, мягкая капсула, микрокапсула), сироп, эмульсия, суспензия, пленки (например, перорально распадающиеся пленки, пленка, связывающаяся со слизистой оболочкой полости рта) и т.п. Кроме того, примеры лекарственной формы лекарственного средства по данному изобретению включают препараты для парентерального введения, такие как инъекция, капельная инфузия, препарат трансдермального абсорбционного типа (например, препарат трансдермального абсорбционного типа для ионтофореза), суппозиторий, мазь, назальный препарат, легочный препарат, глазные капли и т.п. Кроме того, лекарственное средство по данному изобретению может представлять собой препарат с контролируемым высвобождением, такой как препарат с немедленным высвобождением, препарат с замедленным высвобождением (например, микрокапсула с замедленным высвобождением) и т.п.

В качестве лекарственной формы лекарственного средства по данному изобретению также можно применять препарат наночастиц и препарат с использованием мембраны, полученной из бактерий.

Лекарственное средство по данному изобретению может быть приготовлено в соответствии со способом, известным *per se* (например, способом, описанным в Японской фармакопее и т. д.), обычно используемым в области приготовления. Кроме того, лекарственное средство по данному изобретению может содержать

подходящее количество добавки, такой как эксципиент, связующее вещество, разрыхлитель, смазывающее вещество, подсластитель, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, эмульгатор, краситель, консервант, ароматизатор, корректирующее вещество, стабилизатор, загуститель и т. п., обычно используемые в области приготовления при необходимости. Примеры фармакологически приемлемого носителя включают данные добавки.

Например, таблетка может быть приготовлена с использованием эксципиента, связующего вещества, разрыхлителя, смазывающего вещества и т.п., а таблетка или гранула может быть приготовлена с использованием эксципиента, связующего вещества и разрыхлителя. Порошок или капсула может быть приготовлена с использованием эксципиента и т.п., сироп может быть приготовлен с использованием подсластителя и т.п., а эмульсия или суспензия может быть приготовлена с использованием суспендирующего агента, поверхностно-активного вещества, эмульгатора и т.п.

Примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал, сахарозу, кристаллическую целлюлозу, порошкообразный корень солодки, маннит, гидрокарбонат натрия, фосфат кальция и сульфат кальция.

Примеры связующего содержат от 5 до 10% мас. жидкой пасты из крахмала, от 10 до 20% мас. раствора гуммиарабика или раствора желатина, от 1 до 5% мас. раствора трагаканта, раствора карбоксиметилцеллюлозы, раствора альгината натрия и глицерина.

Примеры разрыхлителя включают крахмал и карбонат кальция.

Примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарат кальция и очищенный тальк.

Примеры подсластителя включают глюкозу, фруктозу, инвертный сахар, сорбит, ксилит, глицерин и простой сироп.

Примеры поверхностно-активного вещества включают лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, сложный эфир сорбитана и моно-жирной кислоты и стеарат полиоксила 40.

Примеры суспендирующего агента включают гуммиарабик, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу и бентонит.

Примеры эмульгатора включают гуммиарабик, трагакант, желатин и полисорбат 80.

Например, когда лекарственное средство по данному изобретению представляет собой таблетку, например, эксципиент (например, лактозу, сахарозу, крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбонат кальция), связующее вещество (например, крахмал, гуммиарабик, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза) или смазывающее вещество (например, тальк, стеарат магния, полиэтиленгликоль 6000) добавляют к соединению по данному изобретению, и смесь подвергают формованию прессованием в соответствии со способом, известным *per se*, и затем, при необходимости, на формованный продукт наносят покрытие в соответствии со способом, известным с целью маскировки вкуса, энтеросолюбильности или долговечности, с получением таблетки. В качестве покрывающего агента для нанесения покрытия можно использовать, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, полиоксиэтиленгликоль, твин 80, плуроник F68, ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксиметилцеллюлозы, Eudragit (сополимер метакриловой кислоты и акриловой кислоты, производства Rohm, Германия) и пигмент (например, красный оксид железа, диоксид титана).

Примеры инъекций включают внутривенную инъекцию, а также подкожную инъекцию, внутрикожную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутрибрюшинную инъекцию, капельную инъекцию и т.п.

Такие инъекции получают в соответствии со способом, известным *per se*, или путем растворения, суспендирования или эмульгирования соединения по данному изобретению в стерилизованной водной или масляной жидкости. Примеры водной жидкости включают физиологический раствор, изотонические растворы, содержащие глюкозу или другие вспомогательные лекарственные средства (например, D-сорбит, D-маннит, хлорид натрия) и т.п. Водная жидкость может содержать подходящий солюбилизующий агент, такой как спирт (например, этанол), многоатомный спирт (например, пропиленгликоль,

полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 80, НСО-50) и т.п. Примеры масляной жидкости включают кунжутное масло, соевое масло и т.п. Масляная жидкость может содержать солюбилизирующий агент. Примеры солюбилизирующего агента включают бензилбензоат, бензиловый спирт и т.п. Кроме того, инъекция может быть смешана с буфером (например, фосфатный буфер, натрий ацетатный буфер), успокаивающим агентом (например, хлорид бензалкония, гидрохлорид прокаина), стабилизатором (например, человеческий сывороточный альбумин, полиэтиленгликоль), консервантом (например, бензиловый спирт, фенол) и т.п. Полученная инъекция может быть, как правило, заполнена в ампулу.

Хотя содержание соединения по данному изобретению в лекарственном средстве по данному изобретению варьируется в зависимости от формы фармацевтического препарата, оно обычно составляет от около 0,01 до около 100% мас., предпочтительно, от около 2 до около 85% мас., более предпочтительно, от около 5 до около 70% мас. по отношению ко всему препарату.

Хотя содержание добавки в лекарственном средстве по данному изобретению варьируется в зависимости от формы фармацевтического препарата, обычно оно составляет от около 1 до около 99,9% мас., предпочтительно от около 10 до около 90% мас., по отношению ко всему препарату.

Соединение по данному изобретению является стабильным и малотоксичным, и его можно безопасно использовать. Хотя суточная доза соединения по данному изобретению варьируется в зависимости от состояния и массы тела пациентов, вида соединения, пути введения и т.п., в случае, например, перорального введения пациентам для лечения рака дневная доза для взрослого (масса тела около 60 кг) составляет от около 1 до около 1000 мг, предпочтительно, от около 3 до около 300 мг, более предпочтительно, от около 10 до около 200 мг соединения по данному изобретению, которое может быть введено однократно или по 2 или 3 порции в день.

Когда соединение по данному изобретению вводят парентерально, его обычно вводят в форме жидкости (например,

инъекция). Хотя доза соединения по данному изобретению варьируется в зависимости от субъекта введения, органа-мишени, симптома, способа введения и т. п., она составляет, например, от около 0,01 мг до около 100 мг, предпочтительно, от около 0,01 до около 50 мг, более предпочтительно, от около 0,01 до около 20 мг, по отношению к 1 кг массы тела, которую вводят внутривенной инъекцией.

Соединение по данному изобретению может использоваться одновременно с другими лекарственными средствами. Конкретно, соединение по данному изобретению может использоваться вместе с лекарственными средствами, такими как гормональные терапевтические агенты, химиотерапевтические агенты, иммунотерапевтические агенты, медикаменты, ингибирующие действие факторов роста клеток или рецепторов факторов роста клеток и т. п. Далее лекарственные средства, которые можно использовать в комбинации с соединением по данному изобретению, сокращенно обозначают как сопутствующие лекарственные средства.

Примеры "гормональных терапевтических агентов" включают фосфестрол, диэтилстилбестрол, хлортрианизен, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, хлормадион ацетат, ципротерон ацетат, даназол, аллилэстренол, гестринон, мепартрицин, ралоксифен, ормелоксифен, левормелоксифен, антиэстрогены (например, тамоксифен цитрат, торемифен цитрат), препараты в виде пилюль, мепитиостан, тестролактон, амиглютетимид, агонисты LH-RH (например, гозерелин ацетат, бусерелин, лейпрорелин, лейпрорелин ацетат), дролоксифен, эпитиостанол, этинилэстрадиол сульфат, ингибиторы ароматазы (например, гидрохлорид фадрозол, анастрозол, ретрозол, экземестан, ворозол, форместан), антиандрогены (например, флутамид, бикартамид, нилутамид, энзалутамид), ингибиторы 5 α -редуктазы (например, финастерид, эпристерид, дутастерид), препараты гормонов коры надпочечников (например, дексаметазон, преднизолон, бетаметазон, триамцинолон), ингибиторы синтеза андрогена (например, абиратерон), ретиноид и препараты, которые замедляют метаболизм ретиноидов (например, лиарозол), гормон

щитовидной железы и их препараты DDS (система доставки лекарств).

Примеры "химиотерапевтических агентов" включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, противораковые антибиотики и противораковые агенты растительного происхождения.

Примеры «алкилирующих агентов» включают азотистый иприт, азотистый иприт-N-оксид гидрохлорид, хлорамбутил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепа, карбоквон, импросульфат тозилат, бусульфат, гидрохлорид нимустина, митобронитол, мелфалан, дакарбазин, ранимустин, натрия эстрамустин фосфат, триэтиленмеламин, кармустин, ломустин, стрептозоцин, пипоброман, этоглюцид, карбоплатин, цисплатин, мибоплатин, недаплатин, оксалиплатин, альтретамин, амбамустин, гидрохлорид дибросидия, фотемустин, преднимустин, пумитэпа, рибомустин, темозоломид, треосульфат, трофосфамид, зиностатин стималамер, адозелезин, цистемустин, бизелезин и их препараты DDS.

Примеры "антиметаболитов" включают меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, тиоинозин, метотрексат, пеметрексед, эноцитабин, цитарабин, цитарабин оксфосфат, анцитабин гидрохлорид, лекарственные средства 5-FU (например, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, галоцитабин, эмитефур, капецитабин), аминоптерин, нельзарабин, лейковорин-кальций, таблоид, бутоцин, фолинат кальция, левофолинат кальция, кладрибин, эмитефур, флударабин, гемцитабин, гидроксикарбамид, пентостатин, пиритрексим, идоксуридин, митогуазон, тиазорфин, амбамустин, бендамустин, и их препараты DDS.

Примеры "противоопухолевых антибиотиков" включают актиномицин-D, актиномицин-C, митомицин-C, хромомицин-A3, блеомицин гидрохлорид, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, даунорубицин гидрохлорид, доксорубицин гидрохлорид, акларубицина гидрохлорид, пирарубицин гидрохлорид, эпирубицин гидрохлорид, неокарзиностатин, митрамицин, саркомицин, карцинофилин, митотан, зорубицин гидрохлорид, митоксантрон гидрохлорид, идарубицин гидрохлорид и их препараты DDS (например, включающую доксорубицин липосому ПЭГ).

Примеры "противоопухолевых агентов растительного происхождения" включают этопозид, этопозид фосфат, винбластин сульфат, винкристин сульфат, виндезин сульфат, тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винорелбин и их препараты DDS.

Примеры "иммунотерапевтических агентов (BRM)" включают в себя пицибанил, крестин, сизофиран, лентинан, убенимекс, интерфероны, интерлейкины, макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, лимфотоксин, вакцину ВЦЖ, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полисахарид К, прокодазол, антитела анти-CTLA4 (например, ипилимумаб, тремелимумаб), антитела анти-PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб) и антитело анти-PD-L1.

Примеры «факторов роста клеток» в «лекарственных средствах, ингибирующих действие факторов роста клеток или рецепторов факторов роста клеток», включают любые вещества, способствующие пролиферации клеток, которые обычно представляют собой пептиды, имеющие молекулярных масс не более 20000, которые способны проявлять свою активность при низких концентрациях путем связывания с рецептором, в том числе (1) EGF (эпидермальный фактор роста) или вещества, обладающие по существу той же активностью, что и EGF [например, TGF α], (2) инсулин или вещества, обладающие по существу той же активностью, что и инсулин [например, инсулин, IGF (инсулиноподобный фактор роста)-1, IGF-2], (3) FGF (фактор роста фибробластов) или вещества, обладающие по существу той же активностью, что и FGF [например, кислый FGF, основной FGF, KGF (фактор роста кератиноцитов), FGF-10] и (4) другие факторы роста клеток (например, CSF (колониестимулирующий фактор), EPO (эритропоэтин), IL-2 (интерлейкин-2), NGF (фактор роста нервов), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), TGF β (трансформирующий фактор роста β), HGF (фактор роста гепатоцитов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), херегулин, ангиопоэтин].

Примеры «рецепторов фактора роста клеток» включают любые рецепторы, способные связываться с вышеупомянутыми факторами роста клеток, включая рецептор EGF, рецептор херегулина

(например, HER3), рецептор инсулина, рецептор IGF-1, рецептор IGF-2, рецептор FGF-1 или рецептор FGF-2, рецептор VEGF, рецептор ангиопоэтина (например, Tie2), рецептор PDGF и т.п.

Примеры «лекарств, ингибирующих действие факторов роста клеток или рецепторов факторов роста клеток» включают ингибитор EGF, TGF α ингибитор, ингибитор херегулина, ингибитор инсулина, ингибитор IGF, ингибитор FGF, ингибитор KGF, ингибитор CSF, ингибитор EPO, ингибитор IL-2, ингибитор NGF, ингибитор PDGF, TGF β ингибитор, ингибитор HGF, ингибитор VEGF, ингибитор ангиопоэтина, ингибитор рецептора EGF, ингибитор HER2, ингибитор HER4, рецептора инсулина, ингибитор рецептора IGF-1, ингибитор рецептора IGF-2, ингибитор рецептора-1 FGF, ингибитор рецептора-2 FGF, ингибитор рецептора-3 FGF, ингибитор рецептора-4 FGF, ингибитор рецептора VEGF, ингибитор Tie-2, ингибитор рецептора PDGF, ингибитор Abl, ингибитор Raf, ингибитор FLT3, ингибитор c-Kit, ингибитор Src, ингибитор PKC, ингибитор Smo, ингибитор ALK, ингибитор ROR1, ингибитор Trk, ингибитор Ret, ингибитор mTOR, ингибитор Aurora, ингибитор PLK, ингибитор MEK (MEK1/2), ингибитор MET, ингибитор CDK, ингибитор Akt, ингибитор ERK, ингибитор PI3K и т.п. Более конкретно, антитело анти-VEGF (например, бевацизумаб, рамуцирумаб), антитело анти-HER2 (например, трастузумаб, пертузумаб), антитело анти-EGFR (например, цетуксимаб, панитумумаб, матузумаб, нимотузумаб), антитело анти-HGF, иматиниб, эрлотиниб, гефитиниб, сорафениб, сунитиниб, дасатиниб, лапатиниб, ваталаниб, ибрутиниб, босутиниб, кабозантиниб, кризотиниб, алектиниб, висмодегиб, акситиниб, мотесаниб, нилотиниб, 6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-N-[1(R)-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE-788), вандетаниб, темсиролимус, эверолимус, энзастаурин, тозасертиб, 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфенил)карбамоилметил]-1H-пиразол-3-иламино]хиназолин-7-илокси]пропил]-N-этиламино]этил фосфат (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-иламино]бензойная кислота, натриевая соль N-[2-метокси-5-[(E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винилсульфонилметил]фенил]глицина (ON-1910Na), воласертиб, селуметиниб, траметиниб, N-[2(R),3-

дигидроксипропоксид]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-иодфениламино)бензамид (PD-0325901), босутиниб, регорафениб, афатиниб, иделалисиб, Ceritinib, дабрафениб и т.п.

В дополнение к вышеупомянутым препаратам, L-аспарагиназа, L-аргиназа, аргининдеиминаза, ацеглатон, прокарбазин гидрохлорид, комплексная соль протопорфирин-кобальт, гематопорфирин ртути-натрий, ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, индотекан, индимитекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, собузоксан), индукторы дифференцировки (например, ретиноид, витамин D), другие ингибиторы ангиогенеза (например, хумагиллин, экстракт акулы), СОХ-2ингибитор), α -блокаторы (например, тамсулозин гидрохлорид), бисфосфонные кислоты (например, памидронат, золедронат), талидомид, леналидомид, помалидомид, азацитидин, децитабин, ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), ингибиторы NEDD8 (например, певонедистат), ингибиторы UAE, ингибиторы PARP (например, олапариб, нирапариб, велипариб), противоопухолевые антитела, такие как анти-CD20-антитела (например, ритуксимаб, обинутузумаб), анти-CCR4-антитела (например, могамулизумаб) и т.п., конъюгаты антитело-лекарственное средство (например, трастузумаб эмтанзин, брентуксимаб ведотин) и т.п. также могут быть использованы в качестве сопутствующего лекарственного средства.

Объединяя соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство, может быть достигнут улучшенный эффект, такой как (1), доза может быть уменьшена по сравнению с однократным введением соединения по данному изобретению или сопутствующего лекарственного средства, (2) лекарственное средство, которое должно быть объединено с соединением по данному изобретению, может быть выбрано в соответствии с состоянием пациентов (легкий случай, тяжелый случай и т.п.), (3) период лечения может быть установлен дольше, (4) длительное лечение эффект может быть запланировано, (5) синергетический эффект может быть достигнут при комбинированном использовании соединения по данному изобретению и сопутствующего препарата.

В данном описании, соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство, используемое в комбинации, называют «комбинированным агентом по данному изобретению».

Для применения комбинированного агента по данному изобретению время введения соединения по данному изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство могут быть введены субъекту введения одновременно или могут быть введены в разное время. При введении во временном интервале интервал различается в зависимости от эффективного компонента, который следует вводить, лекарственной формы и способа введения, и, например, когда сопутствующее лекарственное средство вводят первым, соединение по данному изобретению может быть введено в пределах временного диапазона. от 1 мин до 3 дней, предпочтительно, от 10 мин до 1 дня, более предпочтительно, от 15 мин до 1 ч после приема сопутствующего препарата. Когда соединение по данному изобретению вводят первым, сопутствующее лекарственное средство вводят в интервале времени от 1 мин до 1 дня, предпочтительно, от 10 мин до 6 ч, более предпочтительно, от 15 мин до 1 ч после введения соединения по данному изобретению. Дозировка сопутствующего лекарственного средства может быть определена в соответствии с клинически установленной дозой и может быть соответствующим образом выбрана в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания, комбинации и т.п.

Примеры способа введения для комбинированного применения соединения по данному изобретению и сопутствующего лекарственного средства включают следующие способы: (1) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство одновременно получают для получения одного препарата, который затем вводят. (2) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство получают отдельно, чтобы получить два вида препаратов, которые вводят одновременно одним и тем же путем введения. (3) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство получают отдельно, чтобы получить два вида препаратов, которые вводят в разное время

одним и тем же путем введения. (4) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство получают отдельно, чтобы получить два вида препаратов, которые вводят одновременно разными путями введения. (5) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство получают отдельно для получения двух видов препаратов, которые вводят разными путями введения в разное время (например, соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство вводят в этом порядке или в обратном порядке).

Доза сопутствующего лекарственного средства может быть надлежащим образом определена в соответствии с его клинической дозой, и соотношение соединения по данному изобретению и сопутствующего лекарственного средства может быть надлежащим образом определено в зависимости от субъекта введения, пути введения, целевого заболевания, симптома, комбинации и т. п. Например, когда субъектом введения является человек, сопутствующее лекарственное средство применяют в количестве от 0,01 до 100 (массовых долей) относительно 1 массовой доли соединения по данному изобретению.

Кроме того, соединение по данному изобретению или комбинированный агент по данному изобретению можно использовать одновременно с немедикаментозной терапией. Чтобы быть точным, соединение по данному изобретению или комбинированный агент по данному изобретению можно комбинировать с немедикаментозной терапией, такой как (1) хирургическое вмешательство, (2) гипертоническая химиотерапия с использованием ангиотензина II и т. д., (3) генная терапия, (4) термотерапия, (5) криотерапия, (6) лазерная прижигание и (7) лучевая терапия.

Например, с применением соединения по данному изобретению или комбинированного агента по данному изобретению до или после вышеупомянутой операции и т. п., или до или после комбинированного лечения двух или трех его видов, такие эффекты, как предотвращение появления резистентности, продление безрецидивной выживаемости, подавление метастазирования или рецидива рака, продление жизни и т. п.

Кроме того, можно сочетать лечение с соединением по данному изобретению или с комбинированным агентом по данному изобретению с поддерживающей терапией [(i) введением антибиотика (например, β -лактаминового типа такие как панспорин и т.п., макролидного типа, такого как кларитромицин и т.п.) для осложнений при различных инфекционных заболеваниях, (ii) введением высококалорийного переливания, препарата кислоты или общего витаминного препарата для улучшения недостаточности питания, (iii) введением морфина для уменьшения боли, (iv) введением фармацевтического средства для ослабления побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, анорексия, диарея, лейкопения, тромбоцитопения, снижение концентрации гемоглобина, выпадение волос, гепатопатия, ренопатия, ДВС-синдром, лихорадка и тому подобное (v) введением фармацевтического средства для подавления множественной лекарственной устойчивости рака и т.п.] .

ПРИМЕРЫ

Данное описание поясняется подробно со ссылкой на следующие примеры, экспериментальные примеры и примеры препаратов, которые не должны рассматриваться как ограничивающие, и описание может быть изменено в рамках объема данного описания.

В следующих примерах «комнатная температура» обычно означает от около 10°C до около 35°C. Соотношения, указанные для смешанных растворителей, представляют собой объемные соотношения, если не указано иное. % означает % мас., если не указано иное.

В колоночной хроматографии на силикагеле «Diol» означает использование силикагеля, связанного с 3- (2,3-дигидроксипропокси)пропилсиланом. В колоночной хроматографии на силикагеле и ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) «C18» означает использование октадецилсвязанного силикагеля. Соотношения элюирующих растворителей представляют собой объемные соотношения, если не указано иное.

Измерение методом ЖХ/МС проводили в следующих условиях [колонок: L-колонок 2 ODS, 3,0 мм I.D. × 50 мм, подвижная фаза: ацетонитрил/5 mM буферный раствор ацетата аммония=900/100)] .

В примерах используются следующие условные сокращения.

т.пл.: точка плавления

МС: масс-спектр

$[M+H]^+$, $[M-H]^-$: пик молекулярного иона

М: молярная концентрация

N: нормальный

$CDCl_3$: дейтерированный хлороформ

$DMCO-d_6$: дейтерированный диметилсульфоксид

D_2O : дейтерированная вода

1H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

^{31}P ЯМР: фосфорный ядерный магнитный резонанс

ЖХ/МС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

ИЭР: Ионизация электроспреем

APCI: Химическая ионизация при атмосферном давлении

ТГФ: тетрагидрофуран

DMFA: N,N-диметилформамид

DXM: дихлорметан

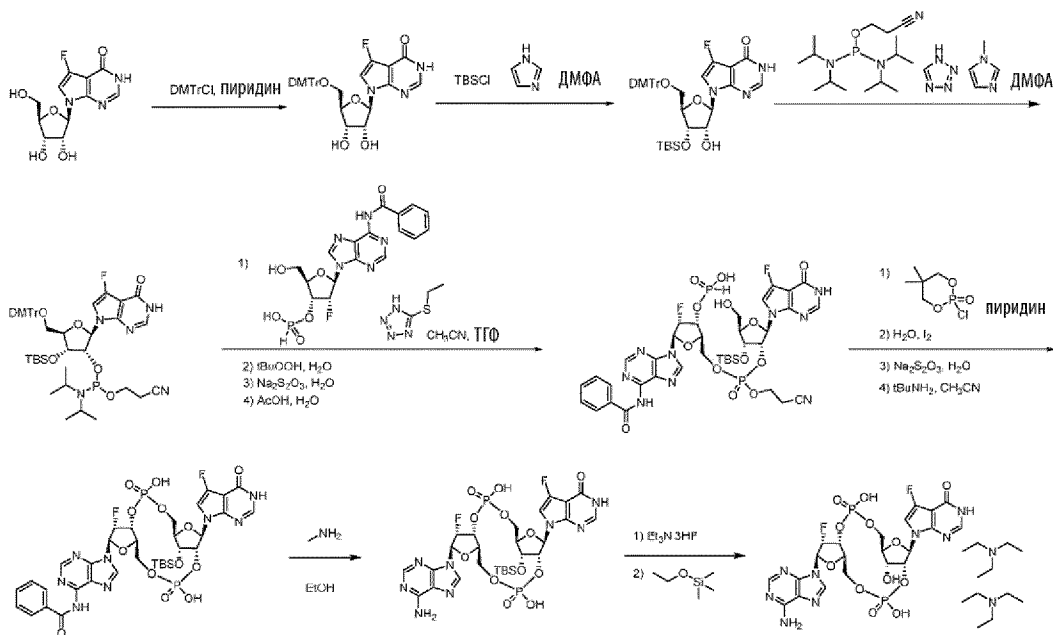
1H ЯМР и ^{31}P ЯМР измеряли методом ЯМР с Фурье-преобразованием. Для анализа использовались ACD/SpecManager (торговое наименование) и т.п.. Пики с очень подвижными протонами, такими как гидроксигруппа, аминогруппа и т.п., не описаны.

МС измеряли методом ЖХ/МС. В качестве метода ионизации использовался метод ИЭР или метод APCI. Данные указывают на фактическое измеренное значение (найденно). Обычно наблюдается пик молекулярного иона. В случае соединения, имеющего трет-бутоксикарбонильную группу, пик после удаления трет-бутоксикарбонильной группы или трет-бутильной группы может наблюдаться как фрагментарный ион. В случае соединения, имеющего гидроксигруппу, пик после удаления H_2O может наблюдаться в виде фрагментарного иона. В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик фрагментарного иона свободной формы.

ПРИМЕР 1

Синтез 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2, 10, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-

3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли



А)

7-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((бис(4-

метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-3, 4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4 (7Н) -он

К раствору

7-((2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-дигидрокси-5-

(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4 (7Н) -она (6,26 г) в пиридине (100 мл) при комнатной температуре прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (8,92 г), и перемешивали смесь в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (8,65 г). МС: [М-Н]⁻586,0.

В)

7-(5-О-(бис(4-метоксифенил) (фенил) метил)-3-О-(трет-бутил (диметил) силил)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он

К раствору 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она (2,65 г) в ДМФА (20 мл) прибавили имидазол (0,614 г) и трет-бутилдиметилхлорсилан (0,816 г), и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г). МС: [МН] 700,2.

С) 7-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-3-О-(трет-бутил(диметил)силил)-2-О-((2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

7-(5-О-(Бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-3-О-(трет-бутил(диметил)силил)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (5,43 г) трижды подвергли азеотропной сушке с безводным толуолом, и растворили в безводном ДМФА (15 мл). К раствору прибавили 3-((бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил (3,19 мл), 1H-тетразол (0,542 г) и 1-метил-1H-имидазол (0,306 мл), и перемешивали смесь в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре, вылили в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DIOL, этилацетат/гексан). Полученный сырой продукт снова очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, содержащий 0,5% триэтиламина) с получением указанного в заголовке соединения (4,22 г) в виде смеси двух диастереомеров. МС: [М-Н]⁻ 901,2.

D) (2R, 3R, 4R, 5R) -5- (6-бензамидо-9H-пурин-9-ил) -2-
 (((((2R, 3R, 4R, 5R) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -2- (5-фтор-4-
 оксо-3H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7 (4H) -ил) -5-
 (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-
 цианоэтоксид) фосфорил) оксид) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил
 гидрофосфонат

N-Бензоил-2'-дезоксид-2'-фтор-3'-O-
 (гидроксид) (оксид) фосфоранил) аденозин (1,2 г) и 7-(5-O- ([бис(4-
 метоксифенил) (фенил) метил)] -3-O- ([трет-бутил (диметил) силил)] -2-
 O- ((2-цианоэтоксид) ([диизопропиламино)] фосфино)) -бета-D-
 рибофуранозил) -5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-
 он (3,4 г) подвергли азеотропной сушке с безводным
 ацетонитрилом, и прибавили к нему безводный ацетонитрил (15 мл)
 и безводный ТГФ (5 мл). К смеси прибавили смесь 5-
 (этилсульфанил) -2H-тетразола (1,07 г) (который подвергли
 азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом) и безводного
 ацетонитрила (10 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при
 55°C в течение 2 ч. К нему прибавили 70% водный раствор трет-
 бутилгидропероксида (1,12 мл), и перемешивали смесь при комнатной
 температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси прибавили
 смесь тиосульфата натрия (5920 мг) и воды (3 мл), и смесь
 концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили 80%
 уксусной кислоты (30 мл), и перемешивали смесь при комнатной
 температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали
 при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной
 хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением
 указанного в заголовке соединения (1,1 г). МС: [M+H]⁺ 952,2

E) N- (9- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -16- ((трет-
 бутил (диметил) силил) оксид) -15-фтор-7- (5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-
 7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2,10-дигидрокси-2,10-
 диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-
 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-ил) -9H-
 пурин-6-ил) бензамид

(2R, 3R, 4R, 5R) -5- (6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил) -2-
 (((((2R, 3R, 4R, 5R) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) оксид) -2- (5-фтор-4-
 оксо-3H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7 (4H) -ил) -5-

(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианозтокси) фосфорил) окси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (350 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и прибавили к нему безводный пиридин (15 мл). К смеси прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид (238 мг), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. Прибавили к ней воду (232 мкл) и йод (121 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 20 мин. К реакционной смеси прибавили смесь пентагидрата тиосульфата натрия (91 мг) и воды (1 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 мин. Прибавили к ней толуол, и концентрировали смесь при пониженном давлении. К остатку прибавили безводный ацетонитрил (15 мл) и 2-метилпропан-2-амин (5,26 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (332 мг). МС: $[M+H]^+$ 897,1

Ф) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

К N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамиду (332 мг) прибавили 40% этанольный раствор метиламина (7,6 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил)

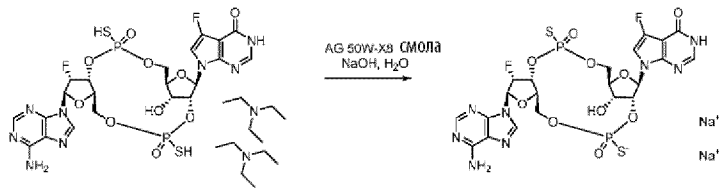
с получением указанного в заголовке соединения (106,4 мг). МС:
[M+H]⁺ 793,1

G) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль

K 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ону (106,4 мг) прибавили тригидрофторид триэтиламина (1094 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, и охладили до комнатной температуры, прибавили к ней этокси(триметил)силан (6266 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и к остатку прибавили этокси(триметил)силан (6266 мкл) и метанол (1 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке C18 (ацетонитрил/10 mM буферный раствор ацетата триэтиламмония) с получением указанного в заголовке соединения (82 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,18 (18H, т, J=7,3 Гц), 3,11 (12H, к, J=7,4 Гц), 4,01-4,14 (2H, м), 4,17-4,26 (1H, м), 4,34 (2H, д, J=3,4 Гц), 4,42-4,50 (1H, м), 4,54 (1H, д, J=4,2 Гц), 4,86-4,99 (2H, м), 5,38-5,60 (1H, м), 6,30-6,45 (2H, м), 7,24 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,91 (1H, с), 8,05 (1H, с), 8,17 (1H, с). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ -2,16, -1,66.

ПРИМЕР 1a

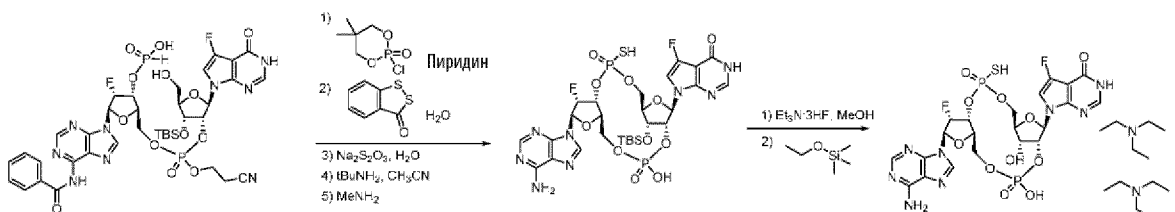
Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он динатриевой соли



Деионизированную воду (480 мл) пропускали через колонку, приготовленную путем загрузки катионообменной смолы 50W-X8 AG (торговое наименование) (100–200 меш, 30 г) в пустую колонку. Затем, через смолу пропустили 1 М водный раствор гидроксида натрия (288 мл) и деионизированную воду (540 мл). Деионизированную воду (54 мл), содержащую 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-она ди-триэтиламиную соль (1,53 г) после вышеупомянутой предварительной обработки пропускали через смолу, и через смолу пропускали деионизированную воду (72 мл), и полученный водный раствор подвергли лиофильной сушилке с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 4,05–4,17 (2H, м), 4,20–4,28 (1H, м), 4,33–4,40 (2H, м), 4,44–4,51 (1H, м), 4,55 (1H, д, $J=4,2$ Гц), 4,84–5,01 (2H, м), 5,39–5,61 (1H, м), 6,31–6,40 (2H, м), 7,25 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,91 (1H, с), 8,07 (1H, с), 8,18 (1H, с). ^{31}P ЯМР (121 МГц, D_2O) δ -2,2, -1,6.

ПРИМЕР 2

Синтез 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинной соли (оптический изомер)



А) 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-15-фтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (оптический изомер) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианозтоксифосфорил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (700 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и прибавили к нему безводный пиридин (50 мл). К смеси при комнатной температуре прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (475 мг), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. К ней прибавили воду (464 мкл) и 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (186 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. К реакционной смеси прибавили смесь тиосульфата натрия (913 мг) и воды (3 мл), и концентрировали смесь при пониженном давлении. К остатку прибавили безводный ацетонитрил (30 мл) и 2-метилпропан-2-амин (10 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и к полученному остатку прибавили 40% этанольный раствор метиламина (7,3 мл). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 30 мин, и концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток разделили на два диастереомера (tR1 и tR2, время удерживания которых из ЖХ/МС от короткого до более длинного в указанном порядке) ВЭЖХ (L-колонка2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке

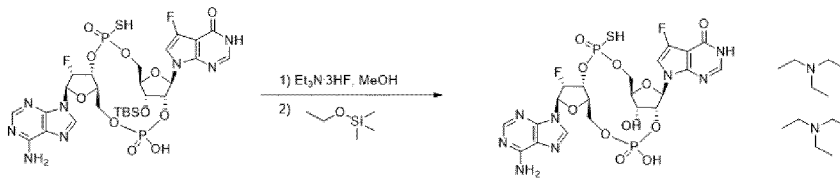
соединения (70 мг, tR1) и указанного в заголовке соединения (150 мг, tR2). МС (tR1): [M+H]⁺ 809,1. МС (tR2): [M+H]⁺ 809,1

В) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер)

К 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-((трет-бутил (диметил) силил) окси)-15-фтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ону (оптический изомер) (70 мг, полученный из tR1) прибавили метанол (3,0 мл) и тригидрофторид триэтиламина (1,41 мл). Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, и перемешивали остаток при 55°C в течение 1 ч. Остаток охладили до комнатной температуры, прибавили к нему этокси(триметил)силан (7,8 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке C18 (ацетонитрил/10 mM буферный раствор ацетата триэтиламония) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, D2O) δ 1,23 (18H, т, J=7,3 Гц), 3,15 (12H, к, J=7,3 Гц), 4,15-4,23 (3H, м), 4,37-4,50 (2H, м), 4,54 (1H, д, J=10,3 Гц), 4,61 (1H, д, J=3,9 Гц), 4,96 (2H, дт, J=7,9, 3,9 Гц), 5,77-5,95 (1H, м), 6,36 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,40 (1H, д, J=15,4 Гц), 7,51 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,99 (2H, д, J=13,7 Гц), 8,23 (1H, с). ³¹P ЯМР (162 МГц, D2O) δ -2,43, 54,03.

ПРИМЕР 3

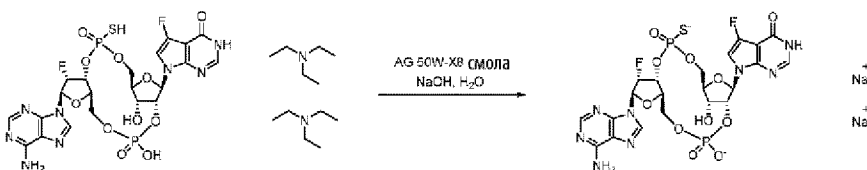
Синтез 7-((2R,5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он-1,7 триэтиламинной соли



К 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-15-фтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ону (оптический изомер) (150 мг, полученный из tR2) прибавили метанол (3,0 мл) и тригидрофторид триэтиламина (3,02 мл). Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, и перемешивали остаток при 55°C в течение 1 ч. Остаток охладили до комнатной температуры, прибавили к нему этокси(триметил)силан (16,4 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на колонке C18 (ацетонитрил/10 mM буферный раствор ацетата триэтиламония) с получением указанного в заголовке соединения (155 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,23 (15H, т, J=7,3 Гц), 3,15 (10H, к, J=7,3 Гц), 4,06 (1H, дд, J=11,7, 4,9 Гц), 4,18 (1H, дд, J=11,6, 2,8 Гц), 4,29-4,47 (3H, м), 4,51 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,58 (1H, д, J=3,9 Гц), 4,93-5,14 (2H, м), 5,44-5,64 (1H, м), 6,33-6,45 (2H, м), 7,32 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,95 (1H, с), 8,06 (1H, с), 8,24 (1H, с). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ -2,41, 55,33.

ПРИМЕР 3а

Синтез 7-((2R, 5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он динатриевой соли



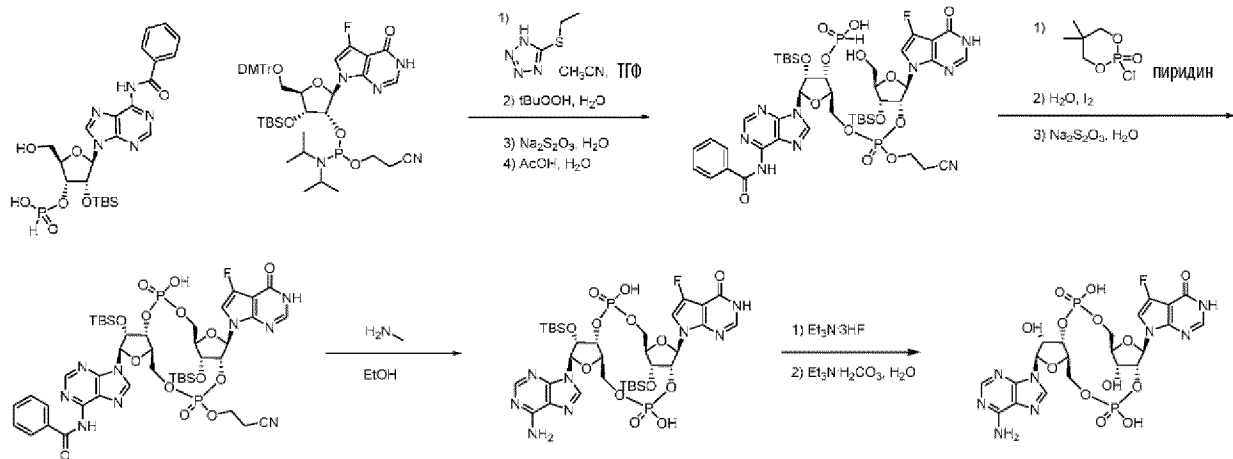
Деионизированную воду (400 мл) пропускали через колонку, приготовленную путем загрузки катионообменной смолы 50W-X8 AG (торговое наименование) (100-200 меш, 25,3 г) в пустую колонку. Затем, через смолу пропустили 1 М водный раствор гидроксида натрия (240 мл) и деионизированную воду (450 мл). Деионизированную воду (45 мл), содержащую 7-((2R, 5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламиную соль (1,30 г) после вышеупомянутой предварительной обработки пропускали через смолу, и через смолу пропускали деионизированную воду (60 мл) с получением водного раствора, содержащего указанное в заголовке соединение.

Деионизированную воду (400 мл) пропускали через колонку, приготовленную путем загрузки катионообменной смолы 50W-X8 AG (торговое наименование) (100-200 меш, 26,3 г) в пустую колонку. Затем, через смолу пропустили 1 М водный раствор гидроксида натрия (270 мл) и деионизированную воду (540 мл). Деионизированную воду (54 мл), содержащую 7-((2R, 5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламиную соль (1,18 г) после вышеупомянутой предварительной обработки пропускали через смолу, и через смолу пропускали деионизированную воду (63 мл) с получением водного раствора, содержащего указанное в заголовке соединение. Два водных раствора, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 3,97-4,07 (1H, м), 4,11-4,20 (1H, м), 4,27-4,42 (3H, м), 4,43-4,51 (1H, м), 4,55 (1H, д, $J=3,8$ Гц), 4,88-5,12 (2H, м), 5,34-5,59 (1H,

м), 6,30–6,40 (2H, м), 7,28 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,91 (1H, с), 8,01 (1H, с), 8,18 (1H, с). ³¹P ЯМР (121 МГц, D₂O) δ -2,38, 55,3.

ПРИМЕР 4

Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофурано[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли



А) (2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

N-Бензоил-2'-O-(трет-бутил(диметил)силил)-3'-O-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)аденозин (369 мг) и 7-(5-O-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-3-O-(трет-бутил(диметил)силил)-2-O-(2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (817 мг) подвергали азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом (трижды), и суспендировали в безводном ацетонитриле (3,6 мл) и безводном ТГФ (1,2 мл). К суспензии прибавили смесь 5-(этилсульфанил)-2H-тетразола (262 мг) (который подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом) и безводного ацетонитрила (2,4 мл), и перемешивали смесь в

атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционному раствору прибавили 70% водный раствор трет-бутилгидропероксида (0,276 мл), и перемешивались при комнатной температуре в течение дополнительных 40 мин. Реакционную смесь погасили тиосульфатом натрия (636 мг) и водой (2 мл), и выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток растворили в 80% уксусной кислоте (5 мл), и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и толуолом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (538 мг). МС: $[M+H]^+$ 1064,3.

В) N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтоксид)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофурано[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид

(2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-5-(гидрокси-метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксид)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (538 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и суспендировали в безводном пиридине (12 мл). Прибавили к нему 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид (327 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Прибавили к нему воду (0,319 мл) и йод (167 мг), и перемешивались при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь погасили тиосульфатом натрия (208 мг) и водой (2 мл), и выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (509 мг). МС: $[M+H]^+$ 1062,3.

С) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-Бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтокси)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид (509 мг) растворили в 33% этанольном растворе метиламина (10 мл), раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (227 мг). МС: [M+H]⁺ 905,2.

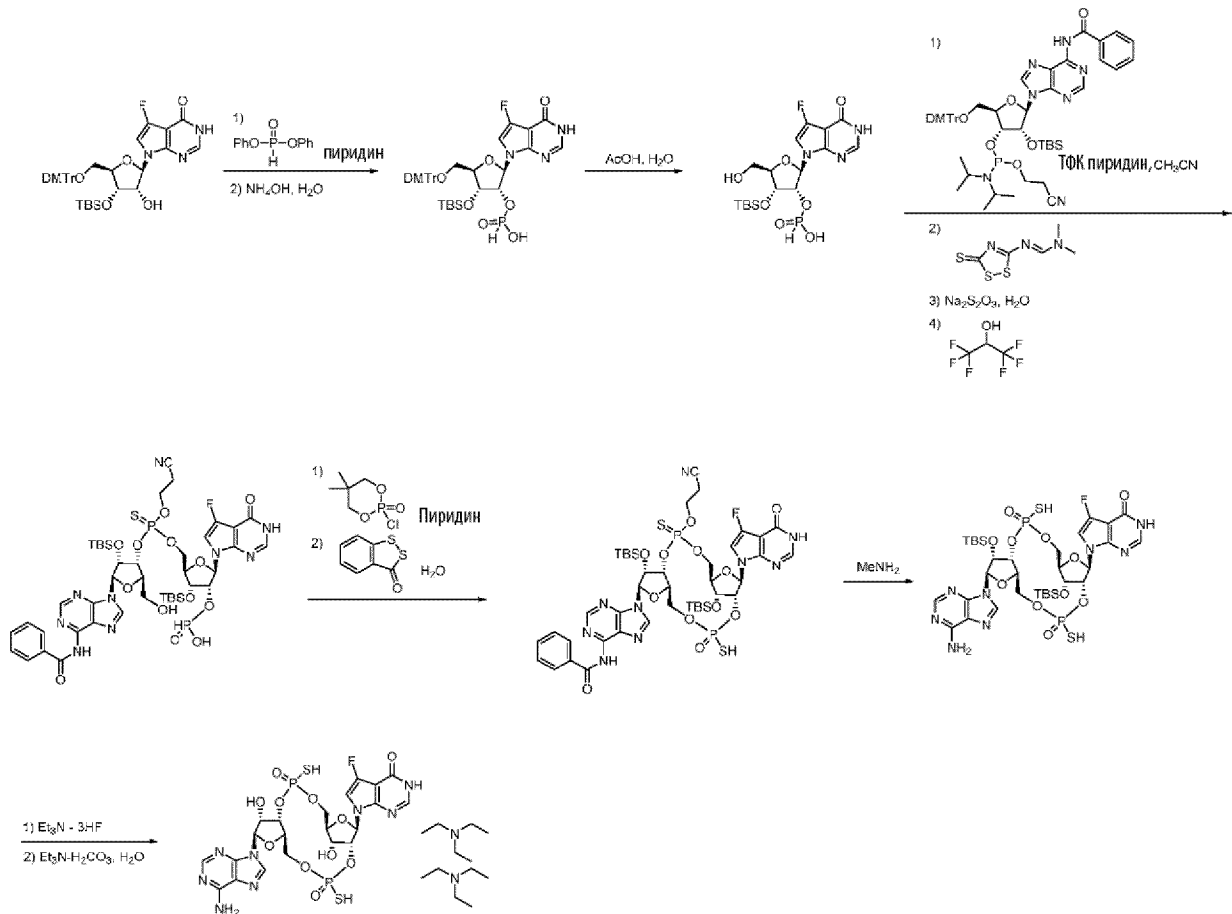
D) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль

К 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ону (227 мг) прибавили тригидрофторид триэтиламина (0,818 мл), и перемешивали смесь при 50°С в течение 5 ч. Растворитель выпарили при пониженном давлении, остаток нейтрализовали 1 М водным раствором гидрокарбоната триэтиламония, и снова выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле C18 (10 мМ буферный раствор ацетата

триэтиламмония/ацетонитрил), и полученное твердое вещество сушили лиофильной сушкой с получением указанного в заголовке соединения (103 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 1,26 (18H, т, $J=7,4$ Гц), 3,18 (12H, к, $J=7,4$ Гц), 4,06–4,29 (3H, м), 4,34–4,52 (3H, м), 4,62 (1H, д, $J=3,8$ Гц), 4,69–4,83 (1H, м), 4,84–4,95 (1H, м), 4,98–5,09 (1H, м), 6,14 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 6,41 (1H, дд, $J=8,3, 1,5$ Гц), 7,33 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,99 (1H, с), 8,16 (1H, с), 8,25 (1H, с). ^{31}P ЯМР (121 МГц, D_2O) δ -1,96, -1,21.

ПРИМЕР 5

7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер)



А) 7-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-3-О-(трет-бутил(диметил)силил)-2-О-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)-бета-D-

рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он

7-(5-О-(Бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-3-О-(трет-бутил(диметил)силил)-β-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он (835 мг) растворили в пиридине (4 мл) и к нему прибавили дифенилфосфит (0,456 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К нему прибавили воду (1 мл) и гидроксид аммония (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и разбавили реакционная смесь водой, и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния, ивыпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (611 мг). МС: [M-H]⁻ 764,1.

В) 7-(3-О-(трет-бутил(диметил)силил)-2-О-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)-β-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он

Смесь 7-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-3-О-(трет-бутил(диметил)силил)-2-О-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)-β-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-она (611 мг) и 80% уксусной кислоты (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили метанолом, и выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (358 мг). МС: [M+H]⁺ 464,1.

С) (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7(4Н)-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

Смесь 7-(3-О-(трет-бутил(диметил)силил)-2-О-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)-β-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-она (358 мг) и N-бензоил-

5'-O-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2'-O-(трет-бутил(диметил)силил)-3'-O-(2-цианоэтоксидиизопропиламино)фосфино)аденозина (1,02 г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и суспендировали в безводном ацетонитриле (10 мл). Прибавили к ней пиридин 2,2,2-трифторацетат (386 мг), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. Прибавили к ней ((диметиламино-метил)иден)амино)-3Н-1,2,4-дигидро-3-тион (199 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь погасили водным раствором (2,5 мл) тиосульфата натрия (250 мг), и выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток растворили в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (10 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (328 мг). МС: [M+H]⁺ 1080,3.

D) N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2-(2-цианоэтоксидиизопропиламино)фосфино)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид (оптический изомер)

К смеси (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксидиизопропиламино)фосфорокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4Н)-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфоната (328 мг) и безводного пиридина (10 мл) прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (196 мг). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 30 мин, к нему прибавили воду (0,5 мл) и 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (61 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили насыщенным водным раствором

гидрокарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле C18 (10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (оптический изомер) (92 мг, tR4). МС: [M+H]⁺ 1094,3.

Е) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (оптический изомер)

Н-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-Бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2-(2-цианоэтокси)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид (оптический изомер) (90 мг) растворили в 40% растворе метиламин-метанол (3,0 мл), раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг). МС: [M+H]⁺ 937,1.

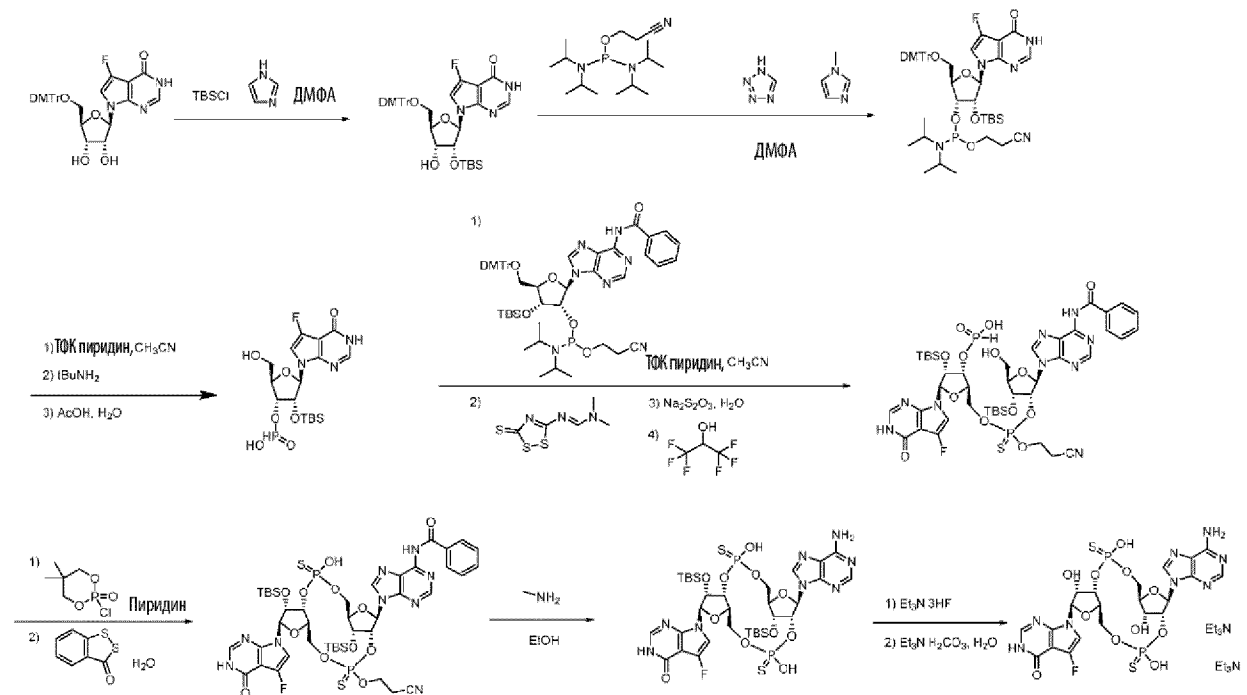
Ф) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер)

Смесь 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (оптический изомер)

(32 мг) итригидрофторида триэтиламина (0,12 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь охладили до комнатной температуры и нейтрализовали 1 М водным раствором гидрокарбоната триэтиламония, а растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле С18 (10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил). Полученное твердое вещество подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (21 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ1,23 (18H, т, J=7,3 Гц), 3,15 (12H, к, J=7,4 Гц), 3,99–4,09 (1H, м), 4,23–4,30 (2H, м), 4,30–4,41 (2H, м), 4,41–4,45 (1H, м), 4,47–4,54 (1H, м), 4,83–4,88 (2H, м), 4,96–5,13 (3H, м), 6,11 (1H, д, J=1,1 Гц), 6,36 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,31 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,95 (1H, с), 8,11 (1H, с), 8,22 (1H, с). ³¹P ЯМР (121 МГц, D₂O) δ52,25, 54,88.

ПРИМЕР 6

Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофура[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер)



А) 7-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-β-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

К раствору 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-она (2,65 г) в ДМФА (20 мл) прибавили имидазол (0,614 г) и трет-бутилдиметилхлорсилан (0,816 г), и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г). МС: [М-Н]⁻700,3.

В) 7-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3-О-((2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-β-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

7-(5-О-(Бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-β-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (2,37 г) растворили в ДМФА (6,75 мл), и к раствору прибавили 3-((бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил (2,15 мл), 1Н-тетразол (0,237 г) и 1-метил-1Н-имидазол (0,134 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 20,5 ч. К реакционному раствору прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом магния, и выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, содержащий 0,5% триэтиламин) с получением указанного в заголовке соединения (2,67 г). МС: [М-Н]⁻900,2.

С) 7-(2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3-О-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

7-(5-О-(Бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3-О-(2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (1,54 г) растворили в ацетонитриле (15 мл), прибавили к нему при комнатной температуре, пиридин-2,2,2-трифторацетат (0,396 г) и воду (0,062 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 50 мин. К реакционному раствору при комнатной температуре прибавили 2-метилпропан-2-амин (8,07 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку прибавили 80% уксусную кислоту (8,54 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч.

Аналогично, 7-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3-О-(2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (1,13 г) растворили в ацетонитриле (10 мл), и прибавили к нему при комнатной температуре пиридин-2,2,2-трифторацетат (0,290 г) и воду (0,045 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 50 мин. К реакционному раствору прибавили 2-метилпропан-2-амин (5,92 мл) при комнатной температуре, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку прибавили 80% уксусную кислоту (6,27 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционные смеси объединяли и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (961 мг). МС: $[M+H]^+$ 464,0.

D) (2R,3R,4R,5R)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-

цианоэтокси) фосфоротиоил) окси) метил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -5- (5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7 (4Н) -ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат 7- (2-О- (трет-Бутил (диметил) силил) -3-О- (гидрокси (оксидо) фосфоранил) -бета-D-рибофуранозил) -5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он (400 мг) и N-бензоил-5'-О- (бис (4-метоксифенил) (фенил) метил) -3'-О- (трет-бутил (диметил) силил) -2'-О- ((2-цианоэтокси) (диизопропиламино) фосфино) аденозин (1,02 г) (трижды) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и суспендировали в безводном ацетонитриле (6 мл). Прибавили к ним пиридин-2,2,2-трифторацетат (333 мг), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. Прибавили к ним (диметиламино-метил иден) амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион (195 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь погасили тиосульфатом натрия (316 мг) и водой (0,5 мл), и выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток растворили в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (5 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и толуолом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (556 мг). МС: [M+H]⁺ 1080,3.

Е) N- (9- ((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R) -15,16-бис ((трет-бутил (диметил) силил) окси) -10- (2-цианоэтокси) -14- (5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) -2-гидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил) -9Н-пурин-6-ил) бензамид (оптический изомер)

((2R,3R,4R,5R) -2- ((((((2R,3R,4R,5R) -2- (6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -5- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтокси) фосфоротиоил) окси) метил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -5- (5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2,3-

d] пиримидин-7(4H)-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (556 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и растворили в безводном пиридине (15 мл). К раствору при комнатной температуре прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (332 мг), и перемешивались в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 30 мин. Прибавили к нему воду (1 мл) и 3H-1,2-бензодитиол-3-он (108 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. К реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол). Полученный остаток разделили на четыре диастереомера (tR_1 , tR_2 , tR_3 и tR_4 , время удерживания которых из ЖХ/МС от короткого до более длинного в указанном порядке) ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, tR_2) и указанного в заголовке соединения (183 мг, tR_4). tR_2 МС: $[M+H]^+$ 1094,3. tR_4 МС: $[M+H]^+$ 1094,3.

F) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (оптический изомер)

N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-Бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтокси)-14-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (оптический изомер, полученный из tR_2) (120 мг) растворили в 33% этанольном растворе метиламина (5,0 мл), раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной

температуре в течение 1,5 ч, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (84,4 мг). МС: $[M+H]^+$ 937,2.

G) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламиновая соль (оптический изомер)

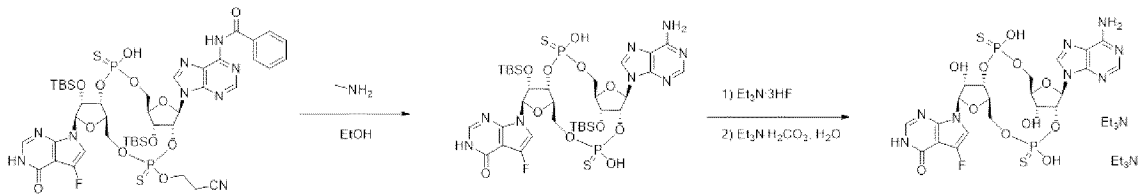
K 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ону (оптический изомер, полученный из tR2) (84,4 мг) прибавили тригидрофторид триэтиламина (0,294 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охладили до комнатной температуры и нейтрализовали 1 М водным раствором гидрокарбоната триэтиламония, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле C18 (10 mM буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил), и полученное твердое вещество сушили лиофильной сушкой с получением указанного в заголовке соединения (58,4 мг). 1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 1,26 (18H, т, $J=7,4$ Гц), 3,18 (12H, к, $J=7,3$ Гц), 3,94-4,05 (1H, м), 4,10-4,20 (1H, м), 4,28-4,45 (2H, м), 4,50 (2H, уш.с.), 4,59 (1H, д, $J=4,2$ Гц), 4,71-4,81 (1H, м), 5,32 (2H, д, $J=10,6$ Гц), 6,23-6,32 (2H, м), 7,17 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 8,05 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,66 (1H, с). ^{31}P ЯМР (121 МГц, D_2O) δ 55,8, 59,2.

ПРИМЕР 7

Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-

фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он
 триэтиламинной соли (оптический изомер)

ди-



А) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (оптический изомер)

N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-Бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтоксидо)-14-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид (оптический изомер, полученный из tR4) (183 мг) растворили в 33% этанольном растворе метиламина (5,0 мл), раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (107 мг). МС: [M+H]⁺ 937,1.

В) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер)

К 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ону (оптический изомер, полученный из tR4) (107 мг) прибавили тригидрофторид

А) N-(7-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид

(2R,3R,4R,5R)-2-((Бензоилокси)метил)-5-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилдибензоат (14,09 г) загрузили в 17 герметично закрывающиеся контейнеры в 17 частях, и прибавили к нему 2 М раствор аммиака в изопропанол (20 мл), соответственно. Каждую смесь перемешивали при облучении микроволновым излучением при 130°C в течение 5 ч. Полученные смеси объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом для удаления растворителя, к нему прибавили пиридин (100 мл), и смесь охладил до 0°C. Бензоилхлорид (26,6 мл) к нему прибавили при 0°C, и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавили воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). К полученному соединению прибавили пиридин (350 мл) и этанол (100 мл), и смесь охладил до 0°C. К нему прибавили 1 М водный раствор гидроксида натрия (103 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение 1 ч. К нему снова прибавили 1 М водный раствор гидроксида натрия (45,7 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавили сильную кислотную катионообменную смолу DOWEX™ 50Wx4 100-200 (95 г) при комнатной температуре, твердое вещество удалили фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). К полученному продукту (5,71 г) прибавили пиридин (60 мл) и 4,4'-диметокситритилхлорид (5,98 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. К нему снова прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (5,98 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, к нему прибавили воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над

безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (8,50 г). МС: $[M+H]^+$ 691,2.

В) N-(7-((2R,3R,4R,5R)-5-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) бензамид

К смеси N-(7-((2R,3R,4S,5R)-5-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) бензамида (7,51 г) и ДМФА (30 мл) прибавили имидазол (1,924 г) и трет-бутилдиметилхлорсилан (2,13 г), и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавили воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,94 г). МС, найдено: 501,2.

С) N-бензоил-7-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3-О-(2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

N-(7-((2R,3R,4R,5R)-5-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) бензамид (1,03 г) подвергли азеотропной сушке с безводным толуолом, и в атмосфере аргона прибавили к нему безводный ДМФА (5 мл). К нему прибавили 3-(бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил (0,771 г), 1Н-тетразол (0,090 г) и 1-метил-1Н-имидазол (0,051 мл), и перемешивали смесь в течение 6 ч. К реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным

водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат, содержащий 0,5% триэтиламин/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ -0,17 (3H, д, $J=2,6$ Гц), -0,04-0,00 (3H, м), 0,78 (9H, с), 1,04 (3H, д, $J=6,8$ Гц), 1,13-1,23 (9H, м), 2,32 (1H, т, $J=6,6$ Гц), 2,68 (1H, тд, $J=6,4, 1,9$ Гц), 3,21-3,36 (1H, м), 3,42-3,71 (4H, м), 3,79 (6H, д, $J=1,1$ Гц), 3,85-4,05 (1H, м), 4,25-4,45 (2H, м), 4,64-4,82 (1H, м), 6,39 (1H, дд, $J=14,2, 5,9$ Гц), 6,74-6,89 (4H, м), 7,19-7,41 (8H, м), 7,43-7,67 (5H, м), 7,98 (2H, д, $J=7,6$ Гц), 8,50 (1H, с), 8,64 (1H, д, $J=5,3$ Гц).

D) (2R, 3R, 4R, 5R) -5-(4-бензамидо-5-фтор-7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -4-((трет-бутилдиметилсилил)окси) -2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

K N-бензоил-7-(5-O-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-O-(трет-бутил(диметил)силил)-3-O-(2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-амину (1,12 г) прибавили ацетонитрил (5 мл), воду (40 мкл) и пиридин-2,2,2-трифторацетат (258 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, к нему прибавили трет-бутиламин (5,43 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к нему прибавили 80% уксусную кислоту (5,5 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Растворитель выпарили при пониженном давлении, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (527 мг). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 567,2.

E) (2R, 3R, 4R, 5R) -5-(4-бензамидо-5-фтор-7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -4-((трет-бутилдиметилсилил)окси) -2-((((((((2R, 3R, 4R, 5R) -4-((трет-бутилдиметилсилил)окси) -5-(гидроксиметил) -2-(2-изобутиламидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-

цианоэтокси) фосфорил) окси) метил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

(2R, 3R, 4R, 5R) -5- (4-Бензамидо-5-фтор-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -2- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (527 мг) и 3'-О- (трет-бутил (диметил) силил) -2'-О- ((2-цианоэтокси) (диизопропиламино) фосфино) -N-изобутирилгуанозин (1,083 г) трижды подвергали азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и к нему прибавили безводный ацетонитрил (10 мл). Прибавили к нему пиридин-2,2,2-трифторацетат (359 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Прибавили к нему 70% водный раствор трет-бутилгидропероксида (382 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 20 мин. К реакционной смеси прибавили тиосульфат натрия (693 мг) и воду (1 мл), и концентрировали смесь при пониженном давлении. К остатку прибавили 80% уксусной кислоты (5 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток трижды подвергли азеотропной сушке с толуолом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (175 мг). МС: [M+H]⁺ 1149,4.

F) N- (7- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -15,16-бис ((трет-бутил (диметил) силил) окси) -10- (2-цианоэтокси) -2-гидрокси-7- (2- (2-метилпропаноил) амино) -6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пуридин-9-ил) -2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофурано [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил) -5-фтор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) бензамид

(2R, 3R, 4R, 5R) -5- (4-Бензамидо-5-фтор-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -2- ((((((2R, 3R, 4R, 5R) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -5- (гидроксиметил) -2- (2-изобутиламидо-6-оксо-1Н-пуридин-9(6Н) -ил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтокси) фосфорил) окси) метил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (175 мг) трижды подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и прибавили к нему безводный пиридин (3

мл) и 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (98 мг). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 10 мин, прибавили к нему воду (96 мкл) и йод (50 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь прибавили к смеси тиосульфата натрия (98 мг) и воды (0,4 мл), и перемешивали смесь в течение 5 мин, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг). МС: $[M+H]^+$ 1147,6.

G) 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он

N-(7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-Бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтокси)-2-гидрокси-7-(2-(2-метилпропаноил)амино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид (48 мг) дважды подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, к нему прибавили 33% этанольный раствор метиламина (2 мл), и перемешивали смесь в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мм водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил), полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, и полученный продукт подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (5 мг). МС: $[M+H]^+$ 920,3.

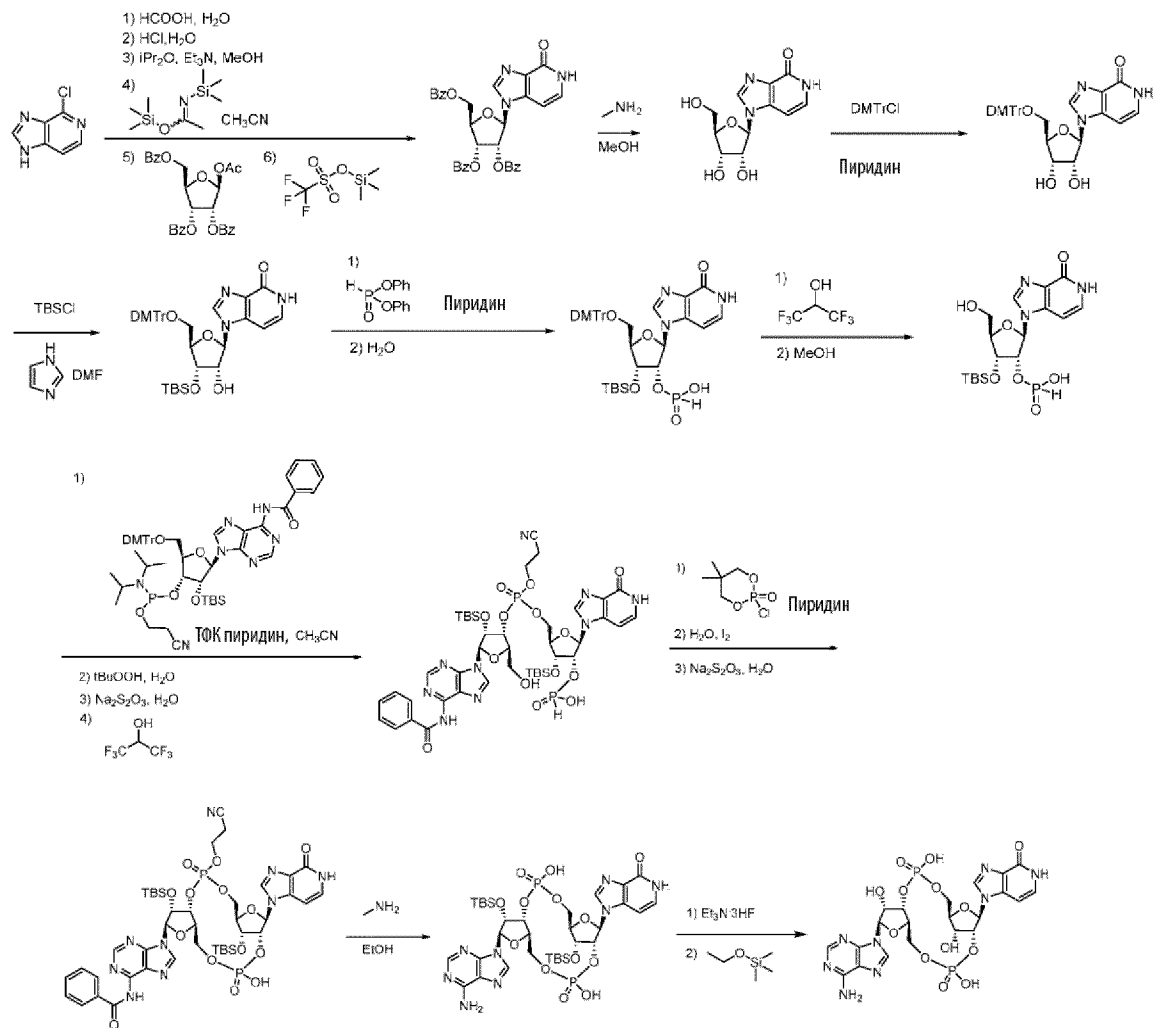
H) 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10,15,16-

тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он ди-триэтиламинная соль

Смесь 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-она (5 мг) и тригидрофторид триэтиламина (200 мкл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, и нейтрализовали 1 М водным раствором гидрокарбоната триэтиламония. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке С18 (ацетонитрил/10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония), целевую фракцию концентрировали при пониженном давлении, и полученный продукт подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (3,2 мг). ¹Н ЯМР (600 МГц, D₂O) δ 1,23 (18Н, т, J=7,3 Гц), 3,15 (12Н, к, J=7,3 Гц), 4,06-4,11 (1Н, м), 4,14-4,19 (1Н, м), 4,21-4,26 (1Н, м), 4,31-4,37 (2Н, м), 4,40 (1Н, д, J=1,5 Гц), 4,56 (1Н, дд, J=15,2, 4,3 Гц), 4,61-4,68 (1Н, м), 5,00 (1Н, ддд, J=8,5, 6,6, 4,5 Гц), 5,60 (1Н, тд, J=7,9, 4,1 Гц), 5,93 (1Н, д, J=8,5 Гц), 6,26 (1Н, с), 7,14 (1Н, д, J=1,6 Гц), 7,87 (1Н, с), 8,10 (1Н, с).

ПРИМЕР 10

Синтез 1-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-имидазо [4,5-с] пиридин-4-она



А) (2R, 3R, 4R, 5R)-2-((бензоилокси)метил)-5-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилдобензоат

К 4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридину (20 г) при комнатной температуре прибавили муравьиную кислоту (123 мл) и воду (30 мл), и перемешивались при 100°С в течение 2 ч. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили конц. соляную кислоту (100 мл), и перемешивались при 100°С в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток суспендировали в MeOH (100 мл) и диизопропиловом эфире (100 мл), и прибавили к ней триэтиламин (50 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и растворяли в ацетонитриле (600 мл). К немупри комнатной температуре прибавили триметилсилил-N-(триметилсилил)ацетимидат (38,2 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили (2S, 3R, 4R, 5R)-2-

ацетокси-5-((бензоилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenzoат (79,0 г), и смесь нагревали до 80°C. К реакционному раствору прибавили триметилсилилтрифторметансульфонат (28,2 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона в течение ночи при 80°C. Смесь охладили до комнатной температуры, прибавили к ней воду (500 мл), и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (25,9 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,65-4,96 (3H, м), 5,91 (2H, уш.с.), 6,23-6,42 (1H, м), 6,64 (1H, уш.с.), 7,15 (1H, уш.с.), 7,32-7,56 (9H, м), 7,92-8,15 (7H, м), 12,11-12,50 (1H, м). MS: [M+H]⁺ 580,1

В) 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5H)-он

К (2R,3R,4R,5R)-2-((бензоилокси)метил)-5-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenzoату (30,0 г) прибавили 40% метанольный раствор метиламина (200 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из гексана-этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (11,2 г). MS: [M+H]⁺ 268,1

С) 1-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5H)-он

К раствору 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5H)-она (18,0 г) в пиридине (140 мл) при комнатной температуре прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (18,46 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку прибавили воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Полученный экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (18,2 г). МС: $[M+H]^+$ 570,2

D) 1-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5H)-он

К раствору 1-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5H)-она (18,02 г) в ДМФА (158 мл) прибавили имидазол (4,30 г) и трет-бутилдиметилхлорсилан (5,72 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. трет-Бутилдиметилхлорсилан (2,38 г) снова прибавили к нему, и перемешивали смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Выделенный региоизомер указанного в заголовке соединения растворили в MeOH и триэтилаmine, и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (11,5 г). МС: $[M+H]^+$ 684,2

E) (2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

К смеси 1-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5H)-она (8,0 г) и пиридина (117 мл) прибавили дифенилфосфит (4,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси

прибавили воду (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и разбавили реакционная смесь водой, и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом магния, и выпарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г). МС: [M+H]⁺ 748,3

F) (2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

Смесь (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (8,2 г) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К ней прибавили метанол (10 мл), смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из этилацетата и диизопропилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г). МС: [M+H]⁺ 446,1

G) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (250 мг) и N-бензоил-5'-O-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2'-O-(трет-бутил(диметил)силил)-3'-O-(2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)аденозин (776 мг) подвергали азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и прибавили к ним безводный ацетонитрил (5,61 мл). К смеси прибавили пиридин-2,2,2-трифторацетат (271 мг), и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. К нему прибавили 70% водный раствор трет-бутилгидропероксида (231 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси прибавили смесь тиосульфата натрия (1,3 г) и воды (3 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (15 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг). МС: $[M+H]^+$ 1046,3

Н) N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2-(2-цианозетокси)-10-гидрокси-2,10-диоксидо-7-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид

(2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианозетокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (160 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным пиридином, и прибавили к нему безводный пиридин (3,0 мл). К смеси при комнатной температуре прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (99 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. К нему прибавили воду (96 мкл) и йод (50,5 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 20 мин. К реакционной смеси прибавили смесь тиосульфата натрия (190 мг) и воду (0,4 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (10,6 мг). МС: $[M+H]^+$ 1044,3

I) 1-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он

К N-(9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2-(2-цианоэтокси)-10-гидрокси-2,10-диоксидо-7-(4-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамиду (10,6 мг) прибавили 40% этанольный раствор метиламина (5,0 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (9,0 мг). МС: $[M+H]^+$ 887,2

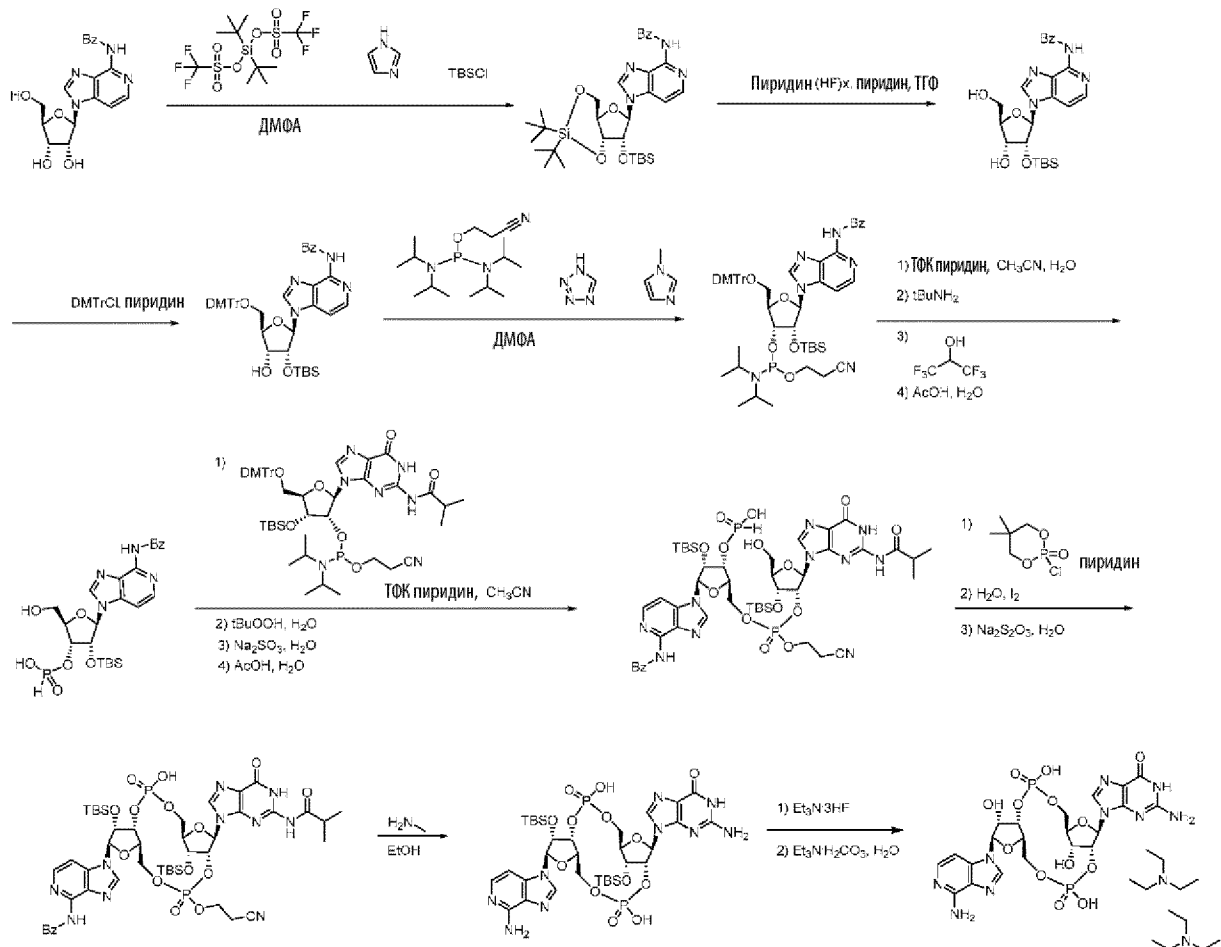
Ж) 1-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он

К 1-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ону (9,0 мг) прибавили метанол (1,0 мл) и тригидрофторид триэтиламина (165 мкл). Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, и перемешивали остаток при 55°C в течение 1 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, прибавили к ней этокси(триметил)силан (0,90 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке C18 (ацетонитрил/10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламмония) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 мг). 1H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,15 (2H, д, J=11,5 Гц), 4,46

(4H, уш.с.), 4,56-4,62 (1H, м), 4,98-4,99 (2H, м), 6,05-6,20 (2H, м), 6,79-6,87 (1H, м), 7,06-7,12 (1H, м), 8,00 (1H, с), 7,96-8,10 (1H, м), 8,23 (2H, с). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -2,36, -1,94.

ПРИМЕР 11

Синтез 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(4-амино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он ди-триэтиламиновой соли



А) N-бензоил-1-(2-O-(трет-бутил(диметил)силил)-3,5-O-(дигидро-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин

N-Бензоил-1-(бета-D-рибофуранозил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (2,41 г) растворили в ДМФА (25 мл), к нему прибавили при 0°C ди-трет-бутилсиландиил бис(трифторметансульфонат) (2,32 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 75 мин. К ней прибавили при 0°C ди-трет-

бутилсиландиил бис(трифторметансульфонат) (0,63 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение дополнительных 30 мин. К ней прибавили при 0°C ди-трет-бутилсиландиил бис(трифторметансульфонат) (0,63 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение дополнительных 35 мин. К реакционной смеси прибавили 1Н-имидазол (2,22 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К ней прибавили трет-бутилдиметилхлорсилан (1,18 г), и перемешивали смесь при 60°C в течение 1,5 ч. Прибавили к ней трет-бутилдиметилхлорсилан (0,294 г), и перемешивали смесь при 60°C в течение 14,5 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,28 г). МС: $[M+H]^+$ 625,2.

В) N-бензоил-1-(2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-бета-D-рибофуранозил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин

Поли(гидрофторид) пиридиния (1,86 мл) растворили в пиридине (10 мл) при 0°C, раствор прибавили к раствору N-бензоил-1-(2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3,5-О-(ди-трет-бутилсилилен)-бета-D-рибофуранозил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (1,64 г) в ТГФ (13 мл) при 0°C, и перемешивали смесь при 0°C в течение 8 мин. Эту реакцию повторили дважды. Реакционные растворы смешали, разбавили водой, и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,24 г). МС: $[M+H]^+$ 485,1.

С) N-бензоил-1-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-бета-D-рибофуранозил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин

N-Бензоил-1-(2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-бета-D-рибофуранозил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (2,24 г)

растворили в пиридине (25 мл), к нему при комнатной температуре прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (2,04 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку прибавили воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,29 г). МС: $[M+H]^+$ 787,3.

D) N-бензоил-1-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3-О-(2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-бета-D-рибофуранозил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин

N-Бензоил-1-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-бета-D-рибофуранозил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (3,29 г) растворили в безводном ДМФА (9,5 мл), и к раствору прибавили 3-((бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил (2,98 мл), 1H-тетразол (0,328 г) и 1-метил-1H-имидазол (0,185 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2,5 ч. К реакционному раствору прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, содержащий 0,5% триэтиламина) с получением указанного в заголовке соединения (3,85 г). МС: $[M+H]^+$ 987,4.

E) N-бензоил-1-(2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3-О-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)-бета-D-рибофуранозил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин

N-Бензоил-1-(5-О-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-2-О-(трет-бутил(диметил)силил)-3-О-(2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)-бета-D-рибофуранозил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (3,85 г) растворили в ацетонитриле

(30 мл), прибавили при комнатной температуре к нему пиридин 2,2,2-трифторацетат (0,904 г) и воду (0,141 мл), и перемешивались при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционному раствору при комнатной температуре прибавили 2-метилпропан-2-амин (9 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и к остатку прибавили 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (25 мл), и перемешивались при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, прибавили к ней уксусную кислоту (20 мл) и воду (5 мл), и перемешивались при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г). МС: $[M+H]^+$ 549,1.

F) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-бензамидо-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутиламидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)метилтетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

N-Бензоил-1-(2-O-(трет-бутил(диметил)силил)-3-O-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)-бета-D-рибофуранозил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амин (300 мг) и 5'-O-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-3'-O-(трет-бутил(диметил)силил)-2'-O-((2-цианоэтоксидиизопропиламино)фосфино)-N-изобутирилгуанозин (637 мг) подвергали азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом (трижды), и суспендировали в безводном ацетонитриле (6 мл). Прибавили к нему пиридин 2,2,2-трифторацетат (264 мг), и перемешивались в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. Прибавили к нему 70% водный раствор трет-бутилгидропероксида (0,225 мл), и перемешивались при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь погасили тиосульфатом натрия (400 мг) и водой (1,5 мл), и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток растворили в 80% уксусной кислоте (5 мл), и раствор перемешивали

при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и толуолом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (469 мг). МС: $[M+H]^+$ 1131,4.

G) N-(1-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтокси)-2-гидрокси-7-(2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)бензамид

(2R,3R,4R,5R)-5-(4-бензамидо-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутиламино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (469 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и суспендировали в безводном пиридине (10 мл). Прибавили к нему 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид (268 мг), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 15 мин. Прибавили к нему воду (1 мл) и йод (158 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 13 мин. Реакционную смесь погасили тиосульфатом натрия (170 мг) и водой (0,5 мл), растворитель выпарили при пониженном давлении, и остаток подвергли азеотропной сушке с толуолом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (419 мг). МС: $[M+H]^+$ 1129,3.

H) 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(4-амино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он

N-(1-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15, 16-Бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтокси)-2-гидрокси-7-(2-(изобутириламино)-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофууро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-1H-имидазо[4, 5-с]пиридин-4-ил)бензамид (419 мг) растворили в 33% этанольном растворе метиламина (10,0 мл), и перемешивали раствор в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 18,5 ч. Прибавили к нему 33% этанольный раствор метиламина (5 мл), перемешивали смесь в течение дополнительных 3 ч, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток растворили в 33% этанольном растворе метиламина (10,0 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (173 мг). МС: [M+N]⁺ 902, 3.

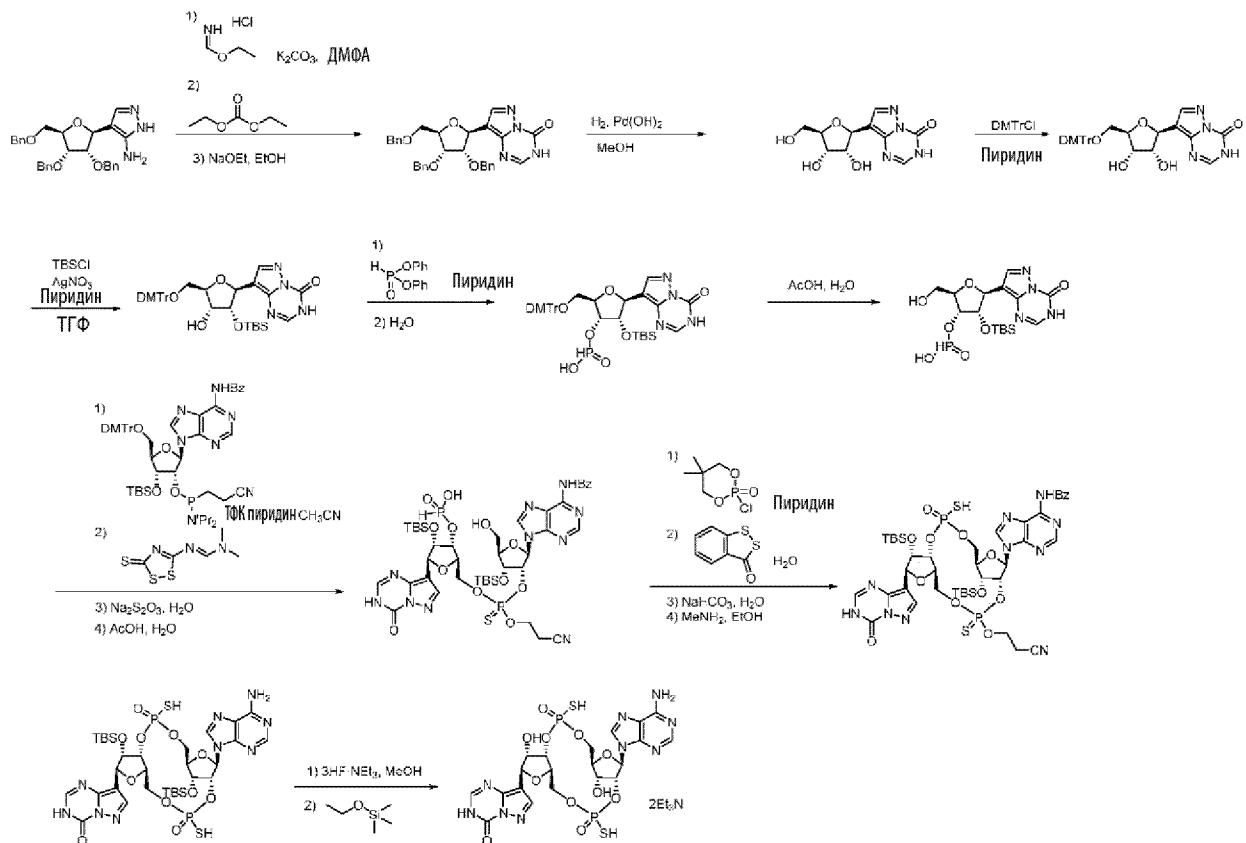
I) 2-амино-9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-1H-имидазо[4, 5-с]пиридин-1-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофууро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он ди-триэтиламинная соль

K 2-амино-9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(4-амино-1H-имидазо[4, 5-с]пиридин-1-ил)-15, 16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2, 10-дигидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофууро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-ону (173 мг) прибавили тригидрофторид триэтиламина (0,625 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 3 ч. Смесь охладил до комнатной температуры и нейтрализовали 1 М водным раствором гидрокарбоната триэтиламония, а растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле C18 (10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил), и полученное твердое вещество сушили лиофильной сушкой с получением указанного в заголовке соединения (123 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 1,25 (18H, т, J=7,4 Гц), 3,17 (12H, к, J=7,2 Гц), 3,87-4,10

(1H, м), 4,11-4,30 (3H, м), 4,32-4,45 (2H, м), 4,52 (1H, д, J=3,8 Гц), 4,65 (1H, д, J=4,2 Гц), 4,97-5,10 (1H, м), 5,79 (1H, уш.с.), 5,94 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,10 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,68-7,78 (1H, м), 7,83 (1H, с), 7,94-8,26 (1H, м). ³¹P ЯМР (121 МГц, D₂O) δ-1,36.

ПРИМЕР 12

Синтез 8-((5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aS,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил) пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4(3H)-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер)



А)

8-((2S,3S,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил) пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4(3H)-он

К раствору 4-((2S,3S,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пиразол-5-амина (17,3 г) и карбоната калия (24,6 г) в ДМФА (200 мл) при комнатной температуре прибавили этилформимидат гидрохлорид (19,5

г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили диэтилкарбонат (126 г), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавили 20% этанольный раствор этоксида натрия (60,6 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали уксусной кислотой при комнатной температуре, и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,79 г). МС: $[M+H]^+$ 539,1.

В) 8-((2S, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-4(3H)-он

Раствор 8-((2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилокси)метил) тетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-4(3H)-она (3,49 г) и гидроксида палладия (1,37г, 10% Pd) в метаноле (30 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,72 г). МС: $[M+H]^+$ 269,0.

С) 8-((2S, 3R, 4S, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-3,4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-4(3H)-он

К раствору 8-((2S, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-4(3H)-она (1,72 г) в безводном пиридине (30 мл) прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (2,39 г) при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (0,217 г) при охлаждении на

ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (0,217 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,62 г). МС: [M-H]⁻ 569,1.

D) 8-((2S,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4(3H)-он

трет-Бутилдиметилхлорсилан (536 мг) и нитрат серебра (I) (604 мг) при комнатной температуре в атмосфере аргона прибавили к раствору 8-((2S,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4(3H)-она (1,69 г) и безводного пиридина (1,20 мл) в безводном ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, и к реакционной смеси при комнатной температуре прибавили трет-бутилдиметилхлорсилан (89 мг) и нитрат серебра (I) (101 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и промывали этилацетатом. К фильтрату прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (740 мг). МС: [M-H]⁻ 683,1.

Е) (2R, 3R, 4S, 5S)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(4-оксо-3,4-дигидропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

При комнатной температуре дифенилфосфит (0,41 мл) прибавили к раствору 8-((2S, 3R, 4R, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4(3H)-она (740 мг) в пиридине (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавили воду (20 мл), и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь вылили вводу при комнатной температуре, и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг). МС: [M-H]⁻ 747,1.

Ф) (2R, 3R, 4S, 5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-5-(4-оксо-3,4-дигидропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

К (2R, 3R, 4S, 5S)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(4-оксо-3,4-дигидропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонату (300 мг) прибавили 80% водный раствор уксусной кислоты (10 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг). МС: [M+H]⁺ 447,0.

Г) (2R, 3R, 4S, 5S)-2-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-4-((трет-

бутилдиметилсилил) окси) -5- (4-оксо-3,4-дигидропиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-8-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (2R,3R,4S,5S) -4- ((трет-Бутилдиметилсилил) окси) -2- (гидроксиметил) -5- (4-оксо-3,4-дигидропиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-8-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (190 мг) и N-бензоил-5'-O-(бис(4-метоксифенил) (фенил) метил) -3'-O-(трет-бутил (диметил) силил) -2'-O-(2-цианоэтил) (диизопропиламино) фосфино) аденозин (505 мг) трижды подвергли процессу азеотропной перегонки с безводным ацетонитрилом. К остатку прибавили безводный ацетонитрил (5 мл) и пиридин-2,2,2-трифторацетат (164 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 10 мин, к реакционной смеси прибавили ((диметиламино-метил иден) амино) -3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион (96 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси прибавили водный раствор (0,2 мл) тиосульфата натрия (0,2 г), и смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили 80% водный раствор уксусной кислоты (5 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и реакционную смесь дважды подвергли процессу азеотропной перегонки с ацетонитрилом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг). МС: [M+H]⁺ 1063,2.

Н) 8-((5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aR,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил) пиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-4(3H)-он (оптический изомер) (2R,3R,4S,5S) -2-((((((2R,3R,4R,5R) -2-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил) -4-((трет-бутилдиметилсилил) окси) -5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтоксид) фосфоротиоил) окси) метил) -4-((трет-бутилдиметилсилил) окси) -5-(4-оксо-3,4-дигидропиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-8-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (260 мг) дважды подвергли процессу азеотропной перегонки с безводным ацетонитрилом. Остаток один раз подвергли процессу азеотропной

перегонки с безводным пиридином. К раствору остатка в безводном пиридине (5 мл) прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (158 мг), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили воду (0,15 мл) и 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (49,4 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при комнатной температуре, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и затем очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил) с получением фракций, и фракцию с наибольшим временем удерживания концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили 33% этанольный раствор метиламина (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг). МС: [M+H]⁺ 920,2.

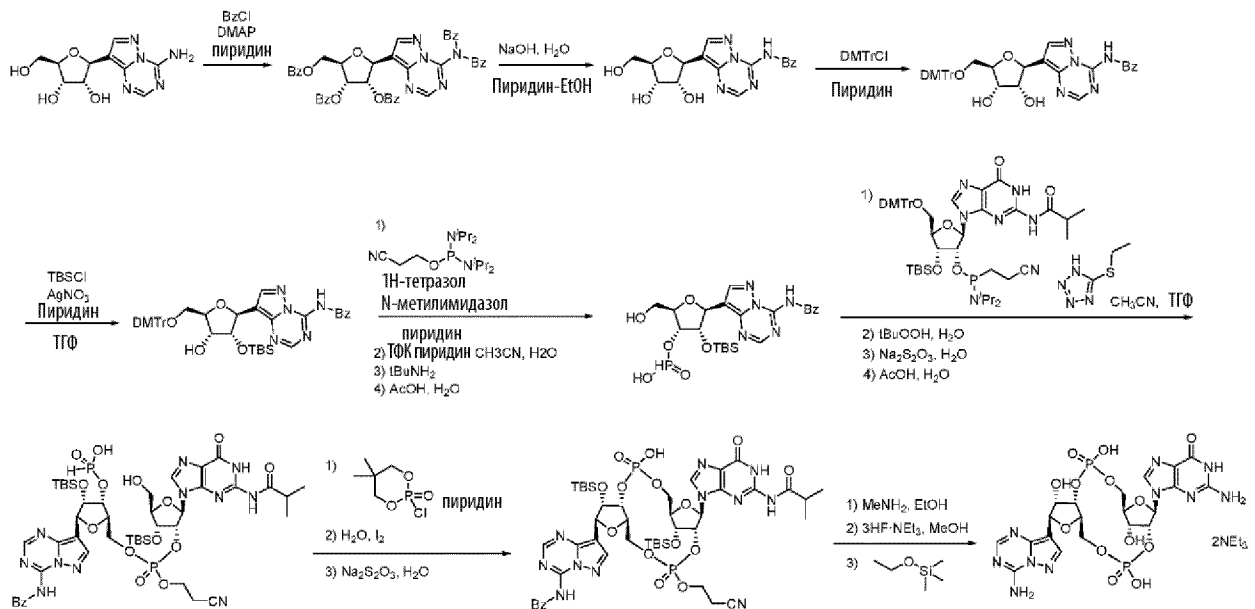
I) 8-((5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aS,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4(3H)-она ди-триэтиламиновая соль (оптический изомер)

К раствору 8-((5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aR,16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4(3H)-он (оптический изомер) (25 мг) в метаноле (2 мл) при комнатной температуре прибавили

тригидрофторид триэтиламина (0,177 мл), и перемешивались при 50°C в течение 2 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили этокситриметилсилан (5 мл), и перемешивались в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле С18 (10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил), и полученный продукт подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (13 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 4,02–4,19 (3H, м), 4,32–4,42 (2H, м), 4,44–4,49 (1H, м), 4,59–4,64 (1H, м), 4,76–4,80 (1H, м), 4,95–5,04 (1H, м), 5,16 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,31 (1H, ддд, $J=9,8, 8,7, 4,2$ Гц), 6,22 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,99 (1H, с), 8,00 (1H, с), 8,14 (1H, с), 8,49 (1H, с).

ПРИМЕР 13

Синтез 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aS,16R)-14-(4-аминопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он ди-триэтиламиновой соли



А) (2S,3S,4R,5R)-2-(4-(N-бензоилбензамидо)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-5-((бензоилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдибензоат

К раствору (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(4-аминопиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-8-ил)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3, 4-диола (2,98 г) и N,N-диметил-4-аминопиридина (1,36 г) в безводном пиридине (50 мл) прибавили бензоилхлорид (12,5 г) при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавили бензоилхлорид (3,13 г) при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси прибавили воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,51 г). МС: $[M+H]^+$ 788,2.

В) N-(8-((2S, 3R, 4S, 5R)-3, 4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-4-ил) бензамид

К раствору (2S, 3S, 4R, 5R)-2-(4-(N-бензоилбензамидо) пиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-8-ил)-5-((бензоилокси) метил) тетрагидрофуран-3, 4-диилдибензоата (6,51 г) в растворителе из смешанных пиридина (50 мл) и этанола (25 мл) прибавили 1М водный раствор гидроксида натрия (49,6 мл) при охлаждении на ледяной бане, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили сильную кислотную катионообменную смолу DOWEX TM 50Wx4 100-200 (40 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Твердое вещество удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили метанол, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (1,82 г). МС: $[M+H]^+$ 372,1.

С) N-(8-((2S, 3R, 4S, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-3, 4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-4-ил) бензамид

К раствору N-(8-((2S, 3R, 4S, 5R)-3, 4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-4-ил) бензамида (1,89 г) в безводном пиридине (30 мл) при охлаждении на ледяной бане прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (517 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (517 мг), и перемешивали смесь в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили 4,4'-диметокситритилхлорид (1035 мг), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при комнатной температуре, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2160 мг). МС: [M-H]⁻ 672,1.

D) N-(8-((2S, 3R, 4R, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил) окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-4-ил) бензамид

К раствору N-(8-((2S, 3R, 4S, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-3, 4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-4-ил) бензамида (2,16 г) в безводном ТГФ (30 мл) прибавили нитрат серебра (I) (708 мг) и безводный пиридин (1,22 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, и прибавили к нему трет-бутилдиметилхлорсилан (628 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили нитрат серебра (I) (163 мг), трет-бутилдиметилхлорсилан (145 мг) и безводный пиридин (507 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона

при комнатной температуре. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили нитрат серебра (I) (436 мг), трет-бутилдиметилхлорсилан (387 мг) и безводный пиридин (761 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при комнатной температуре, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (980 мг). МС: [M-H]⁻ 786,2.

Е) (2R, 3R, 4S, 5S)-5-(4-бензамидопиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-8-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

N-(8-((2S, 3R, 4R, 5R)-5-((Бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) пиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-4-ил) бензамид (980 мг) дважды подвергли процессу азеотропной перегонки с безводным толуолом, и растворили в безводном ДМФА (10 мл). К реакционной смеси прибавили 3-((бис(диизопропиламино) фосфино)окси) пропаннитрил (487 мг), 1H-тетразол (87 мг) и 1-метил-1H-имидазол (51 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 5 ч. К реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при комнатной температуре, и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат, содержащий 0,5% триэтиламин/гексан). К раствору полученной смеси при комнатной температуре в ацетонитриле (10 мл) прибавили воду (0,04 мл) и пиридин-2,2,2-трифторацетат (256 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, к нему прибавили трет-бутиламин (5,38 мл), и перемешивали смесь при комнатной

температуре в течение 45 мин. Растворитель выпарили при пониженном давлении. К остатку прибавили 80% водный раствор уксусной кислоты (5,4 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (530 мг). МС: $[M+N]^+$ 550,2.

Г) (2R, 3R, 4S, 5S)-5-(4-бензамидопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутиламидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат

Смесь (2R, 3R, 4S, 5S)-5-(4-бензамидопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (240 мг) и 5'-O-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метил)-3'-O-(трет-бутил(диметил)силил)-2'-O-(2-цианоэтил)(диизопропиламино)фосфино)-N-изобутирилгуанозин (635 мг) трижды подвергли процессу азеотропной перегонки с безводным ацетонитрилом. К остатку прибавили раствор безводный ацетонитрил (5 мл), безводный ТГФ (2,5 мл) и 5-(этилтио)-2H-тетразол (171 мг) (который был заранее подвергнут процессу азеотропной перегонки с безводным ацетонитрилом) в безводном ацетонитриле (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 ч. К ней прибавили 70% водный раствор трет-бутилгидропероксида (0,179 мл), и при комнатной температуре в течение 20 мин смесь перемешивали. К реакционной смеси прибавили водный раствор (0,12 мл) пентагидрата тиосульфата натрия (0,12 г), и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили 80% водный раствор уксусной кислоты (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток дважды подвергли процессу азеотропной перегонки с ацетонитрилом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с

получением сырого продукта (420 мг), содержащего указанное в заголовке соединение. МС: $[M+H]^+$ 1132,3.

G) N-(8-((5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aR,16R)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтокси)-2-гидрокси-7-(2-((2-метилпропаноил)амино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)бензамид

Сырой продукт (430 мг), содержащий (2R,3R,4S,5S)-5-(4-бензамидопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутиламидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат дважды подвергли процессу азеотропной перегонки с безводным ацетонитрилом. Полученный остаток один раз подвергли процессу азеотропной перегонки с безводным пиридином. К раствору полученного остатка в безводном пиридине (3 мл) прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид (245 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин. К реакционной смеси прибавили воду (0,239 мл) и иод (125 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси прибавили водный раствор (0,4 мл) пентагидрата тиосульфата натрия (245 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К ней прибавили толуол, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением сырого продукта (553 мг), содержащего указанное в заголовке соединение. МС: $[M+H]^+$ 1130,4.

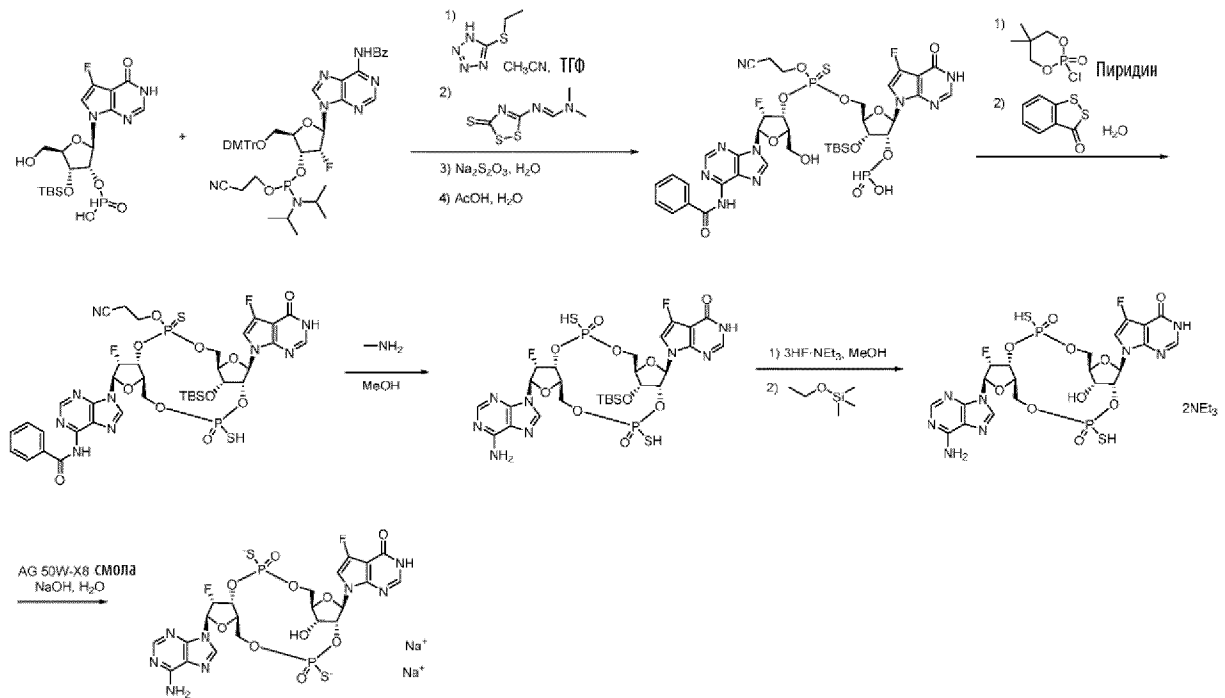
H) 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aS,16R)-14-(4-аминопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он ди-триэтиламинная соль

Смесь N-(8-((5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aR,16R)-15,16-бис((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтокси)-2-гидрокси-7-(2-((2-метилпропаноил)амино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)бензамида (553 мг) и 33% этанольного раствора метиламина (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и затем очищали с помощью ВЭЖХ (ODS, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащая 5 мМ ацетат аммония)) с получением фракции, и полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении. К раствору полученный остаток в метаноле (3 мл) при комнатной температуре прибавили тригидрофторид триэтиламина (0,072 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили тригидрофторид триэтиламина (0,181 мл), и перемешивали смесь в течение ночи при 50°C. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили тригидрофторид триэтиламина (0,181 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 5 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили этокситриметилсилан (1,034 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле C18 (10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламмония/ацетонитрил), и полученный продукт подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (10 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 3,99-4,08 (1H, м), 4,11-4,31 (4H, м), 4,34-4,42 (1H, м), 4,52-4,60 (2H, м), 4,94-5,05 (1H, м), 5,27-5,35 (1H, м), 5,51-5,62 (1H, м), 5,94 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,89 (1H, с), 8,07 (1H, с), 8,08 (1H, с).

ПРИМЕР 14

7-((2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-

1) [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-она динатриевая соль



А) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтоксид) фосфоротиоил) окси) метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил) окси)-2-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7(4Н)-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат 7-(3-О-(трет-Бутил (диметил) силил)-2-О-(гидрокси (оксидо) фосфоранил)-бета-D-рибофуранозил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он (8,89 г) и N-бензоил-5'-О-(бис (4-метоксифенил) (фенил) метил)-3'-О-(2-цианоэтоксид) (диизопропиламино) фосфино)-2'-дезоксид-2'-фтораденозин (18,5 г) трижды подвергли процессу азеотропной перегонки с безводным ацетонитрилом. К остатку прибавили безводный ацетонитрил (40 мл), раствор безводного ТГФ (20 мл) и безводного ацетонитрила (40 мл) 5-(этилсульфанил)-2Н-тетразола (7,49 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере аргона, к реакционной смеси прибавили ((диметиламинометил) иден) амино)-3Н-1, 2, 4-дитиазолин-3-тион (4,33 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси прибавили водный раствор (5 мл), содержащий тиосульфат натрия (5,24 г), и

смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили 80% водный раствор уксусной кислоты (100 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и реакционная смесь подвергли процессу азеотропной перегонки с толуолом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (14,3 г). МС: $[M+H]^+$ 968,3.

В) N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадициклотетрадецин-14-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (оптический изомер)

(2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (1,07 г) трижды подвергли процессу азеотропной перегонки с безводным пиридином. К раствору остатка в безводном пиридине (150 мл) прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (4,66 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере аргона. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (1,46 г) и воду (4,55 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. ЖХ-МС анализ реакционной смеси показал четыре пика с одинаковой массой ($[M+H]^+$ 971,1), указывая на образование четырех диастереомеров. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и затем очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 mM водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил). Фракцию с наибольшим временем удерживания концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (379 мг). МС: $[M+H]^+$ 982,1.

С) 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-15-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (оптический изомер)

40% Метанольный раствор метиламина (10 мл) N-(9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-2-(2-цианоэтоксид)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамида (оптический изомер) (379 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (319 мг). МС: [M+H]⁺ 825,1.

D) 7-((2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль

К раствору 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-15-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (оптический изомер) (319 мг) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре прибавили тригидрофторид триэтиламина (2,52 мл), и перемешивали смесь при 50°С в течение 3 ч, и разбавили метанолом (10 мл). К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили этокситриметилсилан (12 мл), и перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавили метанолом, и смесь концентрировали снова при пониженном давлении. К остатку прибавили буферный раствор ацетата

триэтиламмония и твердое вещество собирали фильтрованием и промывали ацетонитрилом, получая белое твердое вещество. Полученное белое твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ODS, 10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламмония/ацетонитрил). С другой стороны, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) и колоночной хроматографии на силикагеле (ODS, 10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламмония/ацетонитрил). Фракцию, содержащую указанное в заголовке соединение, полученную с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ODS, 10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламмония/ацетонитрил) концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (195 мг). МС: $[M+H]^+$ 711,0.

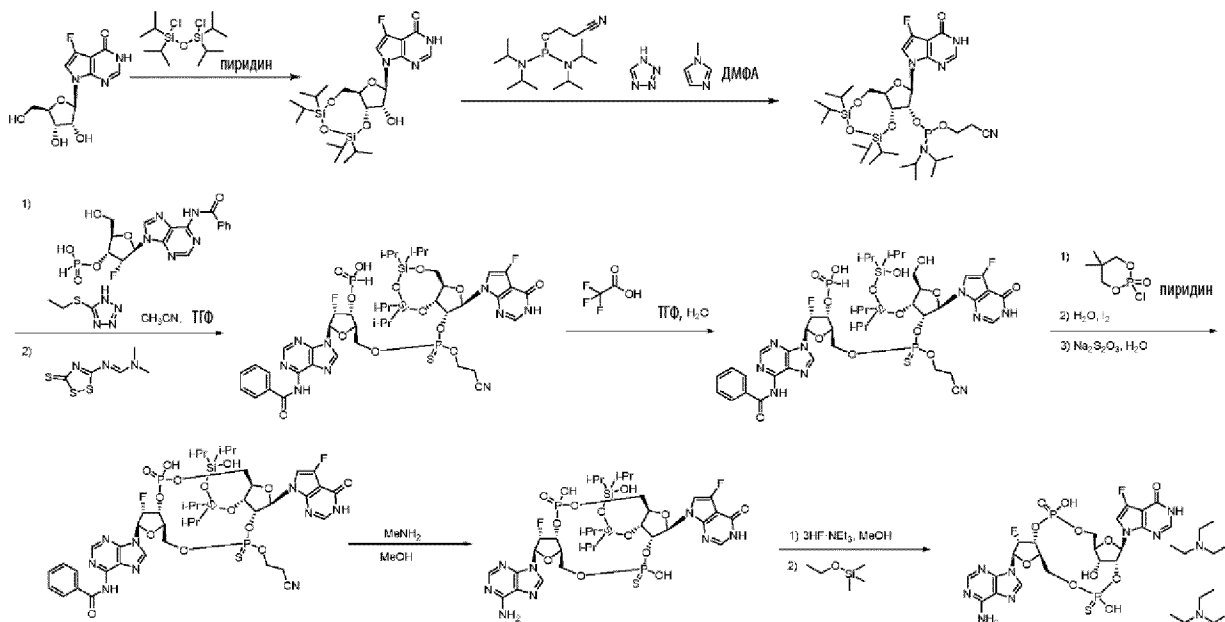
Е) 7-((2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она динатриевая соль

Деионизированную воду (60 мл) пропускали через колонку, приготовленную путем загрузки катионообменной смолы 50W-X8 AG (торговое наименование) (100-200 меш, 3,9 г) в пустую колонку. Затем, через смолу пропустили 1 М водный раствор гидроксида натрия (36 мл) и деионизированную воду (68 мл). Деионизированную воду (15 мл), содержащую 7((2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она ди-триэтиламинная соль (195 мг) после вышеупомянутой предварительной обработки пропускали через смолу, и через смолу пропускали деионизированную воду (19 мл), и полученный водный раствор подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (165 мг). 1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 4,00-4,08 (1H, м),

4,22-4,45 (4H, м), 4,50-4,57 (1H, м), 4,81-4,84 (1H, м), 4,98-5,14 (2H, м), 5,40-5,61 (1H, м), 6,33-6,43 (2H, м), 7,28 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,94 (1H, с), 8,05 (1H, с), 8,21 (1H, с). ^{31}P ЯМР (121 МГц, D_2O) δ 52,1, 55,3.

ПРИМЕР 15

Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер)



А) 5-фтор-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

К раствору 7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она (37,9 г) в пиридине (760 мл) прибавили 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан (44,4 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере аргона. Растворитель выпарили при пониженном давлении, и к остатку прибавили этилацетат и воду. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над

безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток разбавили изопропиловым эфиром (IPE), и перемешивались в течение ночи при комнатной температуре. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (32,3 г). Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (13,3 г). МС: $[M+N]^+$ 528,2.

В) 2-цианоэтил-(6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил диизопропилфосфорамидит

5-Фтор-7-((6aR, 8R, 9R, 9aS)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (20 г) трижды подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и растворили в безводном ДМФА (100 мл). К указанному раствору прибавили 1H-тетразол (2,79 г), 1-метил-1H-имидазол (1,65 мл) и 3-((бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил (24,1 мл), и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона, вылили в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, содержащий 0,5% триэтиламин) с получением указанного в заголовке соединения (20,8 г) в виде смеси двух диастереомеров. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,91-1,19 (40H, м), 2,69-2,82 (2H, м), 3,46-3,73 (2H, м), 3,78-4,12 (5H, м), 4,47-4,61 (2H, м), 6,02-6,12 (1H, м), 7,14-7,23 (1H, м), 7,84-7,91 (1H, м), 12,00-12,40 (1H, уш.).

С) (2R, 3R, 4R, 5R)–5–(6–бензамидо–9Н–пурин–9–ил)–2–(((2–цианоэтокси) ((6aR, 8R, 9R, 9aR)–8–(5–фтор–4–оксо–3Н–пирроло [2, 3–d] пиримидин–7(4Н)–ил)–2, 2, 4, 4–тетраизопропилтетрагидро–6Н–фуоро [3, 2–f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин–9–ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил)–4–фтортетрагидрофуран–3–ил гидрофосфонат

Смесь (2R, 3R, 4R, 5R)–5–(6–бензамидо–9Н–пурин–9–ил)–4–фтор–2–(гидроксиметил) тетрагидрофуран–3–ил гидрофосфоната (3,48 г) и 2–цианоэтил–(6aR, 8R, 9R, 9aR)–8–(5–фтор–4–оксо–3Н–пирроло [2, 3–d] пиримидин–7(4Н)–ил)–2, 2, 4, 4–тетраизопропилтетрагидро–6Н–фуоро [3, 2–f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин–9–ил диизопропилфосфорамидита (7,82 г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и суспендировали в безводном ацетонитриле (25 мл) и безводном ТГФ (15 мл). 5–(Этилсульфанил)–2Н–тетразол (3,11 г), который был предварительно подвергнут азеотропной перегонке с безводным ацетонитрилом, растворили в безводном ацетонитриле (6 мл), раствор прибавили вышеупомянутой суспензии, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. Прибавили к нему ((диметиламинометил иден) амино)–3Н–1, 2, 4–дитиазолин–3–тион (3,27 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Растворитель выпарили при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (6,73 г). МС: [M+H]⁺ 1096,2.

D) (2R, 3R, 4R, 5R)–5–(6–бензамидо–9Н–пурин–9–ил)–2–(((2–цианоэтокси) ((2R, 3R, 4R, 5R)–2–(5–фтор–4–оксо–3Н–пирроло [2, 3–d] пиримидин–7(4Н)–ил)–4–((3–гидрокси–1, 1, 3, 3–тетраизопропилдисилоксанил) окси)–5–(гидроксиметил) тетрагидрофуран–3–ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил)–4–фтортетрагидрофуран–3–ил гидрофосфонат

(2R, 3R, 4R, 5R)–5–(6–Бензамидо–9Н–пурин–9–ил)–2–(((2–цианоэтокси) ((6aR, 8R, 9R, 9aR)–8–(5–фтор–4–оксо–3Н–пирроло [2, 3–d] пиримидин–7(4Н)–ил)–2, 2, 4, 4–тетраизопропилтетрагидро–6Н–фуоро [3, 2–f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин–9–

ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (6,73 г) растворили в смеси растворителей ТГФ (74,8 мл) и воды (16,6 мл), и раствор охладил на ледяной бане. Прибавили к нему трифторуксусную кислоту (16,6 мл) и, и перемешивали смесь 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили водным раствором гидрокарбоната натрия (25,8 г) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (6,43 г). МС: [M+N]⁺ 1114,2.

Е) N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-10-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетра(пропан-2-ил) дисилоксанил) окси)-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9H-пурин-6-ил) бензамид

(2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-(((2-цианоэтокси)((2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло [2,3-d] пиримидин-7(4H)-ил)-4-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил) окси)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (6,43 г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и суспендировали в безводном пиридине (130 мл). Прибавили к нему 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (3,73 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. Прибавили к нему воду (5,17 мл) и иод (1,90 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь погасили тиосульфатом натрия (7,16 г) и воды (3,6 мл), и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом магния, и

растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,60 г). МС: $[M+H]^+$ 1112,2.

Ф) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2-гидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он (оптический изомер)

К N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетра(пропан-2-ил)дисилоксанил)окси)-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9Н-пурин-6-ил) бензамиду (6,42 г) прибавили 40% метанольным раствором метиламина (30 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил), полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (420 мг). МС: $[M+H]^+$ 955,2.

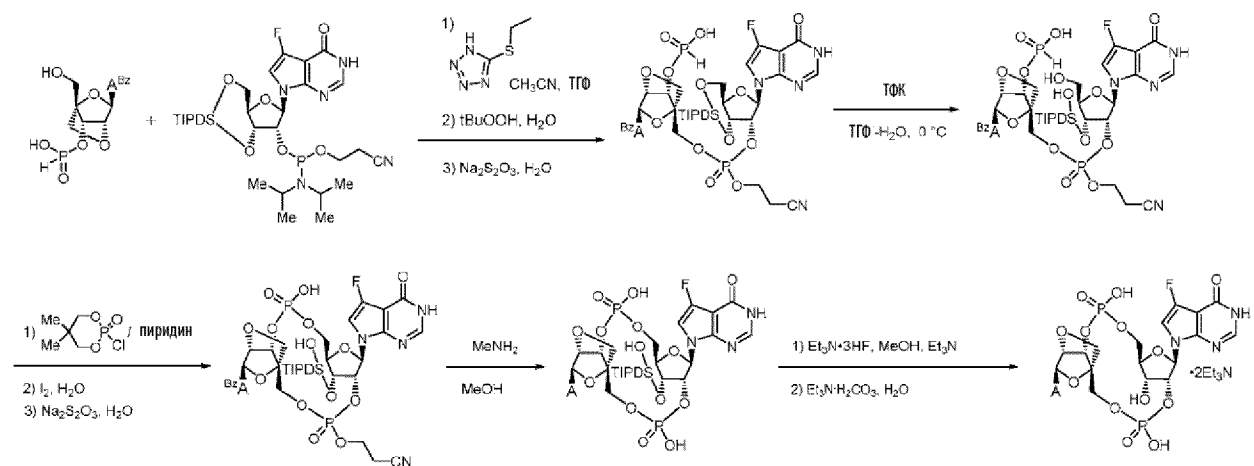
Г) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер)

К 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2-гидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2,10-диоксидо-10-

сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ону (оптический изомер, полученный из tR2) (420 мг) прибавили тригидрофторид триэтиламина (9,68 мл), и перемешивались при 50°C в течение 7,5 ч. К реакционной смеси прибавили этокситриметилсилан (36,3 мл) при комнатной температуре, и перемешивались в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле С18 (10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил), и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (298 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 1,13-1,29 (16H, м), 3,12 (1H, к, J=7,2 Гц), 3,99-4,29 (4H, м), 4,31-4,43 (2H, м), 4,50 (1H, д, J=9,1 Гц), 4,81-5,08 (3H, м), 5,39-5,61 (1H, м), 6,30-6,42 (2H, м), 7,24 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,92 (1H, с), 8,09 (1H, с), 8,19 (1H, с). ³¹P ЯМР (121 МГц, D₂O) δ 52,2, 1,63.

ПРИМЕР 16

Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2,10-диоксидогексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7 (12Н)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер)



А) (1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-1-(((2-цианоэтоксид) ((6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2,3-

d] пиримидин-7(4H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4] триоксасилоцин-9-ил) окси) фосфорил) окси) метил)-2,5-диоксабицикло[2,2,1] гептан-7-ил гидрофосфонат

(1S,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксабицикло[2,2,1] гептан-7-ил-гидрофосфонат (2,00 г) и 2-цианоэтил-(6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d] пиримидин-7(4H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4] триоксасилоцин-9-ил-диизопропилфосфорамидит (4,23 г) подвергали азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом (около 50 мл, трижды), и суспендировали в безводном ТГФ (16 мл). 5-(Этилсульфанил)-2H-тетразол (1,75 г), который был предварительно подвергнут азеотропной перегонке с безводным ацетонитрилом (около 30 мл, трижды), растворили в безводном ацетонитриле (16 мл), раствор прибавили вышеупомянутой суспензии, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в потоке аргона. Прибавили к ней 70% водный раствор трет-бутилгидропероксида (1,86 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь погасили 10% водным раствором тиосульфата натрия (13 мл), и концентрировали при пониженном давлении. Остаток последовательно подвергли азеотропной сушке ацетонитрилом (около 80 мл) и толуолом (около 80 мл), остаток подвергли очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и целевую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,36 г) в виде белого аморфного твердого вещества (смесь двух диастереомеров). MS: [M+H]⁺ 1090,2.

В) (1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(((2-цианоэтоксид) ((2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d] пиримидин-7(4H)-ил)-4-(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил) оксид)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) оксид) фосфорил) оксид) метил)-2,5-диоксабицикло[2,2,1] гептан-7-ил-гидрофосфонат

(1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(((2-цианоэтокси)((6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил)окси)фосфорил)окси)метил)-2,5-диоксабицикло[2,2,1]гептан-7-ил-гидрофосфонат (5,36 г) растворили в смеси растворителей ТГФ (60 мл) и воды (13 мл), и раствор охладил на ледяной бане. К нему прибавили трифторуксусную кислоту (13,18 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь осторожно погасили раствором гидрокарбоната натрия (20,65 г) в воде (250 мл), насыщенным NaCl, и экстрагировали этилацетатом-ТГФ (3:1). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и целевую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,06 г) в виде белого аморфного твердого вещества (смесь двух диастереомеров). МС: [M+H]⁺ 1108,3.

С) N-(9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-10-(2-цианоэтокси)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-18-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетра(пропан-2-ил)дисилоксанил)окси)-2,10-диоксидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14(12H)-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид

(1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(((2-цианоэтокси)((2R, 3R, 4R, 5R)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-4-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфорил)окси)метил)-2,5-диоксабицикло[2,2,1]гептан-7-ил гидрофосфонат (3,06 г) последовательно подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом (около 100 мл) и безводным пиридином (около 100 мл), и растворили в безводном пиридине (75 мл). Прибавили к нему 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (1,78 г), и

перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере потока аргона. Прибавили к нему воду (1,74 мл) и йод (911 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 15 мин. Реакционную смесь погасили 10% водным раствором тиосульфата натрия (7,5 мл), и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили водой (100 мл), и экстрагировали смесь этилацетатом-ТГФ (3:1). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Прибавили к нему толуол (около 100 мл), и смесь концентрировали снова при пониженном давлении. Остаток . Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и целевую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,38 г) в виде белого аморфного твердого вещества (смесь двух диастереомеров). МС: $[M+H]^+$ 1106,3.

D) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10-дигидрокси-18-(3-гидрокси-1,1,3,3-тетра(пропан-2-ил)дисилоксанил)окси)-2,10-диоксидогексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12Н)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-10-(2-Цианоэтоксид)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-18-(3-гидрокси-1,1,3,3-тетра(пропан-2-ил)дисилоксанил)окси)-2,10-диоксидогексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14(12Н)-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид (2,38 г) растворили в 40% метанольном растворе метиламина (40 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении. Прибавили к нему толуол (около 80 мл), и смесь концентрировали снова при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и целевую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения (756 мг) в виде белого твердого вещества. МС: [M+H]⁺ 949,2.

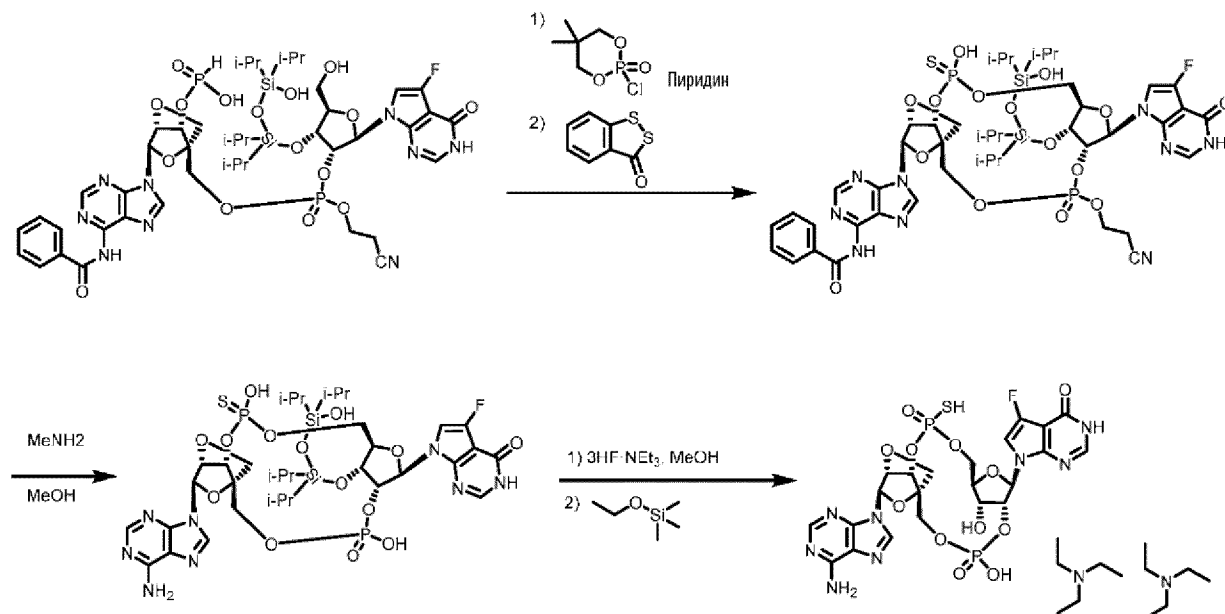
Е) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2,10-диоксидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер)

7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)-2,10-дигидрокси-18-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетра(пропан-2-ил)дисилоксанил)окси)-2,10-диоксидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (756 мг) растворили в метаноле (2 мл) и триэтиламине (0,8 мл), прибавили к нему тригидрофторид триэтиламина (3,90 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставили охлаждаться до комнатной температуры, нейтрализовали 1 М водным раствором гидрокарбоната триэтиламония (110 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли очистке с помощью ODS колоночной хроматографии (ацетонитриле/10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония). Целевую фракцию концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (504 мг) в виде белого твердого вещества.¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 1,20 (18H, т, J=7,4 Гц), 3,12 (12H, к, J=7,2 Гц), 4,02-4,16 (4H, м), 4,23-4,37 (3H, м), 4,55 (1H, д, J=4,5 Гц), 4,82-4,93 (3H, м), 6,12 (1H, с), 6,39 (1H, дд, J=8,3, 1,5 Гц), 7,19 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,96 (1H, с), 8,11 (1H, с), 8,17 (1H, с).³¹P ЯМР (121 МГц, D₂O) δ -1,91, -1,80.

ПРИМЕР 17

Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-10,18-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-

1) [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7 (12Н) -ил) -5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер)



A) N- (9- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) -10- (2-цианоэтоксид) -7- (5-фтор-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -18- ((3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил) оксид) -2, 10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуоро [3, 2-1) [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14 (12Н) -ил) -9Н-пурин-6-ил) бензамид

(1R, 3R, 4R, 7S) -3- (6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил) -1- (((2-цианоэтоксид) ((2R, 3R, 4R, 5R) -2- (5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7 (4Н) -ил) -4- ((3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил) оксид) -5- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) оксид) фосфорил) оксид) метил) -2, 5-диоксабицикло [2, 2, 1] гептан-7-ил гидрофосфонат (3,71 г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и суспендировали в безводном пиридине (70 мл). К нему прибавили 2-хлор-5, 5-диметил-1, 3, 2-диоксафосфинан-2-оксид (2,15 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. К нему прибавили 3Н-бензо [с] [1, 2] дитиол-3-он (674 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. К

реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,78 г). МС: $[M+H]^+$ 1122,2

В) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-10-гидрокси-18-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2,10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он (оптический изомер)

N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-10-(2-Цианоэтоксидо)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-18-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2,10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14(12H)-ил)-9H-пурин-6-ил) бензамид (2,78 г) растворили в 40% метанольном растворе метиламина (50 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг). МС: $[M+H]^+$ 965,3.

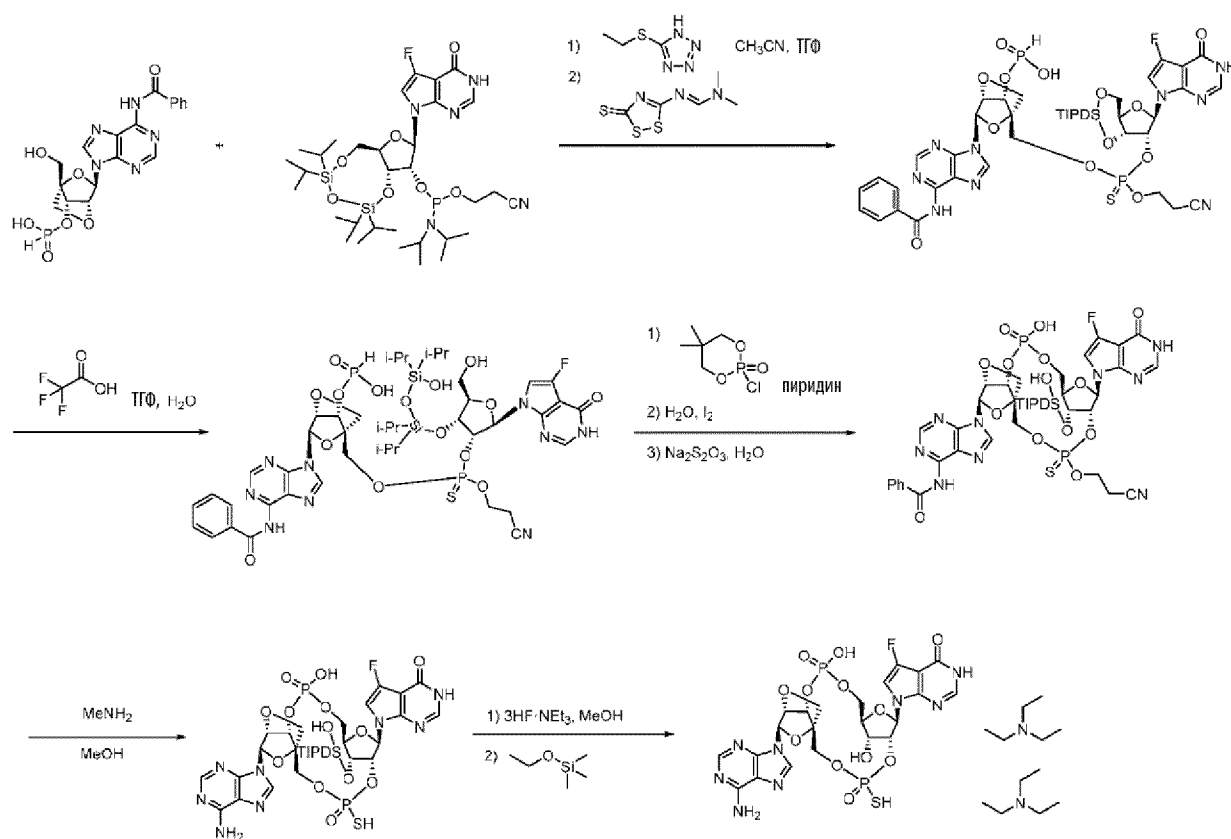
С) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-10,18-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил)-5-

фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-
триэтиламинная соль (оптический изомер)

К 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-10-гидрокси-18-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2,10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12Н)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ону (оптический изомер) (30 мг) прибавили тригидрофторид триэтиламина (0,70 мл) и метанол (1 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 3 ч. К реакционному раствору прибавили этокси(триметил)силан (2,5 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле С18 (10 мм буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил), и полученное твердое вещество подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (25 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 1,19 (18H, т, J=7,4 Гц), 3,11 (12H, к, J=7,2 Гц), 3,99-4,09 (3H, м), 4,09-4,17 (2H, м), 4,22-4,29 (1H, м), 4,34-4,38 (1H, м), 4,50-4,54 (2H, м), 4,90-4,96 (1H, м), 5,06 (1H, с), 6,11 (1H, с), 6,35 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 7,19 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,94 (1H, с), 8,08 (1H, с), 8,16 (1H, с). ³¹P ЯМР (121 МГц, D₂O) δ 55,76, -1,56.

ПРИМЕР 18

Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилгексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12Н)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинной соли (оптический изомер)



A) (1R, 3R, 4R, 7S) -3- (6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил) -1- (((2-цианоэтокс) ((6aR, 8R, 9R, 9aR) -8- (5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7 (4Н) -ил) -2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил) -2, 5-диоксабицикло [2, 2, 1] гептан-7-ил-гидрофосфонат

Смесь (1S, 3R, 4R, 7S) -3- (6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил) -1- (гидроксиметил) -2, 5-диоксабицикло [2, 2, 1] гептан-7-ил гидрофосфонат (3,0 г) и 2-цианоэтил- (6aR, 8R, 9R, 9aR) -8- (5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7 (4Н) -ил) -2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил-диизопропилфосфорамидита (5,86 г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и суспендировали в безводном ТГФ (25 мл). 5-(Этилсульфанил)-2Н-тетразол (2,62 г), который был предварительно подвергнут азеотропной перегонке с безводным ацетонитрилом, растворили в безводном ацетонитриле (25 мл), раствор прибавили вышеупомянутой суспензии, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Прибавили к нему

((диметиламинометил иден) амино) -3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион (2,75 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Растворитель выпарили при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,96 г). МС: $[M+H]^+$ 1106,3.

В) (1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-1-(((2-цианоэтокси)((2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4Н)-ил)-4-(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфоротиоил)окси)метил)-2,5-диоксабицикло[2,2,1]гептан-7-ил-гидрофосфонат

(1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-1-(((2-цианоэтокси)((6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4Н)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил)окси)фосфоротиоил)окси)метил)-2,5-диоксабицикло[2,2,1]гептан-7-ил-гидрофосфонат (4,96 г) растворили в смеси растворителей ТГФ (60 мл) и воды (12 мл), и раствор охладили на ледяной бане. К нему прибавили трифторуксусную кислоту (12,1 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили раствором гидрокарбоната натрия (18,8 г) в воде (100 мл), и экстрагировали этилацетатом-ТГФ (3:1). Органический слой сушили над сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,77 г). МС: $[M+H]^+$ 1124,2.

С) N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-10-(2-цианоэтокси)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-18-(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14Н-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14(12Н)-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид

(1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(((2-цианоэтокси)((2R, 3R, 4R, 5R)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-4-(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфоротиоил)окси)метил)-2, 5-диоксабицикло[2, 2, 1]гептан-7-ил гидрофосфонат (3, 77 г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и суспендировали в безводном пиридине (70 мл). К нему прибавили 2-хлор-5, 5-диметил-1, 3, 2-диоксафосфинан-2-оксид (2, 17 г), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. Прибавили к нему воду (2, 12 мл) и иод (1, 11 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь погасили 10% водным раствором тиосульфата натрия (15 мл), и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток разбавили водой (100 мл), и экстрагировали смесь этилацетатом-ТГФ (3:1). Органический слой сушили над сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2, 21 г). МС: [M+N]⁺ 1122, 2.

D) 7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2-гидрокси-18-(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетра(пропан-2-ил)дисилоксанил)окси)-2, 10-диоксидо-10-сульфанил-гексагидро-14H-15, 12a-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-4-он (оптический изомер)

K N-(9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-10-(2-цианоэтокси)-7-(5-фтор-4-оксо-3, 4-дигидро-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-18-(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15, 12a-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14(12H)-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамиду (2, 38 г) прибавили 40% метанольный раствор метиламина (40 мл), и перемешивали смесь при комнатной

температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил), полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (710 мг). МС: [M+H]⁺ 965,2.

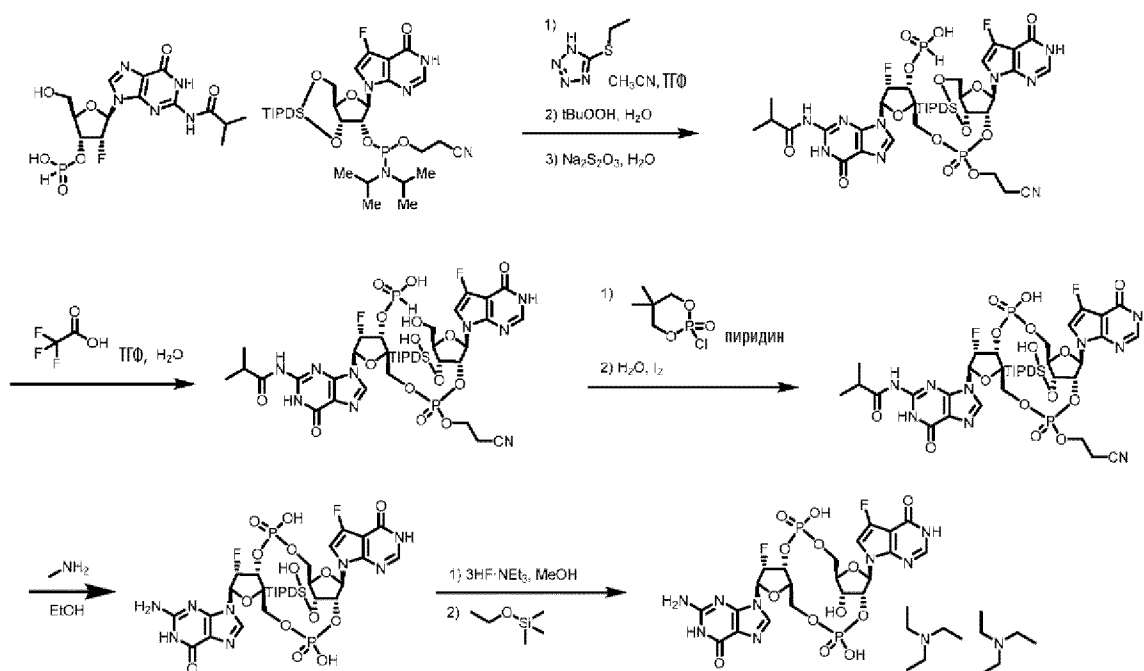
Е) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,18-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер)

К раствору 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2-гидрокси-18-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетра (пропан-2-ил) дисилоксанил) окси)-2,10-диоксидо-10-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-она (оптический изомер, полученный из tR2) (710 мг) в метаноле (20 мл) прибавили тригидрофторид триэтиламина (4,80 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 3 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили этокситриметилсилан (2,29 мл), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле C18 (10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил), и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (530 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 1,22 (18H, т, J=7,2 Гц), 3,14 (12H, к, J=7,6 Гц), 4,03-4,19 (4H, м), 4,25-4,41 (3H, м), 4,65 (1H, д, J=4,5 Гц), 4,84 (1H, д, J=4,5 Гц), 4,91 (1H, с), 4,99 (1H, ддд, J=10,1, 8,2, 4,3 Гц), 6,14 (1H, с), 6,39 (1H,

д, $J=7,9$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,97 (1H, с), 8,11 (1H, с), 8,19 (1H, с). ^{31}P ЯМР (121 МГц, D_2O) δ 52,5, 1,74.

ПРИМЕР 19

Синтез 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофура[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер)



А) ((2R,3R,4R,5R)-2-(((2-цианоэтоксиди(6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фура[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил)окси)фосфорил)оксиметил)-4-фтор-5-(2-изобутиламино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат

2'-Дезокси-2'-фтор-3'-O-(гидрокси(оксидо)фосфоранил)-N-изобутирилгуанозин (680 мг) и 2-цианоэтил-(6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фура[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил-диизопропилфосфорамидит (1535 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом

(трижды), и суспендировали в безводном ТГФ (10,00 мл). К суспензии прибавили смесь 5-(этилсульфанил)-2Н-тетразола (633 мг) (который подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом) и безводного ацетонитрила (10 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 7 ч в атмосфере аргона. К смеси прибавили смесь 2-цианоэтил-(6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7(4Н)-ил)-2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил- диизопропилфосфорамидита (1181 мг, 1,62 ммоль) (который подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом) и безводного ацетонитрила (3 мл), и смесь 5-(этилсульфанил)-2Н-тетразола (633 мг) (который подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом) и безводного ацетонитрила (3 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона. К реакционной смеси прибавили 70% водный раствор трет-бутилгидропероксида (0,674 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. К реакционной смеси прибавили смесь пентагидрата тиосульфата натрия (2817 мг) и воды (4 мл), и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1260 мг). МС: [M+H]⁺ 1062,3.

В) (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(((2-цианоэтокси) ((2R, 3R, 4R, 5R)-2-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7(4Н)-ил)-4-(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил)окси) фосфорил)окси) метил)-4-фтор-5-(2-изобутиламидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил) тетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат

К смеси (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(((2-цианоэтокси) ((6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7(4Н)-ил)-2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил)окси) фосфорил)окси) метил)-4-фтор-5-(2-изобутиламидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил) тетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфоната (1,26 г), ТГФ (16 мл) и воды (4 мл) прибавили трифторуксусную кислоту

(3,18 мл) при 0°C, и перемешивали смесь в течение 4 ч. К смеси прибавили водный раствор гидрокарбоната натрия (4,98 г) и смесь насытили хлоридом натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом/ТГФ, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1000 мг). МС: [M+H]⁺ 1080,3.

С) N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-10-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-14-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)-2-метилпропанамида

(2R,3R,4R,5R)-2-(((2-Цианоэтокси)((2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-4-оксо-3Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7(4Н)-ил)-4-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил)окси) фосфорил)окси) метил)-4-фтор-5-(2-изобутиламидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил) тетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат (1 г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и суспендировали в безводном пиридине (24 мл). Прибавили к нему 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (598 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин в атмосфере аргона. Прибавили к нему воду (0,584 мл) и иод (305 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 25 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг). МС: [M+H]⁺ 1078,2

Д) 2-амино-9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (оптический изомер)

К N-(9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-10-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-16-((3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-6-оксо-6, 9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)-2-метилпропанамиду (800 мг, 0, 74 ммоль) прибавили 33% этанольный раствор метиламина (30 мл), смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (163, 4 мг). МС: [M+H]⁺ 955, 3.

Е) 2-амино-9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)-2, 10, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он ди-триэтиламиновая соль (оптический изомер)

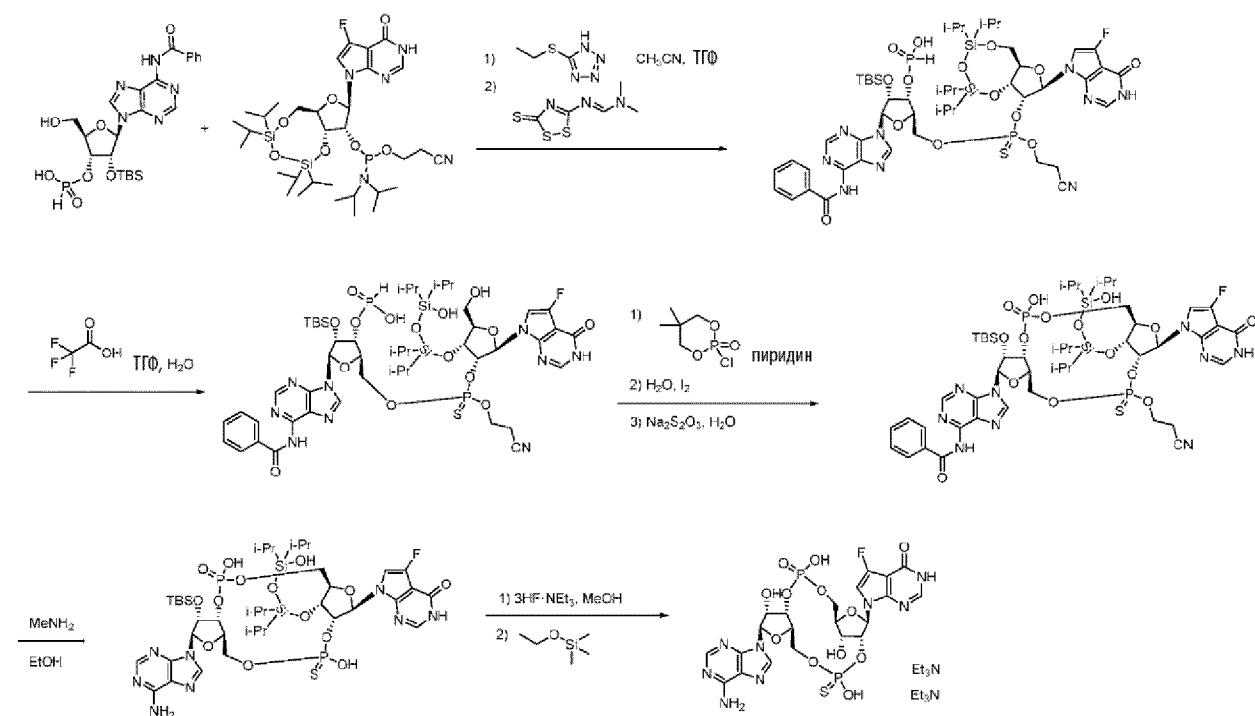
Смесь 2-амино-9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)-2, 10-дигидрокси-16-((3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-она (оптический изомер) (21, 4 мг), тригидрофторид триэтиламина (0, 183 мл) и метанола (0, 07 мл) перемешивали при 50°С в течение 1 ч в атмосфере аргона. К реакционной смеси прибавили этокси(триметил)силан (1, 046 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 1 ч, и растворитель выпарили при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле С18 (10 мм буферный раствор ацетата триэтиламмония/ацетонитрил), и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (4,6 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 1,20 (18H, т, $J=7,3$ Гц), 3,13 (12H, к, $J=7,3$ Гц), 4,07 (2H, д, $J=11,1$ Гц), 4,25 (2H, д, $J=7,6$ Гц), 4,33–4,99 (4H, м), 5,04–5,25 (1H, м), 5,41–5,70 (1H, м), 6,17 (1H, д, $J=19,0$ Гц), 6,38 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,32 (1H, с), 7,79 (1H, уш.с.), 7,95 (1H, с). ^{31}P ЯМР (121 МГц, D_2O) δ -1,61, -1,52.

ПРИМЕР 20

Синтез 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2-оксидо-10-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер)



А) (2R,3R,4R,5R)-5-((6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((2-цианоэтокс) (((6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло [2,3-d] пиримидин-7(4H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро [3,2-f][1,3,5,2,4] триоксасилоцин-9-

ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил) тетрагидрофуран-3-ил-
гидрофосфонат

Смесь (2R, 3R, 4R, 5R) -5- (6-бензамидо-9H-пурин-9-ил) -4- ((трет-
бутилдиметилсилил) окси) -2- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил
гидрофосфоната (3,0 г) и 2-цианоэтил- (6aR, 8R, 9R, 9aR) -8- (5-фтор-
4-оксо-3H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7 (4H) -ил) -2, 2, 4, 4-
тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро [3, 2-
f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил диизопропилфосфорамидита (5,36
г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и
суспендировали в безводном ацетонитриле (25 мл) и безводном ТГФ
(15 мл). 5-(Этилсульфанил)-2H-тетразол (2,13 г), который был
предварительно подвергнут азеотропной перегонке с безводным
ацетонитрилом, растворили в безводном ацетонитриле (15 мл),
раствор прибавили к вышеупомянутой суспензии, и
перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре в
атмосфере аргона. К нему прибавили ((диметиламинометил
иден) амино) -3H-1, 2, 4-дитиазолин-3-тион (2,24 г), и смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного
1 ч. Растворитель выпарили при пониженном давлении, и остаток
очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле
(метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке
соединения (5,15 г). МС: [M+H]⁺ 1208,3.

В) (2R, 3R, 4R, 5R) -5- (6-бензамидо-9H-пурин-9-ил) -4- ((трет-
бутилдиметилсилил) окси) -2- (((2-цианоэтоксид) ((2R, 3R, 4R, 5R) -2-
(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7 (4H) -ил) -4- ((3-
гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил) окси) -5-
(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-
ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил) тетрагидрофуран-3-ил-
гидрофосфонат

(2R, 3R, 4R, 5R) -5- (6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил) -4- ((трет-
бутилдиметилсилил) окси) -2- (((2-цианоэтоксид) ((6aR, 8R, 9R, 9aR) -8-
(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7 (4H) -ил) -2, 2, 4, 4-
тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро [3, 2-
f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-
ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил) тетрагидрофуран-3-ил-
гидрофосфонат (5,15 г) растворили в смеси растворителей ТГФ (48

мл) и воды (10 мл), и раствор охладил на ледяной бане. К нему прибавили трифторуксусную кислоту (11,5 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили раствором гидрокарбоната натрия (12,5 г) в воде (100 мл), и экстрагировали этилацетатом-ТГФ. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над сульфатом натрия, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (5,13 г). МС: $[M+H]^+$ 1226,4.

С) N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтокси)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетра(пропан-2-ил)дисилоксанил)окси)-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид

(2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((2-цианоэтокси)((2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-4-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфоротиоил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат (5,13 г) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, и суспендировали в безводном пиридине (100 мл). К нему прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (2,70 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. К нему прибавили воду (2,64 г) и иод (1,38 г), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь погасили тиосульфатом натрия (5,19 г) и водой (2,64 г), и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,53 г). МС: $[M+H]^+$ 1224,4.

Д) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-(((1,1-диметилэтил)диметилсилил)окси)октагидро-2,10-дигидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраakis(1-метилэтил)дисилоксанил)окси)-2-оксидо-10-сульфанил-5,8-метано-12H-фуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (оптический изомер)

К N-(9-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-10-(2-цианоэтоксид)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетра(пропан-2-ил)дисилоксанил)окси)-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамиду (3,5 г) прибавили 40% метанольный раствор метиламина (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (L-колонка2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил), полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергли лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (210 мг). МС: $[M+H]^+$ 1067,4.

Е) 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2-оксидо-10-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер)

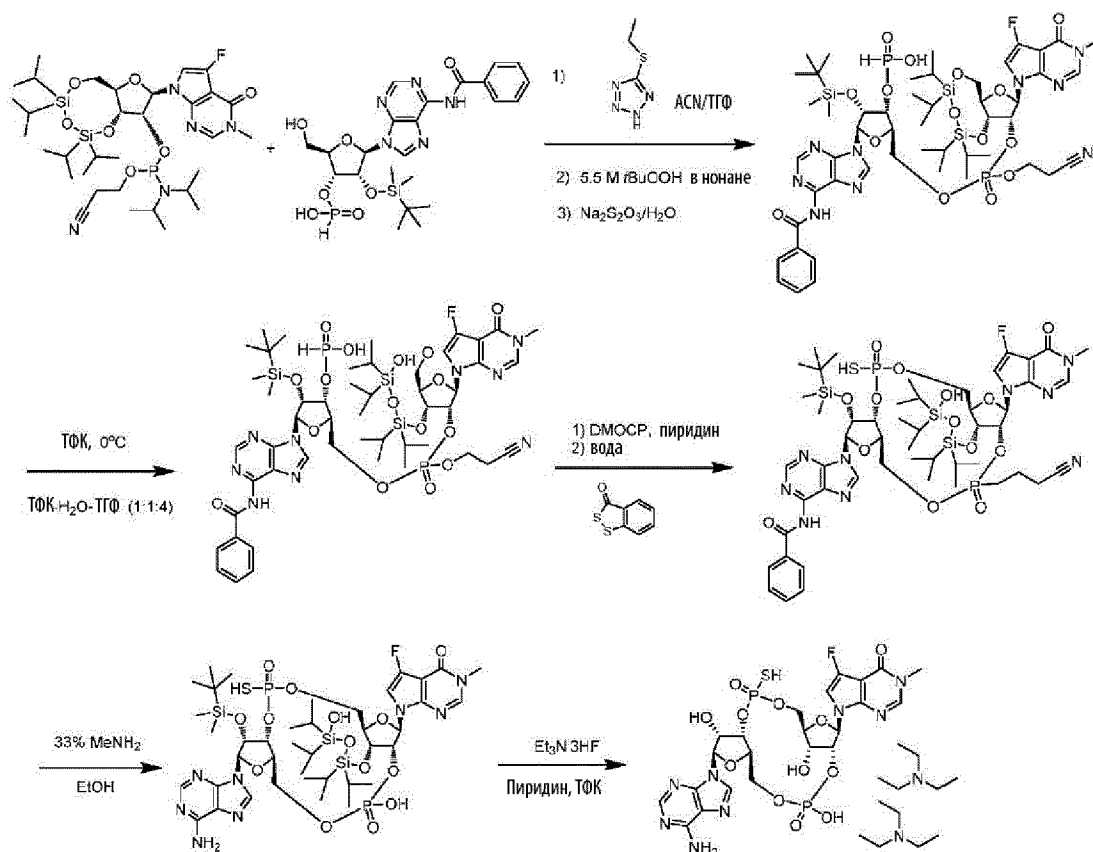
К раствору 7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-(((1,1-диметилэтил)диметилсилил)окси)октагидро-2,10-дигидрокси-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраakis(1-метилэтил)дисилоксанил)окси)-2-

оксидо-10-сульфанил-5,8-метано-12Н-фууро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ону (оптический изомер, полученный из tR2) (210 мг) в метаноле (1,0 мл)-триэтилаmine (0,4 мл) прибавили тригидрофторид триэтиламина (0,962 мл), смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре прибавили этокситриметилсилан (4,59 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле С18 (10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония/ацетонитрил), и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (125 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ1,13-1,28 (18H, м), 3,12 (12H, к, J=7,2 Гц), 4,02-4,11 (1H, м), 4,13-4,25 (2H, м), 4,27-4,40 (2H, м), 4,46 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,73-4,79 (2H, м), 4,80-4,91 (1H, м), 5,02 (1H, тд, J=8,8, 4,2 Гц), 6,08 (1H, д, J=1,7 Гц), 6,35 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,27 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,93 (1H, с), 8,14 (1H, с), 8,18 (1H, с). ³¹P ЯМР (121 МГц, D₂O) δ52,4, 1,21.

ПРИМЕР 23

Синтез 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-10,15,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофууро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер 1 и 2)



А) (2R, 3R, 4R, 5R) -5- [6- (бензоиламино) -9Н-пурин-9-ил] -4- { [трет-бутил (диметил) силил] окси } -2- ({ [(2-цианоэтокс) { [(6aR, 8R, 9R, 9aR) -8- (5-фтор-3-метил-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил] окси } фосфорил] окси } метил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (2R, 3R, 4R, 5R) -5- [6- (бензоиламино) -9Н-пурин-9-ил] -4- { [трет-бутил (диметил) силил] окси } -2- (гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (250 мг) и 2-цианоэтил-(6aR, 8R, 9R, 9aR) -8- (5-фтор-3-метил-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил-диизопропилфосфориамидит (359 мг) (стадия С, Пример 24) подвергали азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и к ним прибавили безводный ацетонитрил (1,1 мл) и безводный тетрагидрофуран (0,7 мл). К смеси прибавили раствор 5-(этилсульфанил)-2Н-тетразола (175 мг) (который подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом) в

безводном ацетонитриле (0,75 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 ч. К ней прибавили трет-бутилгидропероксид (5,5 моль/л) в нонане (0,25 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь охладили на ледяной бане и прибавили раствор тиосульфата натрия (345 мг) в воде (0,275 мл). Смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (318 мг) в виде смеси диастереомеров. МС: $[M+H]^+$ 1206,3

В) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-4-{ [трет-бутил (диметил) силил] окси}-2-({ [(2-цианоэтокси) ((2R, 3R, 4R, 5R)-2-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил) окси] тетрагидрофуран-3-ил} окси) фосфорил] окси) метил) тетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-4-{ [трет-бутил (диметил) силил] окси}-2-({ [(2-цианоэтокси) { [(6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро [3,2-f] [1,3,5,2,4] триоксасилоцин-9-ил] окси} фосфорил] окси) метил) тетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат (315 мг) растворили в смеси тетрагидрофурана (2,8 мл) и воды (0,71 мл) и раствор оставили перемешиваться, и охлаждали на ледяной бане. По каплям прибавили трифторуксусную кислоту (0,71 мл) и смесь оставили перемешиваться при 0-5°C в течение 2 ч 15 мин. К реакционной смеси постепенно прибавили гидрокарбонат натрия (1,14 г) при поддержании хорошего перемешивания с последующим добавлением воды (3 мл) и этилацетата (10 мл). Отделенный водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпарили при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/метиленхлорид) с получением указанного в заголовке соединения (145 мг). МС: $[M+H]^+$ 1224,3

C) N-(9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтоксид)-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил}-9H-пурин-6-ил)бензамид

(2R,3R,4R,5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-({[(2-цианоэтоксид)({(2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфорил]окси}метил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (143 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и прибавили к нему безводный пиридин (2,3 мл). К смеси прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид (75 мг), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 45 мин. К нему прибавили воду (75 мкл) и 3H-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксид (29 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение дополнительных 40 мин. К реакционной смеси прибавили раствор пентагидрата тиосульфата натрия (150 мг) в воде (0,35 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь концентрировали, к ней прибавили толуол, и смесь концентрировали при пониженном давлении (повторили 4X). Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (84 мг) в виде смеси диастереомеров. МС: $[M+H]^+$ 1238,3

D) 7-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он

К N-(9-{(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-10-(2-цианоэтоксид)-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил}-9Н-пурин-6-ил) бензамиду (83 мг) прибавили 33% этанольный раствор метиламина (2,0 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (колонка ISCO RediSepRf Gold NP C18 15,5 г), элюируя от 0 до 70% ACN в 10 mM водн. NH₄OAc с получением двух изолированных индивидуальных изомеров указанных в заголовке соединениях: пик 1 (ранняя фракция, 11 мг) и пик 2 (поздняя фракция, 44,5 мг). МС: [M+H]⁺ 1081,3

Е) 7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-10,15,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер 1)

К 7-{(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-10-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ону (324 мг, пик 2/последняя фракция со стадии D) прибавили пиридин (6,0 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,303 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Анализ ЖХ-МС показал наличие некоторых из монозащищенных промежуточных соединений. Прибавили метанол (2,0 мл) и перемешивали реакционную смесь при 55°C в течение 3 ч. Затем ЖХ-МС показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и

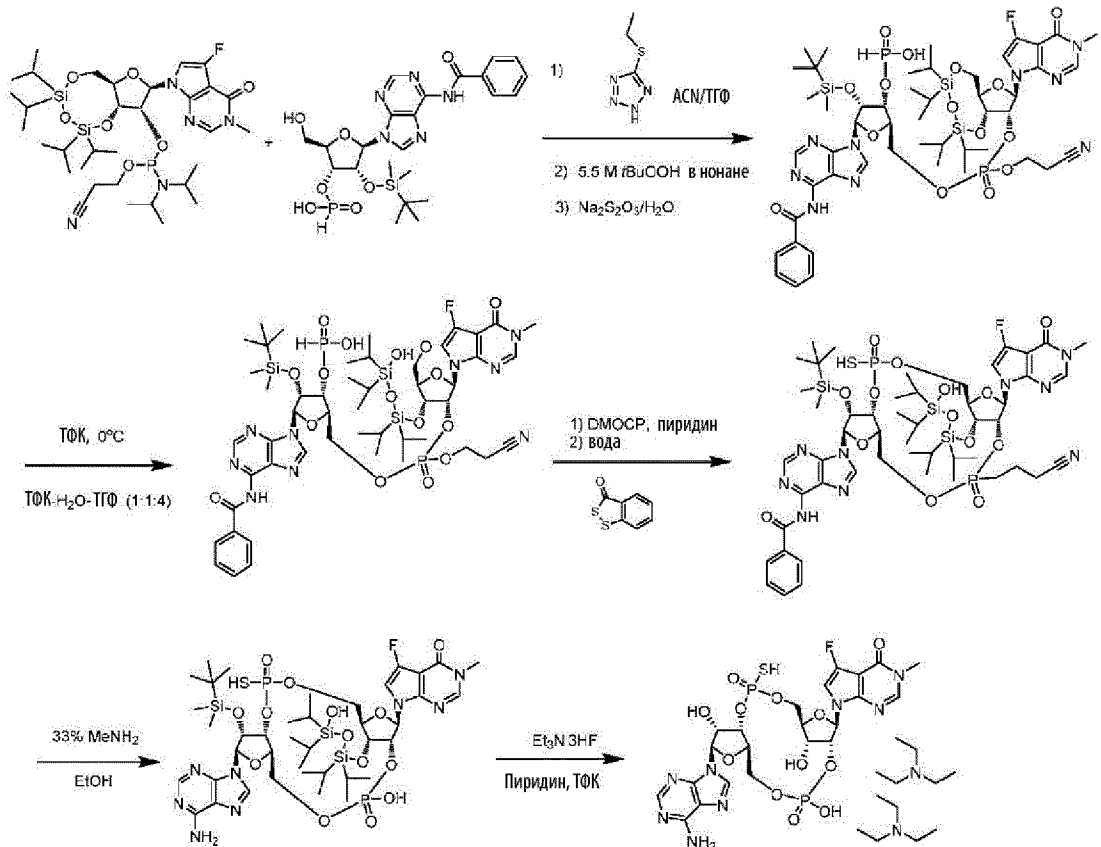
прибавили воду (6,7 мл) и хлорид кальция (700 мг). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (колонка ISCO RediSepRf Gold HP C18Aq), элюируя от 0 до 15% АСН в 10 мМ водн. ацетате триэтиламмония, с получением указанного в заголовке соединения (195 мг). МС: $[M+H]^+$ 707,1 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,27 (18H, т, $J=7,3$ Гц), 3,19 (12H, к, $J=7,3$ Гц), 3,35 (3H, с), 4,06-4,10 (1H, м), 4,18-4,26 (1H, м), 4,32-4,37 (1H, м), 4,39-4,54 (3H, м), 4,63 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 4,80-4,82 (1H, м), 5,03-5,12 (2H, м), 6,15-6,17 (1H, м), 6,35-6,39 (1H, м), 7,33-7,37 (1H, м), 8,13 (1H, с), 8,15 (1H, с), 8,27 (1H, с). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -2,22, 54,80. ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -164,6.

F) 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-10,15,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер 2)

Оптический изомер 2 был получен с использованием той же методики, что и для оптического изомера 1. 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-10-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (24,5 мг, пик 1/первая фракция со стадии D) дает указанное в заголовке соединение (11,8 мг). МС: $[M+H]^+$ 707,1. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.д. 1,25 (18 H, т, $J=7,22$ Гц), 3,17 (к, $J=7,24$ Гц, 12 H), 3,35 (3H, с), 4,12-4,22 (3H, м), 4,40-4,53 (3H, м), 4,62 (1H, м), 4,83-4,90 (1H, м), 4,93-4,98 (1H, м), 5,09-5,15 (1H, м), 6,16 (1H, с), 6,28-6,36 (1H, м), 7,50 (1H, с), 8,12 (1H, с), 8,15 (1H, с), 8,31 (1H, с). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -2,42, 54,11. ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -165,54

ПРИМЕР 24

Синтез 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер 1 и 2)



А) 7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил]-5-фтор-3-метил-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил]-5-фтор-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (300 мг) растворили в N,N-диметилформамиде (3,30 мл) и прибавили карбонат калия (192 мг). Суспензию охладили на ледяной бане. Прибавили иодометан (0,080 мл). Смесь перемешивали с охлаждением в течение 5 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и прибавили воду, нейтрализовали 1M HCl до pH

~6. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (266 мг). МС: [M+N]+300,1.

В) 5-фтор-7-[(6aR, 8R, 9R, 9aS)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-фтор-3-метил-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (985 мг) (предварительно 3 раза подвергнутый азеотропной перегонке с ацетонитрилом и высушенный в вакууме в течение 5 часов) растворили в пиридине (9,75 мл) и N,N-диметилформамиде (4,80 мл). После перемешивания в течение 15 мин по каплям прибавили 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан (1,02 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергли азеотропной перегонке с толуолом. Остаток разделили между EtOAc (120 мл) и водой (50 мл). Отделенный органический слой промывали водой (2 X 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии, используя EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения (1,41 г). МС: [M+N]+542,3.

С) 2-цианоэтил-(6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил-диизопропилфосфорамидит

В 15 мл круглодонной колбе 5-фтор-7-[(6aR, 8R, 9R, 9aS)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (1,41 г) подвергли азеотропной перегонке с сухим ацетонитрилом (3 X 5 мл), растворили в сухом N,N-диметилформамиде (6,17 мл) в атмосфере аргона. Прибавили 1H-тетразол 0,45M в ацетонитриле (7,05 мл), 1-метил-1H-имидазол (123 мкл) и 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетраизопропилфосфородиамидит (1,86 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 часа. Смесь разбавили 70 мл EtOAc, промывали насыщенным NaHCO₃ (X 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, используя EtOAc/гексан (0,5% Et₃N) с получением указанного в заголовке соединения (1,87 г). MS: [M+N]+742,4.

D) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-({[(2-цианоэтокси){[(6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил]окси}фосфорил]окси}метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат

В 100 мл круглодонной колбе 2-цианоэтил-(6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил-диизопропилфосфорамидит (937 мг) и (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат (425 мг) подвергли азеотропной перегонке с сухим CH₃CN (3 X 5 мл), суспендировали в сухом тетрагидрофуране (1,80 мл) и ацетонитриле (2,95 мл) в атмосфере аргона. Прибавили раствор 5-(этилтио)-1H-тетразола (380 мг) (предварительно подвергнутый азеотропной перегонке с ацетонитрилом 3x5 мл) в сухом ацетонитриле (1,80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Прибавили трет-бутилгидропероксид (5,5 моль/л) в нонане (425 мкл). Смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре, затем охладили на ледяной бане. Добавили раствор тиосульфата натрия (500,0 мг) в воде (700 мкл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/ДХМ). Получили указанное в заголовке соединение (1,10 г) в виде смеси двух оптических изомеров. MS: [M+N]+1094,3.

E) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-({[(2-цианоэтокси){(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-

дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -5- (гидроксиметил) -4- [(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил) окси] тетрагидрофуран-3-ил} окси) фосфорил] окси} метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат.

К раствору (2R, 3R, 4R, 5R) -5- [6- (бензоиламино) -9Н-пурин-9-ил] -2- ({ [(2-цианоэтоксид) { [(6aR, 8R, 9R, 9aR) -8- (5-фтор-3-метил-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил] окси} фосфорил] окси} метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфоната (1, 10 г) в тетрагидрофуране (11, 0 мл) и воде (2, 50 мл), охлажденному на ледяной бане, медленно прибавили трифторуксусную кислоту (2, 50 мл). Смесь перемешивали с охлаждением в течение 4 часов. Прибавили гидрокарбонат натрия (3800 мг), с последующим прибавлением 8 мл воды. Смесь перемешивали в течение 5 мин, привели к комнатной температуре и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат выпарили при пониженном давлении с получением сырого продукта. Хроматография на колонке с силикагелем (метанол/ДХМ) дала указанное в заголовке соединение (1, 14 г). МС: [M+N]+1112, 3.

Г) N- (9- { (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -10- (2-цианоэтоксид) -15-фтор-7- (5-фтор-3-метил-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -16- [(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил) окси] -2, 10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-ил} -9Н-пурин-6-ил) бензамид.

В 100 мл круглодонной колбе (2R, 3R, 4R, 5R) -5- [6- (бензоиламино) -9Н-пурин-9-ил] -2- ({ [(2-цианоэтоксид) ({ (2R, 3R, 4R, 5R) -2- (5-фтор-3-метил-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -5- (гидроксиметил) -4- [(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил) окси] тетрагидрофуран-3-

ил}окси) фосфорил]окси}метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (149 мг) подвергли азеотропной перегонке с ацетонитрилом (3 X 4 мл) и сушили в вакууме, растворили в сухом пиридине (2,35 мл) и охладили на ледяной бане. Прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (180 мг) в пиридине (0,120 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Прибавили воду (70,3 мкл), с последующим прибавлением 3Н-1,2-бензодитиол-3-она (56,2 мг). Смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 40 мин. Прибавили тиосульфат натрия (135 мг) в 1 мл воды. Смесь перемешивали в течение 10 мин, концентрировали при пониженном давлении, подвергли азеотропной перегонке с толуолом для удаления пиридин. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси двух оптических изомеров (63,6 мг). МС: [М+Н]+1126,3.

G) 7-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-10-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Смесь двух изомеров N-(9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-10-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил}-9Н-пурин-6-ил)бензамида (60,7 мг) перемешивали в метиламине (33% мас.) в этаноле (3,00 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Летучее вещество выпарили при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (колонок ISCO RediSepRf Gold HP C18), элюируя от 0 до 50% АСN в 10 мМ водном NH₄OAc, с получением двух изолированных индивидуальных изомеров указанных в заголовке соединений: пик 1

(ранняя фракция, 12 мг) и пик 2 (поздняя фракция, 35,6 мг). МС: [M+H]⁺+969,3.

Н) 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер 1)

В 15 мл полипропиленовую коническую пробирку загрузили 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (35,6 мг, пик 2/последняя фракция со стадии G). Прибавили пиридин (273 мкл), с последующим прибавлением тригидрофторида триэтиламина (27,3 мкл) и триэтиламина (414 мкл). Смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи и при 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охладили на ледяной бане и разбавили водой (1,3 мл). Медленно прибавили раствор хлорида кальция (146,0 мг) в воде (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем отфильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (колонка ISCO RediSepRf Gold HP C18Aq), элюируя от 0 до 10% АСН в 10 мМ водн. ацетате триэтиламмония, с получением указанного в заголовке соединения (23,9 мг). МС: [M+H]⁺+709,2.¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,29-8,24 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 6,48 (д, 1H, J=12 Гц), 6,37 (д, 1H, J=16 Гц), 5,80-5,57 (м, 1H), 5,33-5,12 (м, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,50-4,42 (м, 2H), 4,41-4,34 (м, 1H), 4,34-4,24 (м, 2H), 4,08-3,96 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,25-3,11 (м, 12H), 1,39-1,24 (м, 18H).³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ-2,45, 55,32.¹⁹F ЯМР (376,5 МГц, D₂O) δ-164,60, -200,71.

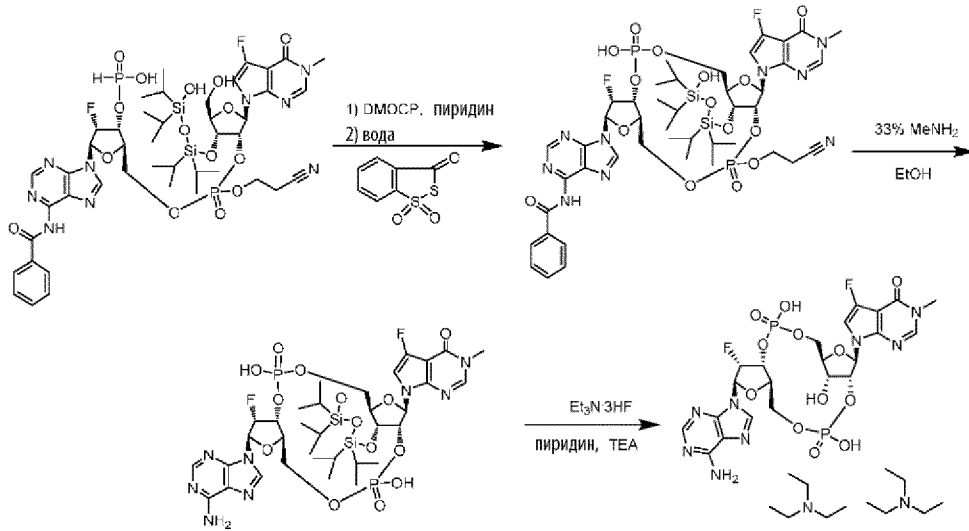
I) 7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер 2)

В 15 мл полипропиленовую коническую пробирку загрузили 7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-10-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (12,0 мг, пик 1/ранняя фракция со стадии G). Прибавили пиридин (92 мкл), с последующим прибавлением тригидрофторида триэтиламина (9,2 мкл) и триэтиламина (140 мкл). Смесь оставили перемешиваться при 50 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охладили на ледяной бане и разбавили водой (1,0 мл). Медленно прибавили раствор хлорида кальция (6,98 мг) в воде (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем отфильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (колонка ISCO RediSepRf Gold NP C18Aq), элюируя от 0 до 10% ACN в 10 mM водн. ацетате триэтиламония, с получением указанного в заголовке соединения (1,94 мг). МС: [M+H]⁺709,3.¹H ЯМР (400 МГц, ОКСИД ДЕЙТЕРИЯ) δ 8,20 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 6,37 (д, 1H, J=16 Гц), 6,27 (д, 1H, J=8 Гц), 5,83 (дд, 1H, J1=52 Гц, J2=4 Гц), 4,98-4,84 (м, 2H), 4,57 (уш.д., J=3,9 Гц, 2H), 4,54-4,48 (м, 2H), 4,46-4,36 (м, 3H), 4,20-4,11 (м, 3H), 3,55-3,47 (м, 3H), 3,20-3,06 (дд, 12H), 1,28-1,12 (т, 18H).³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ-2,52, 53,94.¹⁹F ЯМР (376,5 МГц, D₂O) δ-165,55, -202,45.

ПРИМЕР 25

Синтез 7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли



A) N-(9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-10-(2-цианоэтоксид)-15-фтор-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуран[3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9Н-пурин-6-ил) бензамид

В 100 мл круглодонной колбе (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-({[(2-цианоэтоксид)({(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил)окси] тетрагидрофуран-3-ил}окси) фосфорил]окси}метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат (1,14 г) подвергли азеотропной перегонке с ацетонитрилом (3 X 4 мл), и сушили под вакуумом, растворили в пиридине (18,0 мл), и охладили на ледяной бане. Прибавили 2 порциями 2-хлор-5, 5-диметил-1, 3, 2-диоксафосфоринан-2-оксид (586 мг). Смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 40 мин. Прибавили воду (0,554 мл), с последующим прибавлением 3Н-1, 2-бензодитиол-3-он-1, 1-диоксида (251 мг). Смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в

течение 40 мин. Прибавили раствор тиосульфата натрия (810 мг) в 2 мл воды. Смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергли азеотропной перегонке с толуолом для удаления пиридина. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг). МС: [M+H]⁺1111,3

В) 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

В 25 мл круглодонную колбу прибавили N-(9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-10-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-ил)бензамид (650 мг) и метиламин (33% мас.) в абсолютном этаноле (22,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (колонка ISCO RediSepRf Gold HP C18), элюируя от 0 до 60% ACN в 10 mM водн. NH₄OAc, с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг). МС: [M+H]⁺953,3.

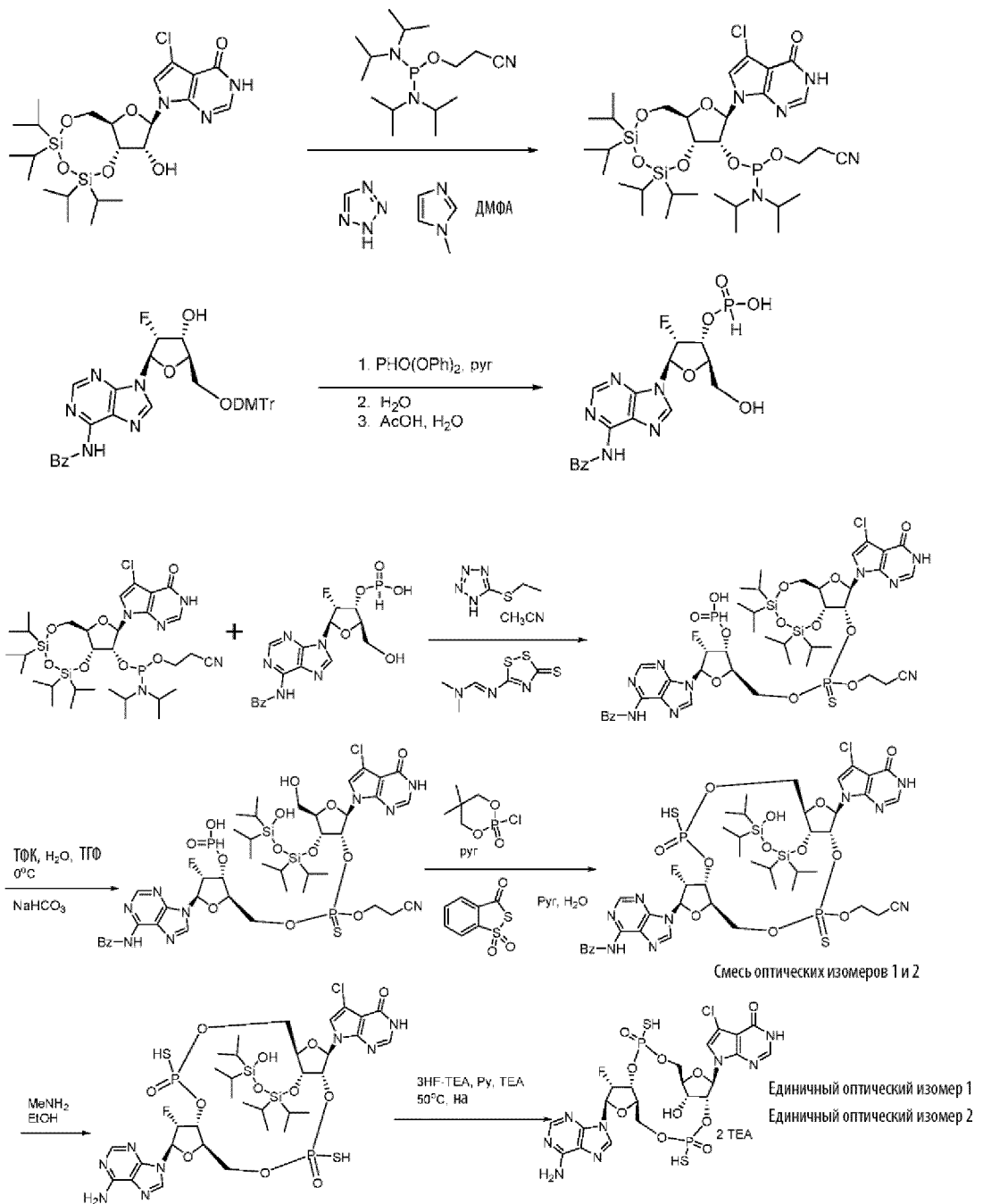
С) 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он-ди-триэтиламинная соль.

В 15 мл полипропиленовую коническую пробирку загрузили 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-

метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он (32,0 мг) и прибавили пиридин (246 мкл). К суспензии прибавили тригидрофторид триэтиламина (24,6 мкл), с последующим прибавлением триэтиламина (372 мкл). Смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охладили на ледяной бане и разбавили водой (1мл). Медленно прибавили раствор хлорида кальция (18,6 мг) в воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем отфильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии (колонка ISCO RediSepRf Gold HP C18Aq), элюируя от 0 до 5% ACN в 10 mM водн. ацетате триэтиламмония, с получением указанного в заголовке соединения (8,3мг). МС: [M+N]+693,2.¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 8,36 (уш., 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,38 (д, 1H, j=2), 6,48 (д, 1H, j=8), 6,37 (д, 1H, J=16 Гц), 5,70 (дд, 1H, J1=52 Гц, J2=4 Гц), 5,20-5,07 (м, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,53 (д, 1H, J=4 Гц), 4,45-4,33 (м, 2H), 4,33-4,19 (м, 3H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,17 (кт, 12H), 1,28 (т, 18H).³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ-1,66, -2,26.¹⁹F ЯМР (376,5 МГц, D₂O) δ-164,5, -201,7.

ПРИМЕР 26

Синтез 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-хлор-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламиновой соли (оптический изомер 1 и оптический изомер 2):



А) (6aR, 8R, 9R, 9aR)–8–(5-хлор-4-оксо-3, 4-дигидро-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)–2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-9-ил-2-цианоэтил диизопропилфосфориамидит

В 100 мл круглодонной колбе 5-хлор-7-[(6aR, 8R, 9R, 9aS)–9-гидрокси-2, 2, 4, 4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро [3, 2-f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин-8-ил]–3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он (1,469 г) (синтезировали таким же образом, как в способе Примера 15 А)), подвергли азеотропной перегонке с толуолом (3 х) и сушили в вакууме. Из круглодонной колбы

откачали воздух и обратно наполнили аргоном (3 х). Безводный N,N-диметилформамид (5,00 мл) прибавили, чтобы растворить исходный материал при обработке ультразвуком в течение минуты, с последующим прибавлением 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетраизопропилфосфородиамидита (2,50 мл), 1-метилимидазола (0,13 мл) и затем 1H-тетразола (0,45M в ацетонитриле, 6,70 мл). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавили EtOAc (200 мл). Прибавили насыщенный раствор NaHCO₃. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный слой в EtOAc промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводный Na₂SO₄, отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого маслянистого продукта. Сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонок ISCO RediSepRf DIOL HP Gold 100 г), элюируя смесью EtOAc:смесь гексанов (от 1:9 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,77 г). MS: [M+H]⁺ 661,3 для гидролизованного фрагмента продукта.

B) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат.

N-{9-[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}бензамид (2,64 г) в атмосфере аргона растворили в безводном пиридине (18,0 мл), охладили на ледяной бане. Дифенилфосфит (1,60 мл) медленно прибавляли в течение 1 мин. Реакционный раствор оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Медленно прибавили вторую порцию дифенилфосфита (0,35 мл) и смесь продолжили перемешивать в течение 30 дополнительных мин. Смесь охладили на ледяной бане. Прибавили воду (2,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергли азеотропной перегонке с толуолом с дополнительным удалением пиридина и воды. Остаток сушили под вакуумным насосом. К остатку прибавили уксусную кислоту (10,0 мл) и воду (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь

концентрировали при пониженном давлении и подвергли азеотропной перегонке с толуолом, затем сушили под вакуумным насосом, получая сырое масло, которое хроматографировали на колонке с силикагелем, используя MeOH/ДХМ (от 0/100 до 50/50), и получали 1,33 г указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. МС: [M+H]⁺ 438,1.

С) (2R, 3R, 4R, 5R)–5–[6–(бензоиламино)–9Н–пурин–9–ил]–2–({[[(6aR, 8R, 9R, 9aR)–8–(5–хлор–4–оксо–3, 4–дигидро–7Н–пирроло [2, 3–d] пиримидин–7–ил)–2, 2, 4, 4–тетраизопропилтетрагидро–6Н–фуоро [3, 2–f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин–9–ил]окси} (2–цианоэтокси) фосфоротиоил]окси}метил)–4–фтортетрагидрофуран–3–ил–гидрофосфонат.

В 250 мл круглодонной колбе смесь (6aR, 8R, 9R, 9aR)–8–(5–хлор–4–оксо–3, 4–дигидро–7Н–пирроло [2, 3–d] пиримидин–7–ил)–2, 2, 4, 4–тетраизопропилтетрагидро–6Н–фуоро [3, 2–f] [1, 3, 5, 2, 4] триоксасилоцин–9–ил–2–цианоэтил диизопропилфосфорамидита (2,23 г) и (2R, 3R, 4R, 5R)–5–[6–(бензоиламино)–9Н–пурин–9–ил]–4–фтор–2–(гидроксиметил) тетрагидрофуран–3–ил–гидрофосфоната (1,17 г) подвергли азеотропной перегонке с сухим ацетонитрилом (25 мл x 3), сушили под вакуумным насосом в течение 1 часа. К смеси прибавили безводный ацетонитрил (20,0 мл) в атмосфере аргона, с последующим прибавлением раствора 5–(этилтио)–1Н–тетразола (1,00 г) (предварительно подвергнутого азеотропной перегонке с сухим ацетонитрилом, 10 мл x 3 и сушили под вакуумным насосом) в безводном ацетонитриле (10,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа 20 мин. Прибавили ((диметиламино–метил иден)амино)–3Н–1, 2, 4–дитиазолин–3–тион (655 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на колонке с силикагелем с использованием MeOH/ДХМ (от 0/100 до 40/60) дала указанное в заголовке соединение (1,78 г) в виде смеси 2 оптических изомеров. МС: [M+H]⁺ 1112,4.

Е) (2R, 3R, 4R, 5R)–5–[6–(бензоиламино)–9Н–пурин–9–ил]–2–({[[(2R, 3R, 4R, 5R)–2–(5–хлор–4–оксо–3, 4–дигидро–7Н–пирроло [2, 3–d] пиримидин–7–ил)–5–(гидроксиметил)–4–[(3–гидрокси–1, 1, 3, 3–

тетраизопропилдисилоксанил) окси] тетрагидрофуран-3-ил} окси) (2-цианоэтокси) фосфоротиоил] окси} метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат.

В круглодонной колбе растворили (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-({[({[(6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(5-хлор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил] окси)} (2-цианоэтокси) фосфоротиоил] окси} метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил-гидрофосфонат (1,73 г) в тетрагидрофуране (16 мл) и воде (4,0 мл). Раствор охладили на ледяной бане. По каплям прибавили трифторуксусную кислоту (4,0 мл). Смесь перемешивали с охлаждением в течение 4 часов. Порциями прибавили гидрокарбонат натрия (7,00 г) при 0°C, с последующим прибавлением воды и EtOAc. Смесь перемешивали в течение 3 мин, затем привели к комнатной температуре. Слои разделили. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 х). Объединенные фазы раствора EtOAc промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумным насосом с получением сырого продукта. Сырой материал очищали на колонке с силикагелем, используя MeOH/ДХМ (от 0/100 до 40/60) с получением указанного в заголовке продукта (1,43 г) в виде смеси 2 оптических изомеров. МС: [M+H]⁺ 1130,3.

Г) N-(9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-7-(5-хлор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-10-(2-цианоэтокси)-15-фтор-16-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил) окси))-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-9H-пурин-6-ил) бензамид (смесь двух главных оптических изомеров).

В круглодонной колбе (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-(бензоиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-({[({[(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(5-хлор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-4-((3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил) окси] тетрагидрофуран-3-ил} окси) (2-цианоэтокси) фосфоротиоил] окси} метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил

гидрофосфонат (1,20 г) подвергли азеотропной перегонке с сухим пиридином (свежеперегнанный)/ацетонитрилом (х 2), затем с сухим ацетонитрилом. Полученное белое твердое вещество сушили под вакуумом. В атмосфере аргона прибавили безводный пиридин (20,0 мл) (из бутылки со свежеперегнанным), с последующим прибавлением 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксида (0,700 г). Прозрачный раствор оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа 10 мин. Прибавили воду (0,70 мл), с последующим прибавлением 3Н-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (0,300 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении, подвергли азеотропной перегонке с толуолом (х 2), сушили под вакуумным насосом с получением сырого остатка. Сырой остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя MeOH/ДХМ (от 0/100 до 20/80). Указанные в заголовке продукты (590 мг) из ранних фракций получили и идентифицировали в виде смеси основных изомеров пиков 2 и 4 из ЖХ-МС; в то время как продукты второй загрузки (389 мг) из поздней фракции представляли собой смесь всех 4 изомеров. МС: [M+H]⁺ 1144,2.

G) 7-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-5-хлор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (единичные оптические изомеры 1 и 2)

В атмосфере N₂ N-(9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(5-хлор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-10-(2-цианоэтокси)-15-фтор-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил}-9H-пурин-6-ил)бензамид (0,584 г, смесь 2 основных изомеров, ранняя фракция из колоночной хроматографии) перемешивали в метиламине (33% мас.) в абсолютном этаноле (15,0 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при

пониженном давлении и сушили под вакуумным насосом, чтобы получить сырое твердое вещество. Две последующие очистки на колонках с силикагелем с использованием MeOH/EtOAc (от 0/100 до 40/60) дали 2 индивидуальных оптических изомера указанных в заголовке соединений: изомер 1 (ранняя фракция/пик 1, 73 мг) и изомер 2 (поздняя фракция/пик 2, 304 мг), и фракция смеси пика 1 и 2 (0,30 г). МС (оптический изомер 1): $[M+H]^+$ 987,2. МС (оптический изомер 2): $[M+H]^+$ 987,2.

H) 7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -15-фтор-16-гидрокси-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -5-хлор-3, 7-дигидро-4H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер 1).

В полипропиленовую пробирку прибавили 7- { (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -15-фтор-16- [(3-гидрокси-1, 1, 3, 3-тетраизопропилдисилоксанил) окси] -2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил} -5-хлор-3, 7-дигидро-4H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он (оптический изомер 1, 69,2 мг, ранняя фракция из колоночной хроматографии), пиридин (0,40 мл), с последующим прибавлением тригидрофторида триэтиламина (0,060 мл), затем триэтиламин (0,90 мл). Реакционную смесь в герметично закрытой полипропиленовой пробирке перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (1,30 мл). Прибавили раствор хлорида кальция (92,5 мг) в воде (1,30 мл). Белую мутную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем фильтровали через Celite® с использованием пластиковой фильтровальной воронки, промывали водой (1 мл x 4). Прозрачный водный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, несколько раз подвергли азеотропной перегонке с толуолом, сушили в вакууме в течение 10 мин с получением сырого остатка. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке C18 (вода-ацетонитрил/10 mM буферный раствор ацетата триэтиламония). Фракцию продукта

концентрировали при пониженном давлении, подвергли азеотропной перегонке с толуолом (x 4), затем с водой без эндотоксина (x 5). Конечный остаток растворили в воде без эндотоксина и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта (оптический изомер 1, 29,0 мг). МС [M+H]⁺ 727,0.¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ=8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,39 (уш.д., J=15,7 Гц, 1H), 6,34 (уш.д., J=8,0 Гц, 1H), 5,60-5,41 (м, 1H), 5,22-5,14 (м, 1H), 5,14-5,02 (м, 1H), 4,55 (уш.д., J=3,8 Гц, 1H), 4,51 (уш.д., J=8,2 Гц, 1H), 4,42 (уш.с., 1H), 4,40 (уш.с., 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 4,06 (уш. дд, J=4,3, 11,5 Гц, 1H), 3,13 (к, J=7,3 Гц, 12H), 1,21 (т, J=7,3 Гц, 18H).³¹P ЯМР (162 МГц, оксид дейтерия) δ 55,29, 54,54.¹⁹F ЯМР (376 МГц, оксид дейтерия) δ -200,90.

I) 7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-хлор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль (оптический изомер 2).

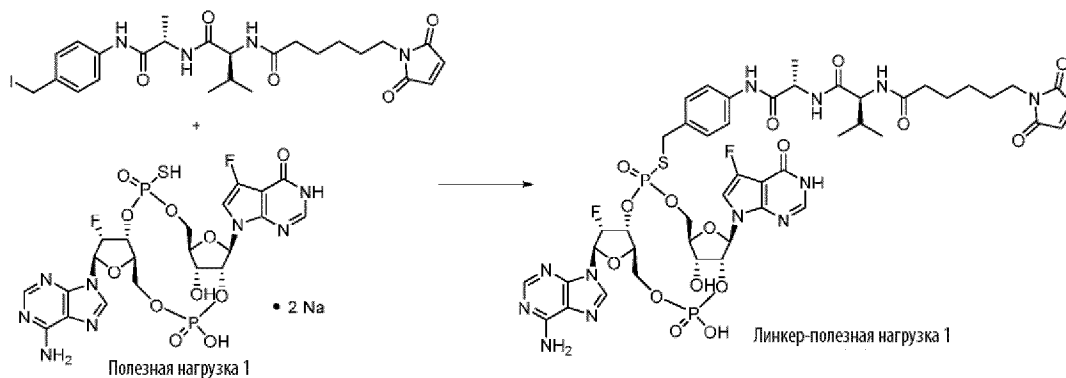
В полипропиленовую пробирку прибавили 7-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-5-хлор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (оптический изомер 2, 186 мг, поздняя фракция из хроматографа). Прибавили пиридин (1,1 мл), с последующим прибавлением тригидрофторида триэтиламина (0,161 мл), затем триэтиламина (2,4 мл). Реакционную смесь в герметично закрытой полипропиленовой пробирке перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (3,50 мл). Прибавили раствор хлорида кальция (250 мг) в воде (3,50 мл). Белую мутную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь отфильтровали через Celite® с использованием пластиковой фильтровальной воронки, промывали водой (3 мл x 4). Прозрачный водный фильтрат концентрировали при пониженном

давлении, множество раз подвергли азеотропной перегонке с толуолом, сушили в вакууме в течение 10 мин с получением сырого остатка. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке C18 (вода-ацетонитрил/10 mM буферный раствор ацетата триэтиламмония). Фракцию продукта концентрировали при пониженном давлении, подвергли азеотропной перегонке с толуолом (x 4), затем с водой без эндотоксина (x 5). Конечный остаток растворяли в воде без эндотоксинов и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта (оптический изомер 2, 109 мг). МС [M+H]⁺ 727,0.

¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 8,10 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,30 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,49-5,27 (м, 1H), 5,07-4,86 (м, 2H), 4,85 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,44 (уш.д., J=9,0 Гц, 1H), 4,33 (уш.д., J=14,7 Гц, 2H), 4,28-4,16 (м, 2H), 3,98 (уш.дд, J=5,0, 11,8 Гц, 1H), 3,04 (к, J=7,4 Гц, 12H), 1,12 (т, J=7,3 Гц, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, оксид дейтерия) δ 55,12, 52,04. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, оксид дейтерия) δ -200,43.

ПРИМЕР 27

Линкер-полезная нагрузка 1



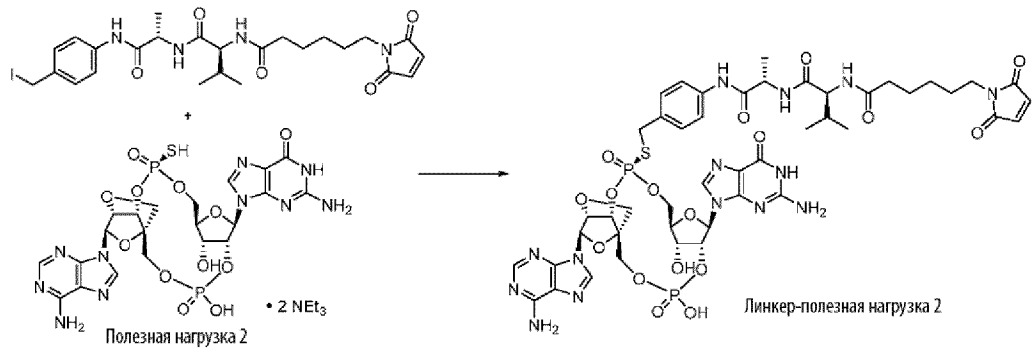
К смеси 6-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[(1S)-1-[[[(1S)-2-[4-(гидроксиметил)анилино]-1-метил-2-оксо-этил]карбамоил]-2-метил-пропил]гексанамида (mc-Val-Ala-PAV-OH, Synchem, Элк Гров Виллидж, Иллинойс, 0,0822 ммоль, 40,0 мг) в безводном ацетонитриле (19,1 ммоль, 1,00 мл, 783 мг) прибавили иодид цезия (0,0986 ммоль, 25,6 мг) и эфират гексафтористого бора (0,0986 ммоль, 0,0125 мл, 14,0 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После 18 ч перемешивания

смесь разбавили ~ 10 мл ДХМ и отфильтровали через слой Celite®. Твердое вещество промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали с получением оранжевого твердого вещества. Сырой продукт (мс-Val-Ala-PAB-I) использовали без дополнительной очистки.

В пробирку загрузили раствор динатрий (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-гидрокси-2-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат-2,10-диоксид (полезная нагрузка 1, также "соединение из Примера 3а", 0,0106 ммоль, 7,80 мг) и 6-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[(1S)-1-[[1S)-2-[4-(иодметил)анилино]-1-метил-2-оксо-этил]карбамоил]-2-метил-пропил]гексанаמיד (мс-Val-Ala-PAB-I, 0,0208 ммоль, 12,4 мг, сырой) в *N,N*-диметилформаиде (5,17 ммоль, 0,400 мл, 378 мг) герметично закрыли и нагревали до 60 °С. Через 2 часа реакцию охладили до комнатной температуры и очистили с помощью хроматографии на колонке C18 (непрерывный градиент от 20-60% СН₃CN/вода с 0,1% муравьиной кислотой), чтобы получить N-[(2S)-1-{{(2S)-1-{{[4-{{(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-ил]сульфанил}метил}фенил]амино}-1-оксопропан-2-ил]амино}-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексанаמיד (5,5 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,23-8,35 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,89-8,02 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,52-7,64 (м, 2H), 7,41 (уш.д., J=8,53 Гц, 2H), 7,22-7,38 (м, 2H), 6,75-6,83 (м, 2H), 6,32-6,43 (м, 2H), 5,71-5,90 (м, 2H), 4,54-4,59 (м, 2H), 4,42-4,51 (м, 2H), 4,07-4,35 (м, 8H), 3,46 (уш.т., J=7,03 Гц, 2H), 2,27 (уш.т., J=7,34 Гц, 2H), 2,03-2,15 (м, 2H), 1,53-1,70 (м, 4H), 1,39-1,47 (м, 3H), 1,23-1,37 (м, 2H), 0,92-1,02 (м, 6H). ЖХ-МС: m/z 1163, 1164 [M+H].

ПРИМЕР 28

Линкер-полезная нагрузка 2



Линкер-полезная нагрузка 2 генерировали в соответствии с методикой в Примере 27, используя 2-амино-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-10,18-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она сескви-триэтиламиновую соль (полезная нагрузка 2) вместо полезной нагрузки 1.

Полезную нагрузку 2 получили в соответствии с методом ниже.

2-амино-9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-10,18-дигидрокси-2,10-оксидо-2-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он сескви-триэтиламиновая соль (оптический изомер)

А) (1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутиламидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)оксиметил)-2,5-диоксибицикло[2,2,1]гептан-7-ил)гидрофосфонат

(1S, 3R, 4R, 7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксибицикло[2,2,1]гептан-7-ил гидрофосфонат (700 мг) и 5'-O-[бис(4-метоксифенил)(фенил)метил]-3'-O-[трет-бутил(диметил)силил]-2'-O-{(2-цианоэтоксифосфанил)-N-(2-метилпропаноил)гуанозин (2280 мг) подвергали азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом, и прибавили к ним безводный ацетонитрил (15 мл) и безводный тетрагидрофуран (5 мл). К смеси прибавили

смесь 5-(этилсульфанил)-2Н-тетразола (611 мг) (который подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом) и безводный ацетонитрил (10 мл), и перемешивали смесь в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Прибавили к нему 70% трет-бутилгидропероксид (643 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси прибавили смесь тиосульфата натрия (5920 мг) и воды (3 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили 80% уксусную кислоту (30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (980 мг). МС: $[M+H]^+$ 1030,2

В) 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-10-оксидо-2-сульфидогексагидро-14Н-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (оптический изомер)

(1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-1-((((((2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутиламидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианозтокси)фосфорил)окси)метил)-2,5-диоксибицикло[2,2,1]гептан-7-ил гидрофосфонат (980 мг) подвергли азеотропной сушке с безводным ацетонитрилом и безводным пиридином, с прибавлением к нему безводного пиридина (50 мл). К смеси при комнатной температуре прибавили 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (615 мг), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. Прибавили к ней воду (600 мкл) и 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (240 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. К реакционной смеси прибавили смесь тиосульфата натрия (1180 мг) и воды (3 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили безводный ацетонитрил (15 мл) и 2-метилпропан-

2-амин (5,0 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), и к полученному остатку прибавили 40% этанольный раствор метиламина (30 мл). Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре, и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученный остаток разделили на два диастереомера (t_{R1} и t_{R2} , время удерживания которых из ЖХ/МС от короткого до более длинного в указанном порядке) ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, 50×150 мм, подвижная фаза: 5 мМ водный раствор ацетата аммония/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, t_{R1}) и указанного в заголовке соединения (322 мг, t_{R2}). МС (t_{R1}): $[M+H]^+$ 817,1. МС (t_{R2}): $[M+H]^+$ 817,1

С) 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-10-оксидо-2-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он сескви-триэтиламинная соль (оптический изомер)

К 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-10-оксидо-2-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-ону (оптический изомер) (38 мг, t_{R1}) прибавили метанол (3,0 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,76 мл). Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, и перемешивали остаток при 55°C в течение 1 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, прибавили к ней этокси(триметил)силан (4,2 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке C18 (ацетонитрил/10 мМ буферный раствор ацетата триэтиламония) с получением указанного в заголовке соединения

(27 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,23 (13H, т, $J=7,3$ Гц), 3,15 (9H, к, $J=7,3$ Гц), 4,04 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 4,08-4,19 (3H, м), 4,28 (1H, д, $J=12,2$ Гц), 4,37-4,52 (2H, м), 4,65 (1H, д, $J=4,2$ Гц), 4,90 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 5,36 (1H, с), 5,55 (1H, тд, $J=8,5, 4,0$ Гц), 5,98 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,16 (1H, с), 7,94 (1H, с), 8,21 (1H, с), 8,25 (1H, с). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -1,45, 53,78.

Синтез 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-10,18-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он сескви-триэтиламиновой соли (оптический изомер; Полезная нагрузка 2)

К 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-10-оксидо-2-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-ону (оптический изомер) (322 мг, tR2) прибавили метанол (3,0 мл) и тригидрофторид триэтиламина (3,2 мл). Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, и перемешивали остаток при 55°C в течение 1 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, прибавили к ней этокси(триметил)силан (14 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке C18 (ацетонитрил/10 mM буферный раствор ацетата триэтиламмония) с получением указанного в заголовке соединения (266 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,23 (14H, т, $J=7,3$ Гц), 3,15 (10H, к, $J=7,3$ Гц), 4,02 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 4,13-4,24 (2H, м), 4,27-4,42 (4H, м), 4,59 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 5,01 (1H, с), 5,11 (1H, д, $J=4,2$ Гц), 5,61-5,73 (1H, м), 5,95 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,15 (1H, с), 7,87 (1H, с), 8,00 (1H, с), 8,25 (1H, с). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -1,93, 55,44.

ПРИМЕР 29

Общая методика конъюгации ADC

Раствор антитела разбавили до желаемой концентрации реакции с помощью соответствующего буфера. pH доводили до 7 добавлением 0,5 М раствора трис, 25 мМ ЭДТА в воде (pH 8,0). Прибавили ТСЕР (2,2 экв., 5 мМ в воде) при перемешивании. После 1 часа инкубации при комнатной температуре прибавили 5 эквивалентов линкер-полезная нагрузка (5 мМ в DMA). После 2 дополнительных часов осторожного перемешивания при комнатной температуре смесь очищали дважды через 3 мл колонки обессоливания spinOUT (G-Bioscience, предварительно уравновешенные буфером, содержащим 10 мМ гистидина, 7,5% сахарозы (мас./об.) и 0,08% полисорбата 20 (мас./об.) при pH 5,2), затем буфер заменяли на PBS Дульбекко и концентрировали до 1 ~ 3 мг/мл (как определено по УФ-поглощению с использованием стандартного коэффициента экстинкции IgG1) с использованием колонки Vivaspin6 (GE Healthcare). Затем образец был охарактеризован для соотношения лекарственное средство-антитело (DAR) с помощью масс-спектрометрии QTOF. Мономерный состав ADC определяли методом эксклюзионной хроматографии (SEC).

Протокол эксклюзионной хроматографии (SEC)

Приготовление образца

Приготовьте чистую воду, добавив воду для ВЭЖХ во флакон для ВЭЖХ. Оголенные контрольные антитела и образцы ADC получены от химиков. Контрольные образцы и образцы разбавляют 1xPBS, если концентрация выше 5 мг/мл, или вводят в чистом виде, если концентрация составляет 5 мг/мл или ниже.

Настройка системы ВЭЖХ

Для анализа использовали систему ВЭЖХ Agilent 1100. Система установлена с помощью промывки системы (5% ацетонитрила в воде ВЭЖХ) в одном канале насоса и подвижной фазы (как описано выше) в другом канале насоса. Используемая колонка представляет собой гель Tosoh Biosep TSK, G3000SWxl; P/N 8541; 250Å; 5 мкм; 7,8 мм x 300 мм. Скорость потока установлена на 1 мл/мин, и каждый прогон является изократическим со 100% подвижной фазой [100 мМ фосфата натрия, 300 мМ хлорида натрия, pH 6,8, 10% ацетонитрила (об./об.)] в течение 20 минут. DAD установлен на 280 нм. Объем инъекции для каждого контроля, образца и чистой воды обычно составляет 10 мкл, но его можно регулировать в зависимости от

УФ-поглощения. Данные анализа: Все пики при 280 нм в пределах соответствующего временного окна (обычно 2-10 минут) интегрированы.

ПРИМЕР 30

Получение ADC1

Синтез проводили в соответствии с общей методикой конъюгации ADC.

Антитело: Антитело 1, анти-GCC антитело (5F9), 100 мкл раствора 60 мг/мл в буфере из 50 мМ гистидина и 100 мМ аргинина при pH 6,0, мишень рецептора гуанилилциклазы C (GCC)

Тяжелая цепь антитела 1:

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVFGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIGEINHRGNTND
NPSLKS RVTVISVDTSKNQFALKLSSVTAADTAVYYCARERGYTYGNFDHWGQGTLLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK (SEQ. ID No. 1)

Легкая цепь антитела 1:

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP
ARFSGSGSGTEFTLTIGSLQSEDFAVYYCQQYKTPRTPFGQGTNVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ. ID No. 2)

Буфер: 50 мМ раствор гистидина и 100 мМ раствор аргинина при pH 6,0, 200 мкл, конечная концентрация 20 мг/мл

Линкер-полезная нагрузка: N-[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[4-
([[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-
15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-
7-ил)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-
метанофура[3,2-
1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-
ил]сульфанил}метил]фенил]амино}-1-оксопропан-2-ил]амино}-3-
метил-1-оксобутан-2-ил]-6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-
ил)гексанамид (Линкер-полезная нагрузка 1)

Продукт ADC:ADC1, выход=1,9 мл при 2,5 мг/мл (79%), DAR 3,5, 99% мономер (т.е., не агрегируется)

ПРИМЕР 31

Получение ADC2

Синтез проводили в соответствии с общей методикой конъюгации ADC.

Антитело: Антитело 2, не нацеливающее на GCS антитело, направленное на закрепленный на мембране белок, сверхэкспрессируемое в некоторых солидных опухолях, включая легкие и молочную железу, 100 мкл при 11,8 мг/мл в 25 мМ ацетате натрия, pH 5,5.

Буфер: PBS Дульбекко, pH 7,4, 200 мкл, конечная концентрация 4 мг/мл

Линкер-полезная нагрузка: N-[(2S)-1-{{[(2S)-1-{{[4-{{[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-ил]сульфанил}метил}фенил]амино}-1-оксопропан-2-ил]амино}-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексанамид (Линкер-полезная нагрузка 1)

Продукт ADC:ADC2, выход=0,6 мл при 1,4 мг/мл (70%), DAR 2,6, 99% мономер

ПРИМЕР 32

Получение ADC3

Синтез проводили в соответствии с общей методикой конъюгации ADC.

Антитело: Антитело 1, 33 мкл при 60 мг/мл в буфере 50 мМ гистидина и 100 мМ аргинина при pH 6,0

Буфер: 50 мМ раствор гистидина и 100 мМ раствор аргинина при pH 6,0, 66 мкл, конечная концентрация раствора антитела 20 мг/мл

Линкер-полезная нагрузка: N-[(2S)-1-{{[(2S)-1-{{[4-{{[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-10,18-дигидрокси-2,10-диоксидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-

5,8-метанофуоро [3,2-
 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2 (12Н) -
 ил] сульфанил} метил) фенил] амино} -1-оксопропан-2-ил] амино} -3-
 метил-1-оксобутан-2-ил] -6- (2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-
 ил) гексанамид (Линкер-полезная нагрузка 2)

Продукт ADC: ADC3, выход=1,9 мл при 1,0 мг/мл (95%), DAR
 4,3, 98% мономер

ПРИМЕР 33

Анализ высвобождения тритосомальной полезной нагрузки -
 измерение высвобождения полезной нагрузки из систем линкер-
 полезная нагрузка или ADC в модели лизосом *in vitro*

Материалы:

Буфер: 47,9 мг/мл одноосновного фосфата калия (Sigma-
 Aldrich, номер продукта P5379); 6,8 мг/мл двухосновного фосфата
 натрия (Sigma-Aldrich, номер продукта S0876), 1,7 мг/мл
 этилендиаминатетрауксусная кислота (Sigma-Aldrich, номер
 продукта ED4SS) в очищенной воде. pH довели до 6,0, используя
 1N HCl или 1N KOH.

Тритосомы печени крысы приобретены у Xenotech

Линкер-полезная нагрузка (10 мМ ДМСО)

ADC (1-40 мкМ в буфере для хранения, используемом для
 производства).

Методика:

Для оценки высвобождения полезной нагрузки из соединений
 линкер-полезная нагрузка готовили рабочий раствор ДМСО 120,95
 мкМ из исходного раствора 10 мМ соединений линкер-полезная
 нагрузка. Затем рабочий раствор ДМСО 120,95 мкМ разбавили до 1
 мкМ в 225 мкл тритосомного буферного раствора, содержащего 22,4%
 тритосом печени крысы.

Для оценки молекул ADC 1,86 мкл раствора ADC разбавили
 223,1 мкл смеси тритосом печени крысы в тритосомном буфере.

Растворы, приготовленные таким образом, инкубировали в
 течение 24 часов при 37 °С. Аликвоты по 40 мкл удаляли через
 0,5, 1, 3, 5 и 24 часа и разбавляли 160 мкл 0,1% раствора
 муравьиной кислоты в метаноле в 96-луночной планшете, который
 хранили в морозильной камере при -80 °С до завершения

эксперимента. После сбора последней временной точки в образцы добавляли свежий 200 мкл 0,1% раствора муравьиной кислоты в метаноле и добавляли 150 нМ карбутамида, который является раствором внутреннего стандарта. Образцы хорошо перемешивали и центрифугировали при 4000 г в течение 10 минут, и 96-луночный планшет представляли для анализа концентрации полезной нагрузки с помощью ЖХ/МС/МС.

Система ЖХ/МС/МС:

5 мкл образцов впрыскивали в ЖХ/МС/МС в колонку Waters Xselect C18 CSH 3,5u 2,1 мм ID x длиной 30 мм. Водный растворитель подвижной фазы содержал 0,1% муравьиной кислоты в воде, а органический растворитель подвижной фазы содержал 0,1% муравьиной кислоты в 5% воды и 95% ацетонитрила. Образцы работали с градиентом 3 минуты при скорости потока 1,5 мл/мин. Первоначально прибор работал в течение 0,5 минут со 100% водным растворителем подвижной фазы, с последующим повышением до 100% органического растворителя в течение следующих 1,5 минут. Система будет удерживать при 100% органическом растворителе в течение еще 0,5 минут, а затем она будет заменена на 100% водно-фазовый растворитель в течение следующих 0,5 минут.

Анализ:

Для мониторинга и расчета высвобождения линкера-полезной нагрузки и полезной нагрузки из ADC была построена кривая зависимости площади пика или концентрации от времени. Данные будут проанализированы с использованием программы Excel-Fit для расчета линейной скорости диапазона и $t_{1/2}$ высвобождения полезной нагрузки из протестированных молекул.

Данные о выпуске тритосомной полезной нагрузки:

Как проиллюстрировано на Фиг. 1, Фиг. 2 и Фиг. 3, при воздействии вышеуказанных протоколов ADC1, ADC2 и ADC3 высвобождают ожидаемые полезные нагрузки.

Протокол анализа фосфо-IRF3

Клетки HEK293, созданные для экспрессии ассоциированных с опухолью мишеней на клеточной поверхности для антитела mAbs 1 (ADC1 и ADC3) и антитела 2 (ADC2), а также неэкспрессирующие клетки-мишени HEK293 (HEK293-Vect), высевали при $1,5 \times 10^5$

клеток/лунку (500 мкл/лунку) в покрытых поли-D-лизином 24-луночных планшетах (Corning) и культивировали в течение ночи. После в течение ночи депривации сыворотки клетки обрабатывали различными концентрациями ADC в течение 6 часов и затем лизировали в буфере RIPA (ThermoFisher Scientific) с ингибиторами протеазы и фосфатазы (ThermoFisher Scientific). Клеточные лизаты подвергали Вестерн-блоттингу для фосфо-IRF3 (CST) и IRF3 (BD Biosciences). Уровень фосфо-IRF3 был нормализован до его общего IRF3.

Результаты анализа фосфо-IRF3

Как проиллюстрировано на Фиг. 4, Фиг. 5 и Фиг. 6, клетки HEK293, которые экспрессируют мишени поверхностного рецептора для ADC1, ADC2 и ADC3, демонстрируют ожидаемое увеличение маркера пути STING фосфо-IRF3 (pIRF3) при обработке с помощью ADC1, ADC2 и ADC3, соответственно. Наоборот, ответ pIRF3 не повышается при обработке ADC в векторных клетках HEK293, которые не экспрессируют соответствующие поверхностные рецепторы-мишени.

ПРИМЕР 34

Фармакологические профили выбранных циклических динуклеотидов

Фармакологические профили выбранных циклических динуклеотидов показаны в Таблице 6.

Пример	Связывание STING (мкМ)	Клетки STING-293T EC ₅₀ (мкМ) Репортер без ДИГИТОНИНА (А)	Клетки STING-293T EC ₅₀ (мкМ) Репортер с ДИГИТОНИНОМ (В)	Клеточная проницаемость Соотношение EC ₅₀ (А) / (В)	Двойные клетки TNF-1 EC ₅₀ (мкМ) Репортер	Стабильность плазмы человека (/ч)
Пример 3а	0,015	2,9	0,13	22,3	5,6	0,58
Пример 5	0,050	3,6	0,19	18,9	Нет данных	<0,01
Пример 14	0,013	0,34	0,13	2,6	2,3	<0,01

cGAMP	0,015	21	0,039	539	18	1,39
-------	-------	----	-------	-----	----	------

Протокол анализа иммунолюминесцентного анализа гена-репортера двойных THP-1

Клетки THP1-Dual™ (InvivoGen № по каталогу thpd-nfis) были получены из клеточной линии моноцитов THP-1 человека путем стабильной интеграции гена люциферазы в иммунолюминесцентном анализе, секретируемого репортерного гена люциферазы, под контролем минимального промотора ISG54 (интерферон-стимулированный ген) в сочетании с пятью интерферонами (ИФН) – стимулированные элементы ответа. В день эксперимента клетки высевали на черный 384-луночный планшет (Corning 356697) при плотности 7500 клеток/25 мкл на лунку в питательной среде (RPMI 1640, 2 mM L-глутамин, 25 mM HEPES, 10% инактивированная нагреванием эмбриональная бычья сыворотка, 100 мкг/мл Normocin™, 100 ед./мл-100 мкг/мл Pen-Strep, 10 мкг/мл бластицидина и 100 мкг/мл зеоцина). Клеточные планшеты дозировали 62,5 нл исследуемых соединений и затем инкубировали при 37 °C в течение 20 часов. В конце инкубации прибавили 15 мкл/лунку QUANTI-Luc™ (InvivoGen № по каталогу rep-qlc1) и люминесценцию сразу измеряли с использованием LeadSeeker.

Протокол вестерн-блоттинга активации нижестоящего сигнального пути (TBK1 и IRF3)

1,5×10⁶ двойных клеток THP-1 (каталог Invivogen № по каталогу thpd-nfis) обрабатывали ДМСО или указанными концентрациями Ex14 в течение 3 часов. После стимуляции клетки собирали на льду, центрифугировали при 800 RCF в течение 5 минут и один раз промывали в ледяном PBS.

Клеточные осадки лизировали в 1% буфере для лизиса цельных клеток Triton X-100 (10% глицерин, 20 mM Трис-HCl pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 мкМ ЭДТК и 1 мкМ DTT), содержащем коктейли ингибитора протеазы и фосфатазы (Sigma № по каталогу P8340 и CalBiochem № по каталогу 524629, соответственно). Клеточные лизаты очищали от нерастворимого дебриса центрифугированием при 16000 RCF в течение 10 минут. Концентрацию белка в лизатах определяли методом Брэдфорда с использованием стандартов BSA.

Лизаты денатурировали в буфере для образцов NuPAGE™ LDS (4X, № по каталогу NP0008), содержащем DTT в качестве восстановителя. Денатурированные лизаты разделяли на 4–12% Бис-Трис-гелях NuPAGE™ в буфере MES/SDS и переносили на мембраны PVDF методом полусухого блоттинга. Мембраны исследовали в течение ночи при температуре 4°C для фосфо-TBK1 S172, фосфо-IRF3 S396 и GAPDH с использованием антител от Cell Signaling Technology (№ по каталогу 5483, № по каталогу 4947 и № по каталогу 5174, соответственно).

После первичного зонда в течение ночи мембраны тщательно промывали, затем подвергали тестированию вторичным антителом (козий анти-кроличий IgG Alexa Fluor® 680, Life Technologies № по каталогу A21109) в блокирующем буфере Odyssey® (№ по каталогу 927-400000) при комнатной температуре. После интенсивной промывки мембраны были разработаны с использованием LI-COR ODYSSEY CLx.

Относительные интенсивности полос фосфо-TBK1 и фосфо-IRF3 были количественно определены и нормированы на уровни GAPDH. GAPDH-нормализованные значения фосфо-TBK1 и фосфо-IRF3 были представлены в виде кратности интенсивности по сравнению с нестимулированным (ДМСО) контролем. См Фиг. 7.

Протокол анализа стабильности плазмы человека

Соединение инкубировали в гепаринизированной плазме человека при 37 °C в течение 0, 1, 2, 4, 8 и 24 часов, и изменение концентрации соединения измеряли методом ЖХ/МС/МС. Константа скорости элиминации ($= k(\text{/ч})$) рассчитывали на основе подогнанной кривой, предполагая экспоненциальное уменьшение концентрации следующим образом; концентрация при времени $x = \text{начальная концентрация} * \exp(-k * x)$.

Тестирование модели сингенной опухоли

Пример 14 и Пример 3а были протестированы на моделях сингенной опухоли на мышах. Когда Пример 14 и Пример 3а вводили внутривенно (каждые 3 дня, 3 раза), наблюдали противоопухолевые эффекты. См. Фиг. 8 и Фиг. 9, где проиллюстрированы противоопухолевый эффект карциномы толстой кишки модели сингенных мышей СТ-26, а на Фиг. 10 и Фиг. 11 -

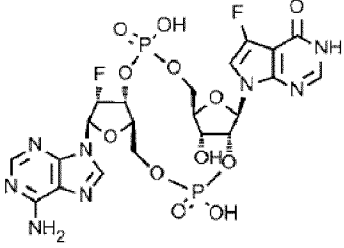
противоопухолевый эффект карциномы толстой кишки модели сингенных мышей В16F10.

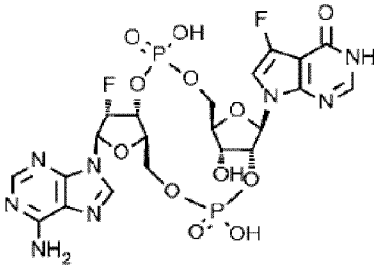
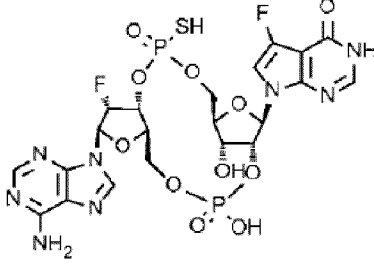
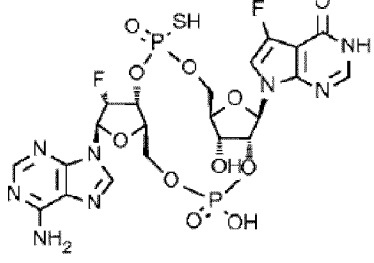
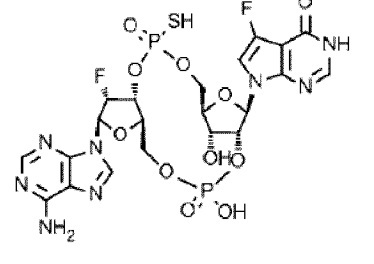
Протокол для оценки противоопухолевого эффекта

8×104 В16F10 и 2×105 СТ-26 опухолевые клетки мыши были подкожно имплантированы в боку самки С57BL/6 (В16F10) и Balb/С (СТ-26) мыши (n=7 на группу). Несущую среду (1хPBS), соединение Примера 3а (30 мг/кг) или Примера 14 (1,0 мг/кг) вводили внутривенно (конечный объем 100 мкл) мышам с опухолью, как только объем опухоли достиг 100 мм³ (день 0). Несущую среду, Примера 3а или Примера 14 давали каждые 3 дня, в общей сложности 3 дозы (q3dx3). Измерения опухоли и массы тела проводили три раза в неделю с использованием штангенциркуля и шкалы mettler, соответственно. Объемы опухолей определяли путем умножения квадрата ширины ('W'), измеренного вдоль короткой оси опухоли, на половину длины ('L'), измеренной вдоль короткой оси опухоли ($V=W^2 \times 0,5L$)

Соединения примеров приведены в следующих таблицах. МС в таблицах означает фактическое измеренное значение. Соединение Примера 9 было синтезировано таким же образом, что и в методике из Примера 5.

Таблица 1-1

При мер №	Название по IUPAC	Структура	Доба вка	МС
1	7-((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он		2Et3 N	677 ,1

1a	<p>7- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2, 10, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он</p>		2Na	678,9
2	<p>7- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-10, 16-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он</p>		2Et3N	695,0
3	<p>7- ((2R, 5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-10, 16-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он</p>		1,7Et3N	693,1
3a	<p>7- ((2R, 5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-10, 16-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он</p>		2Na	695,0

4	7- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15 aS, 16R) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил) -5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он		2Et3 N	677 ,1
5	7- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15 aS, 16R) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15, 16-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил) -5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он		2Et3 N	707 ,1

Таблица 1-2

При мер №	Название по IUPAC	Структура	Доб авк а	МС
6	7- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15 aS, 16R) -7-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15, 16-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил) -5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он (оптический изомер)		2Et 3N	70 7, 1
7	7- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15 aS, 16R) -7-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15, 16-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил) -5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-		2Et 3N	70 9, 0

	d] пиримидин-4-он (оптический изомер)			
8	2-амино-9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2, 3-d] пиримидин-7-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он		2Et 3N	69 2, 2
9	9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2, 3-d] пиримидин-7-ил)-15, 16-дигидрокси-2, 10-диоксид-2, 10-дисульфанилооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он		2Et 3N	70 7, 1
10	1-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил)-1, 5-дигидро-4Н-имидазо[4, 5-с] пиридин-4-он			65 9, 1

Таблица 1-3

При мер №	Название по IUPAC	Структура	Доба вка	МС
11	2-амино-9-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-1Н-имидазо[4, 5-с] пиридин-1-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пента		2Et3 N	67 4, 2

	оксадифосфациклотетрадец ин-7-ил)-1,9-дигидро-6Н- пурин-6-он			
12	8- ((5R,7R,8R,12aR,14S,15S, 15aS,16R)-7-(6-амино-9Н- пурин-9-ил)-15,16- дигидрокси-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро- 12Н-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10]пента оксадифосфациклотетрадец ин-14-ил) пиразоло[1,5- а][1,3,5]триазин-4(3Н)- он		2Et3 N	69 2, 2
13	2-амино-9- ((5R,7R,8R,12aR,14S,15S, 15aS,16R)-14-(4- аминопиразоло[1,5- а][1,3,5]триазин-8-ил)- 2,10,15,16- тетрагидрокси-2,10- диоксидооктагидро-12Н- 5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10]пента оксадифосфациклотетрадец ин-7-ил)-1,9-дигидро-6Н- пурин-6-он		2Et3 N	67 5, 1
14	7- ((2R,5R,7R,8R,10R,12aR,1 4R,15R,15aR,16R)-14-(6- амино-9Н-пурин-9-ил)-15- фтор-16-гидрокси-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро- 12Н-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10]пента оксадифосфациклотетрадец ин-7-ил)-5-фтор-3,7- дигидро-4Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-он		2Na	71 1, 0
15	7- ((5R,7R,8R,12aR,14R,15R, 15aR,16R)-14-(6-амино- 9Н-пурин-9-ил)-15-фтор- 2,16-дигидрокси-2,10- диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н- 5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10]пента оксадифосфациклотетрадец ин-7-ил)-5-фтор-3,7-		2Et3 N	69 5, 0

	дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он			
--	--	--	--	--

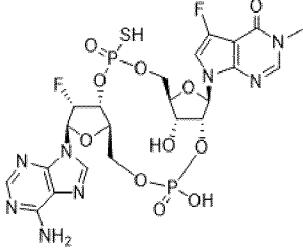
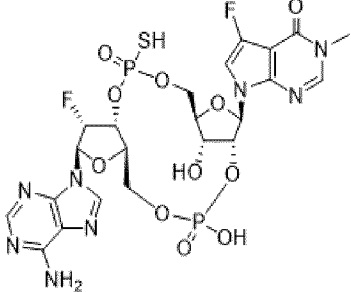
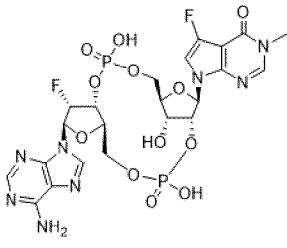
Таблица 1-4

16	7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2, 10, 18-тригидрокси-2, 10-диоксидогексагидро-14Н-15, 12а-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7 (12Н)-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он		2Et 3N	68 7, 0
17	7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-10, 18-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2-сульфанилгексагидро-14Н-15, 12а-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7 (12Н)-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он		2Et 3N	70 2, 9
18	7-((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2, 18-дигидрокси-2, 10-диоксидо-10-сульфанилгексагидро-14Н-15, 12а-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7 (12Н)-ил)-5-фтор-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он		2Et 3N	70 2, 9

19	2-амино-9- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15 aR, 16R) -15-фтор-7- (5-фтор- 4-оксо-3, 4-дигидро-7Н- пирроло [2, 3-d] пиримидин-7- ил) -2, 10, 16-тригидрокси- 2, 10-диоксидооктагидро- 12Н-5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаок- садифосфациклотетрадецин- 14-ил) -1, 9-дигидро-6Н- пурин-6-он		2Et 3N	69 2, 9
20	7- ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15 aS, 16R) -14- (6-амино-9Н- пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16- тетрагидрокси-2-оксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н- 5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаок- садифосфациклотетрадецин- 7-ил) -5-фтор-3, 7-дигидро- 4Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-он		2Et 3N	69 3, 3

Таблица 1-5

Пример №	Название по IUPAC	Структура	Доба вка	МС
23 (оптич еский изомер 1)	7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15 R, 15aS, 16R) -14- (6- амино-9Н-пурин-9-ил) - 10, 15, 16-тригидрокси- 2, 10-диоксидо-2- сульфанилоктагидро- 12Н-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пен- таоксадифосфациклотетр- адецин-7-ил] -5-фтор-3- метил-3, 7-дигидро-4Н- пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-он ди- триэтиламинная соль		2 Et ₃ N	707, 1
23 (оптич еский изомер 2)	7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15 R, 15aS, 16R) -14- (6- амино-9Н-пурин-9-ил) - 10, 15, 16-тригидрокси- 2, 10-диоксидо-2- сульфанилоктагидро- 12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-		2 Et ₃ N	707, 1

	1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он дитриэтиламинная соль			
24 (оптический изомер 1)	7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-10, 16-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он дитриэтиламинная соль		2 Et ₃ N	709, 2
24 (оптический изомер 2)	7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-10, 16-дигидрокси-2, 10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он дитриэтиламинная соль		2 Et ₃ N	709, 3
25	7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2, 10, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-5-фтор-3-метил-3, 7-дигидро-4Н-		2 Et ₃ N	693, 2

	пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль			
26 (оптический изомер 1)	7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-хлор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль		2 Et ₃ N	727, 0
26 (оптический изомер 2)	7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-5-хлор-3,7-дигидро-4H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-он ди-триэтиламинная соль		2 Et ₃ N	727, 0

ПРИМЕР 35

Тест связывания STING

Исследуемое соединение (2 мкл), стрептавидин-тербий (4 мкл, Cisbio), меченный флуоресцеином 2',3'-цГАМФ (с[G(2',5')p-2'-Fluo-АНС-А(3',5')p]) (Biolog, Германия) и биотинилированный белок STING (2 мкл, дикого типа, WT) смешивали с использованием буфера для анализа (фосфатно-солевой буфер Дульбекко (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), содержащего 0,01% бычьего сывороточного альбумина, не содержащего жирных кислот (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)), и смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение 3 ч (Конечная концентрация: Стрептавидин-тербий; разбавили до 1/1000, FITC-цГАМФ; 1 мкМ,

биотинилированный белок STING; 100 нМ). Время разрешенный флуоресцентный индуктивно-резонансный перенос энергии (TR-FRET) измеряли при длине волны 520 нм и 486 нм с помощью EnVision (PerkinElmer, Waltham, Массачусетс, США). Степень ингибирования связывания белка STING дикого типа и 2',3'-цГМФ исследуемого соединения рассчитывали с использованием отношения количества при 520 нм, деленного на число при 486 нм. Результаты проиллюстрированы в Таблицах 2 и 2А.

Вышеупомянутый биотинилированный белок STING (дикого типа (WT)) получали следующим способом.

Способ получения биотинилированного белка STING дикого типа

ECOS (торговое наименование) компетентные E.coli BL21 (DE3) были приобретены у Nippon Gene Co., Ltd. Ампициллин, канамицин, NaCl, глицерин, изопропилтиогалактозид, (+)-биотин, имидазол, рекомбинантный нуклеотид SEM и набор белков BCA были приобретены у Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Tryptone, Vasto и дрожжевой экстракт, Vasto были приобретены у Difco Laboratories, трис-буферный солевые (TBS) таблетки, pH7,6 были приобретены у Takara Bio Inc., лизоцим (яичный белок), 6x Cryst был приобретен у Seikagaku Corporation, а cOmplet (торговое наименование) и коктейль ингибитора протеазы без ЭДТК были приобретены у Roche. Использовали Ni-NTA Superflow Cartridge производства QIAGEN и HiLoad 26/60 Superdex 200 pg производства GE Healthcare.

В pRSF1b (Novagen), имеющий измененный сайт множественного клонирования, вставляли Escherichia coli BirA и трансфицировали в ECOS JM109, в результате чего был создан pRH8/FLAG-BirA.pET21HH/His-Avi-SUMO-FLAG-hTMM173(139-379) (H232R) (который был создан по методу, указанному в ПРИМЕРЕ 36) и pRH8/FLAG-BirA для биотинилирования Avi-метки одновременно трансформировали в ECO (торговое наименование), компетентные E.coli BL21 (DE3) для приготовления His-Avi-SUMO-FLAG-hSTING (139-379, H232R)-экспрессирующей клеточной линии. Экспрессирующую клеточную линию прибавили к среде LB (10 г/л Tryptone, 5 г/л дрожжевого экстракта, 5 г/л NaCl), содержащей ампициллин (100 мкг/л) и канамицин (50 мкг/л), и смесь, предварительно культивированную

при 30 °С и расширили до ТВ среды (12 г/л Trypton, 24 г/л дрожжевого экстракта, 4 мл/л глицерина, 2,3 г/л K_2HPO_4 , 12,5 г/л KH_2PO_4), содержащей те же антибиотики, и смесь культивировали при 37 °С. Когда мутность культурального раствора достигала 500 КУ, температуру культуры снижали до 16 °С, к нему прибавили 0,1 мМ изопропилтиогалактозида и 50 мкМ (+)-биотина, и смесь культивировали в течение дополнительных 16 ч.

Культуральный раствор центрифугировали, полученные грибковые тела суспендировали в буфере для лизиса (50 мМ TrisHCl , 150 мМ NaCl , 20 мМ Имидазола, 1 мг/мл лизоцима, 5 ед./мл SEM-нуклеазы, рекомбинантной, полностью без ЭДТК, pH 7,6), и белок был извлечен ультразвуковой фрагментацией. Реагент к нему прибавили так, чтобы концентрация соли в экстракте была доведена до 300 мМ NaCl , и супернатант был собран центрифугированием. Полученный супернатант пропускали через сверхпоточный картридж NiNTA, уравновешенный промывочным буфером (50 мМ TrisHCl , 300 мМ NaCl , 20 мМ имидазола, pH 7,6), и картридж промывали промывочным буфером и элюировали элюирующим буфером (50 мМ TrisHCl , 300 мМ NaCl , 250 мМ имидазола, pH 7,6). Элюат пропускали через колонку HiLoad 26/60 Superdex 200 pg, уравновешенную буфером для хранения (50 мМ TrisHCl , 150 мМ NaCl , pH 7,6), и элюированную фракцию собирали в виде биотинилированного His-Avi-SUMO-FLAG-hSTING (139-379, H232R). Концентрацию белка измеряли с использованием набора для анализа белка BCA, и фракция была криоконсервирована при -80 °С до использования.

Таблица 2: Тест связывания STING

Пример №	скорость ингибирования связывания исследуемого соединения (30 мкМ)
1	76%
2	79%
3	64%
3a	93%
5	71%
8	90%
13	68%

14	89%
15	89%
16	91%
17	86%
18	94%
19	93%
20	98%

Таблица 2А: Тест связывания STING

Пример №	IC ₅₀ (мкМ)
23 (оптический изомер 1)	0,17
23 (оптический изомер 2)	20
24 (оптический изомер 1)	0,029
24 (оптический изомер 2)	0,29
25	0,083
26 (оптический изомер 1)	0,53
26 (оптический изомер 2)	0,075

Как ясно из вышеупомянутых результатов, соединение по данному изобретению ингибирует связывание белка STING дикого типа и природного лиганда 2',3'-цГМФ, то есть соединение по данному изобретению связывается с диким типом STING-белка.

ПРИМЕР 36

Анализ гена репортера

Получение различных плазмид

(i) Конструкция плазмиды экспрессии TMEM173 человека и т.п.

Плаزمида экспрессии человеческого STING (в данном описании, иногда называемую человеческим TMEM173) в *E. coli* получали путем ПЦР с перекрывающимися праймерами для введения мутации с использованием человеческого клона кДНК TMEM173 (GeneCopoeia) в качестве матрицы. Первое, ПЦР проводили с использованием двух видов праймера (5'-CCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTG-3' (C-hTMEM(139aa)-F) (SEQ. ID No. 3) и 5'-GTAAACCCGATCCTTGATGCCAGCACGGTCACCGGTC-3' (hTMEM173(H232R)-R)) (SEQ. ID No. 4) и двух видов праймера (5'-CTGCCCCAGCAGACCGGTGACCGTGCTGGCATCAAG-3' (hTMEM173(H232R)-F) (SEQ. ID No. 5) и 5'-ATAATAGCGCCGCTCAAGAGAAATCCGTGCGGAGAGG-3' (hTMEM173-st-Not-R) (SEQ. ID No. 6). Каждую ПЦР проводили с использованием ДНК-полимеразы PrimeStar MAX (Takara Bio Inc.)

последовательно (1) при 98°C в течение 1 мин, (2) 25-разовый повтор при 98°C в течение 10 с и при 72°C в течение 10 с, и (3) при 72°C в течение 1 мин. Затем проводили ПЦР с использованием полученного сегмента в качестве матрицы с использованием двух видов праймеров (С- hTMEM(139aa)-F и hTMEM173-st-Not-R). ПЦР проводили с использованием ДНК-полимеразы PrimeStar GXL (Takara Bio Inc.) последовательно (1) при 98°C в течение 1 мин, (2) 35-разовый повтор при 98°C в течение 10 с и при 72°C в течение 1,5 мин, и (3) при 72°C в течение 1 мин. Полученный сегмент разрезали Not I (Takara Bio Inc.), вставляли в сайт Stu I/Not I вектора, в котором метка His-Avi-SUMO была прикреплена к pET21a (Novagen), с использованием Ligation High (Toyobo Co., Ltd.) и перенесена в ECOS JM109 (Nippon Gene Co., Ltd.), в результате чего был создан pET21HH/His-Avi-SUMO-hTMEM173(139-379) (H232R).

Второе, ПЦР проводили с использованием данной плазмиды в качестве матрицы и с использованием двух видов праймера (5'-CGACTACAAGGACGACGATGACAAGGGATCCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTG-3' (С-FLAG-Bam-hTMEM173(139aa)-F) (SEQ. ID No. 7) и hTMEM173-st-Not-R). ПЦР проводили с использованием ДНК-полимеразы PrimeStar MAX последовательно (1) при 98°C в течение 1 мин, (2) 25-разовый повтор при 98°C в течение 10 с и при 72°C в течение 10 с и (3) при 72°C в течение 1 мин. Полученный сегмент разрезали Not I, вставляли в сайт Stu I/Not I pET21a, к которому был прикреплен тег His-Avi-SUMO, с использованием Ligation High, как упомянуто выше, и переносили в ECOS JM109, в результате чего был создан pET21HH/His-Avi-SUMO-FLAG-hTMEM173(139-379) (H232R).

Плазмида экспрессии для анализа репортера была получена путем ПЦР с перекрывающимися праймерами для введения мутации с использованием человеческого клона кДНК TMEM173 в качестве матрицы, как упомянуто выше. Первое, выполнили ПЦР проводили с использованием двух видов праймера (5'-GTACCCATACGATGTTCCAGATTACGCTGGATCCGCCACCATGCCCCACTCCAGCCTGCATC-3' (HA-Bam-ko-hTMEM173-F) (SEQ. ID No. 8) и hTMEM173(H232R)-R) и двух видов праймера (hTMEM173(H232R)-F и hTMEM173-st-Not-R). Каждую ПЦР проводили с использованием ДНК-полимеразы PrimeStar MAX последовательно (1) при 98°C в течение 1 мин, (2)

25-разовый повтор при 98°C в течение 10 с и при 72°C в течение 10 с, и (3) при 72°C в течение 1 мин. Затем проводили ПЦР с использованием полученного сегмента в качестве матрицы с использованием двух видов праймера (5'-ATAATATCTAGAATTCGCCACCATGTACCCATACGATGTTCCAGATTACGC-3' (Xba-Eco-ko-NA-F) (SEQ. ID No. 9) и hTMEM173-st-Not-R). ПЦР проводили с использованием ДНК-полимеразы PrimeStar GXL (1) при 98°C в течение 1 мин, (2) 35-разовый повтор при 98°C в течение 10 с, при 65°C в течение 5 с и при 72°C в течение 1,5 мин, и (3) при 72°C в течение 1 мин. Полученный сегмент разрезали Xba I (Takara Bio Inc.) и Not I, вставляли в сайт Nhe I/Not I вектора устойчивости к зеоцину, где сайт множественного клонирования вставляли в pcDNA3,3 (Invitrogen), используя Ligation High, и перенесен в ECOS JM109, посредством чего был создан DNA3,3zeo/NA-hTMEM173 (H232R).

Плазмиду, экспрессирующую человеческий мутантный тип TMEM173 (R232H), создали с помощью ПЦР с использованием человеческого клона кДНК TMEM173 (GeneCopoeia) в качестве матрицы и с использованием двух видов праймеров (5'-TTCCAGATTACGCTGGATCCGCCACCATGCCCCACTCCAGCCTGCATC-3' (Bam-ko-hTME173v1-F) (SEQ. ID No. 10) и 5'-CCTCTAGACTCGAGCGGCCGCTCAAGAGAAATCCGTGCGGAGAGG-3' (hTMEM173-st-Not-R2) (SEQ. ID No. 11). ПЦР проводили с использованием ДНК-полимеразы PrimeStar MAX (Takara Bio Inc.) последовательно (1) при 98°C в течение 1 мин, (2) 30-разовый повтор при 98°C в течение 10 с и при 68°C в течение 10 с, и (3) при 72°C в течение 1 мин. Полученный сегмент был вставлен в сайт Bam HI/Not I вектора, где NA-Tag был присоединен к pcDNA3,1(+) (ThermoFischer), используя сборку Гибсона (NEB) и перенесены в ECOS JM109 (Nippon Gene Co., Ltd.), посредством чего был создан pcDNA3,1NA/NA-hTMEM173v1.

Плазмиду, экспрессирующую человеческий TMEM173 дикого типа (H232R), конструировали с помощью ПЦР с использованием pcDNA3,3zeo/NA-hTMEM173 (H232R) плазмиды в качестве матрицы, и используя два вида праймера (5'-GGAGACCCAAGCTGGCTAGCGCCACCATGTACCCATACGATG-3' (Nhe-ko-NA-F)

(SEQ. ID No. 12) и 5'-CCTCTAGACTCGAGCGGCCGCTCAAGAGAAATCCGTGCGGAGAGG-3' (hTMEM173-st-Not-R2) (SEQ. ID No. 11). ПЦР проводили с использованием ДНК-полимеразы PrimeStar MAX последовательно (1) при 98°C в течение 1 мин, (2) 30-разовые повторы при 98°C в течение 10 с и при 72°C в течение 35 с и (3) при 72°C в течение 1 мин. Полученный сегмент вставляли в сайт *Nhe* I/*Not* I pсDNA3,1zeo (ThermoFischer) с использованием Gibson Assembly и трансфицировали в ECOS JM109, посредством чего был создан pсDNA3,1zeo/HA-hTMEM173 (H232R).

(ii) конструкция плазмиды экспрессии люциферазы светлячка

Плазмиду экспрессии люциферазы светлячка создавали, вставляя промотор CMV в вектор репортера. ПЦР проводили с использованием вектора pсDNA3,1 (+) (Invitrogen) в качестве матрицы и с использованием двух видов праймера (5'-ATAATAAGATCTGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAG-3' (CMVPro-BglIII-F) (SEQ. ID No. 13) и 5'-ATAATAAAGCTTGAGCTCTGCTTATATAGACCTCCC-3' (CMVPro-HindIII-R) (SEQ. ID No. 14). ПЦР проводили с использованием ДНК-полимеразы PrimeStar MAX последовательно (1) при 98°C в течение 1 мин, (2) 25-разовые повторы при 98°C в течение 10 с и при 68°C в течение 3 с и (3) при 72°C в течение 1 мин. Полученный сегмент разрезали с помощью *Bgl* II и *Hind* III (Takara Bio Inc.), вставляли в сайт *Bgl* II/*Hind* III pGL4,17 (Promega Corporation) с использованием Ligation High (Toyobo Co., Ltd) и переносили в ECOS JM109, посредством чего был создан pGL4,17/CMV Pro.

Анализ гена репортера (1)

Была создана стабильно экспрессирующая клеточная линия 293Т, трансфицированная вектором pNL[NLucP/ISRE/Hygro] (Promega, Фитчбург, Висконсин, США). pсDNA3,3zeo/HA-hTMEM173 (H232R) трансфицировали в клетки с использованием FugeneHD (Promega, Фитчбург, Висконсин, США), и клетки культивировали в течение одного дня с использованием модифицированной по Дульбекко среды Игла (DMEM) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки собирали и криоконсервировали с помощью CELLBANKER 1 (Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.).

В день анализа исследуемое соединение разбавляли аналитическим буфером (DMEM, содержащий 0,1% бычьего сывороточного альбумина, не содержащего жирных кислот), прибавляли на белый 384-луночный планшет (Corning, Нью-Йорк, США) на 10 мкл/лунку. Криоконсервированные клетки оттаивали, а клетки суспендировали в буфере для анализа и высевали в него 10 мкл/лунку (10000 клеток/лунку). Клетки культивировали при 37°C в условиях 5% CO₂ в течение 20 ч и к ним прибавили раствор реагента NanoGlo (Promega, Фитчбург, Висконсин, США) (20 мкл). После инкубации в течение 5 мин уровень люминесценции измеряли с использованием EnVision (PerkinElmer, Waltham, Массачусетс, США). Уровень активности каждого исследуемого соединения рассчитывали, когда количество клеток, обработанных 2', 3'-цГАМФ (30 мкМ), принимали за 100%, а количество клеток, обработанных растворителем, принимали за 0%. Результаты проиллюстрированы в Таблице 3.

Таблица 3: Исследование агонистической активности STING

Пример №	уровень активности исследуемого соединения (30 мкМ)
1	77%
2	77%
3	76%
3a	107%
5	100%
14	71%
15	81%
16	123%
17	99%
18	81%
20	125%

Как ясно из вышеупомянутых результатов, соединение по данному изобретению обладает агонистической активностью по отношению к STING дикого типа.

Анализ гена репортера (2)

Была сконструирована стабильно экспрессирующая клеточная линия 293Т, трансфицированная вектором pNL[NLucP/ISRE/Hygro]

(Promega, Фитчбург, Висконсин, США). Суспензию, которую получали путем трансфекции pcDNA3,1zeo/HA-hTMEM173 (H232R) или pcDNA3,1HA/HA-hTMEM173v1 вместе с плазмидой экспрессии люциферазы светлячка к клеткам с использованием FugeneHD (Promega, Фитчбург, Висконсин, США), прибавили к 384-луночный планшет (Корнинг, Нью-Йорк, США), и клетки культивировали в течение двух дней. Культуральный раствор удаляли и исследуемое соединение разбавляли аналитическим буфером (50 мМ HEPES, pH 7,0, 100 мМ KCl, 3 мМ MgCl₂, 85 мМ сахарозы, 0,1 мМ DTT, 0,2% BSA, 1 мМ АТР, 0,1 мМ ГТФ, 10 мкг/мл дигитонина) к нему прибавили по 15 мкл/лунку. Клетки культивировали при 37 °С в условиях 5% CO₂ в течение 30 мин и удаляли буфер для анализа. Модифицированная по Дульбекко среда Игла (DMEM) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), содержащая 10% фетальной бычьей сыворотки, к которой прибавили 20 мкл/лунку, и клетки культивировали при 37 °С в условиях 5% CO₂ в течение 4 ч. Сигналы люминесценции, полученные из люциферазы светлячка и люциферазы NanoLuc, каждый измеряли с использованием EnVision (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США) в соответствии с протоколом системы для анализа репортерного гена люциферазы (Nano-Glo Dual-Luciferase Reporter Assay System) (Promega, Фитчбург, Висконсин, США). Отношение количества люциферазы NanoLuc, деленное на количество люциферазы светлячка, использовали для расчета. Уровень активности каждого исследуемого соединения рассчитывали, когда соотношение в клетках, обработанных 2',3'-цГМФ (30 мкМ), принималось за 100%, а соотношение в клетках, обработанных растворителем, принималось за 0%. Результаты проиллюстрированы в Таблице 4.

Таблица 4: Исследование агонистической активности STING

Пример №	уровень активности против WT STING исследуемого соединения (30 мкМ)	уровень активности против STING мутантного типа (R232H) исследуемого соединения (30 мкМ)
1	97%	70%
1a	99%	92%
2	112%	77%
3	97%	73%

5	102%	95%
13	99%	85%
14	99%	92%
15	91%	100%
16	114%	108%
17	110%	85%
18	98%	96%
19	101%	62%
20	113%	85%

Как ясно из вышеупомянутых результатов, соединение по данному изобретению обладает агонистической активностью по отношению к STING дикого типа и STING мутатного типа (R232H).

ПРИМЕР 37

Обнаружение фосфорилированного белка IRF3 в клетке FaDu

Высевали клетки FaDu линии клеток рака гортани человека (ATCC), среду заменяли бессывороточной средой через один день после посева. После замены клетку культивировали в течение одного дня, и к клеткам добавляли природный лиганд 2',3'-цГМФ (конечная концентрация; 30 мкМ) и исследуемое соединение (конечная концентрация; 15 мкМ или 30 мкМ). Через 6 ч после добавления клетки промывали PBS, готовили клеточный экстракт и фосфорилированный белок IRF3 определяли методом ELISA или методом вестерн-блоттинга. Активность фосфорилляции белка IRF3 исследуемого соединения рассчитывали, когда значение в образце с добавлением природного лиганда 2',3'-цГМФ при конечной концентрации 30 мкМ считали равным 100%. Результаты проиллюстрированы в Таблице 5.

Таблица 5: Тест на фосфорилляцию белка IRF3

Пример №	уровень активности Исследуемое соединение
1	468,8% при 30 мкМ
2	88,7% при 30 мкМ
3	464,6% при 30 мкМ
5	117,4% при 30 мкМ

Как ясно из вышеупомянутых результатов, соединение по данному изобретению способствует фосфорилированию IRF3, который

является нисходящим сигналом STING, как в природном лиганде 2',3'-цГАМФ. То есть соединение по данному изобретению активирует нисходящий сигнал STING в качестве агониста STING.

ПРИМЕР 38

Пример препарата

Лекарственное средство, содержащее соединение по данному изобретению в качестве активного компонента, может быть получено, например, на основе следующей композиции.

1. капсула

- (1) соединение, полученное в Примере 1 10 мг
- (2) лактоза 90 мг
- (3) кристаллическая целлюлоза 70 мг
- (4) стеарат магния 10 мг

1 капсула 180 мг

(1), (2), (3) и 5 мг (4) смешивают и гранулируют. К ним добавляются оставшиеся 5 мг (4) и все количество заполняется в желатиновую капсулу.

2. таблетка

- (1) соединение, полученное в Примере 1 10 мг
- (2) лактоза 35 мг
- (3) кукурузный крахмал 150 мг
- (4) кристаллическая целлюлоза 30 мг
- (5) стеарат магния 5 мг

1 таблетка 230 мг

(1), (2), (3), 20 мг (4) и 2,5 мг (5) смешивают и гранулируют. К ним добавляют оставшиеся 10 мг (4) и оставшиеся 2,5 мг (5), и смесь прессуют, чтобы получить таблетку.

Промышленная применимость

Соединение по данному изобретению может обладать агонистической активностью в отношении STING. Следовательно, соединение по данному изобретению может применяться в качестве агониста STING и может быть пригодным в качестве агента для профилактики или лечения заболеваний, связанных с STING, включая рак и т.п.

Следует понимать, что вышеизложенные описанные варианты реализации изобретения и примеры не предназначены для

ограничения в каком-либо отношении объема описания, и что формула изобретения, представленная в данном документе, предназначена для охвата всех вариантов реализации изобретения и примеров, независимо от того, представлены ли они в данном документе явно или нет.

Все патенты, патентные заявки и публикации, процитированные в данном документе, включены в полном объеме посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

YOSHIKAWA, MASATO
 SAITOH, MORIHISA
 KATO, TAISUKE
 YOSHITOMI, YAYOI
 SEKI, TOMOHIRO
 NAKAGAWA, YASUO
 TOMINARI, YUSUKE
 SETO, MASAKI
 SASAKI, YUSUKE
 OKANIWA, MASANORI
 ODA, TSUNEO
 SHIBUYA, AKITO
 HIDAKA, KOSUKE
 SHIOKAWA, ZENYU
 MURATA, SHUMPEI
 OKABE, ATSUTOSHI
 NAKADA, YOSHIHISA
 MOCHIZUKI, MICHIYO
 FREEZE, BRIAN SCOTT
 TAWARAISHI, TAISUKE
 WADA, YASUFUMI
 GREENSPAN, PAUL D.

<120> ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДЫ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ STING (СТИМУЛЯТОР ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА)

<130> 3817.040PC03

<150> US 62/589,300

<151> 2017-11-21

<150> JP 2017-107216

<151> 2017-05-30

<150> JP 2016-234553

<151> 2016-12-01

<160> 14

<170> PatentIn версии 3.5

<210> 1

<211> 449

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Антитело 1 тяжелая цепь

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Phe Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Asn Thr Asn Asp Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ala Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Glu Arg Gly Tyr Thr Tyr Gly Asn Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 2
<211> 214
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Антитело 1 легкая цепь

<400> 2

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Thr Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> C-hTMEM(139aa) -F праймер

<400> 3
cctggcccca gctgagatct ctg

23

<210> 4
<211> 37
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> hTMEM173 (H232R) -R праймер

<400> 4

gtaaaccgga tccttgatgc cagcacggtc accggtc 37

<210> 5
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> hTMEM173 (H232R) -F праймер

<400> 5
 ctgccccagc agaccgggtga ccgtgctggc atcaag 36

<210> 6
 <211> 38
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> hTMEM173-st-Not-R праймер

<400> 6
 ataatagcgg ccgctcaaga gaaatccgtg cggagagg 38

<210> 7
 <211> 53
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> C-FLAG-Bam-hTMEM173 (139aa) -F праймер

<400> 7
 cgaactacaag gacgacgatg acaagggatc cctggcccca gctgagatct ctg 53

<210> 8
 <211> 62
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> HA-Bam-ko-hTMEM173-F праймер

<400> 8
 gtaccatac gatgttccag attacgctgg atccgcccacc atgccccact ccagcctgca 60

tc 62

<210> 9
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Xba-Eco-ko-HA-F праймер

<400> 9
 ataatatcta gaattcgcca ccattgtacc atacgatggt ccagattacg c 51

<210> 10
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Bam-ko-hTME173v1-F праймер

 <400> 10
 ttccagatta cgctggatcc gccaccatgc cccactccag cctgcacg 48

<210> 11
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> hTME173-st-Not-R2 праймер

 <400> 11
 cctctagact cgagcggcscg ctcaagaga atccgtgcgg agagg 45

<210> 12
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Nhe-ko-NA-F праймер

 <400> 12
 ggagaccsaa gctggctagc gccaccatgt acccatacga tg 42

<210> 13
 <211> 44
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CMVPro-BglIII-F праймер

 <400> 13
 ataataagat ctgttgacat tgattattga ctagttatta atag 44

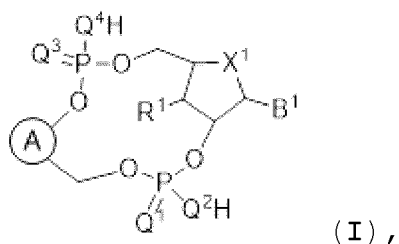
<210> 14
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> CMVPro-HindIII-R праймер

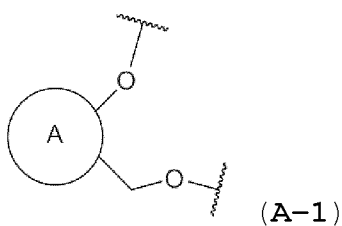
 <400> 14
 ataataaagc ttgagctctg cttatataga cctccc 36

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

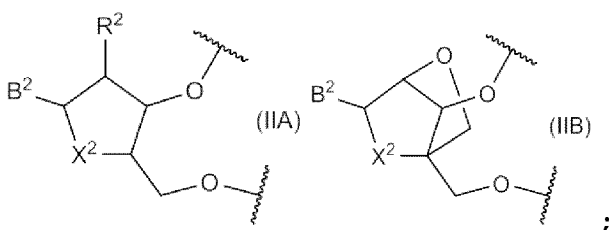
1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:
подструктура, представленная формулой (A-1):

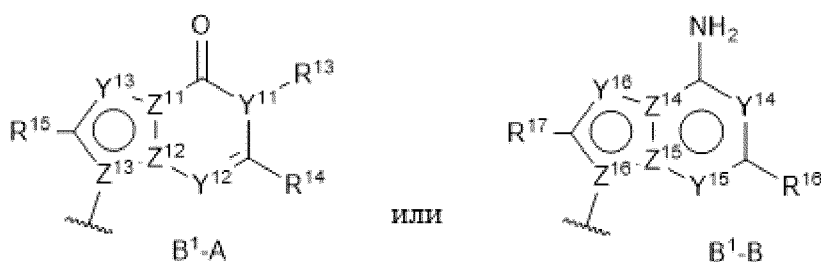


представляет собой подструктуру, представленную формулой (IIA) или формулой (IIB):



R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена;

B^1 представляет собой группу, представленную формулой (B^1-A) или формулой (B^1-B):



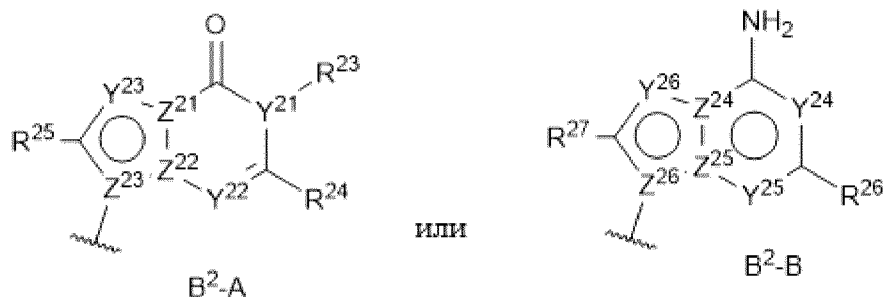
R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a} ;

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель;

B^2 представляет собой группу, представленную формулой (B^2-A) или формулой (B^2-B):



R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

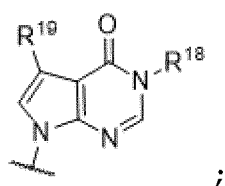
R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

при условии, что:

по меньшей мере один из B^1 или B^2 представляет собой:



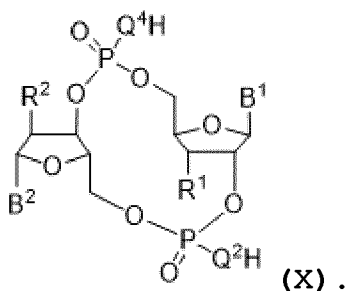
где:

R^{18} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

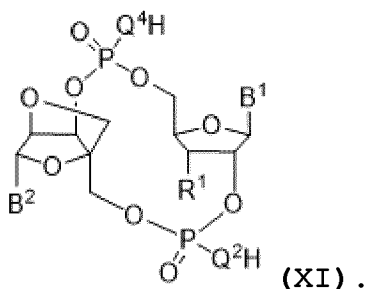
R^{19} представляет собой атом галогена.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой фтор или хлор.

3. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (**X**):



4. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль формулы **(XI)** .



5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой гидроксильную группу.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой атом фтора.

7. Соединение по любому из пп. 1-3, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой гидроксильную группу.

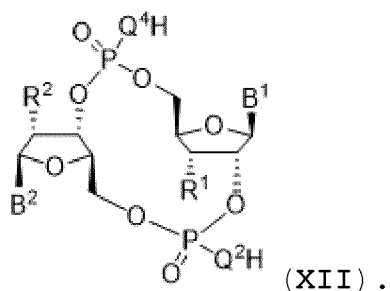
8. Соединение по любому из пп. 1-3, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой атом фтора.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом серы.

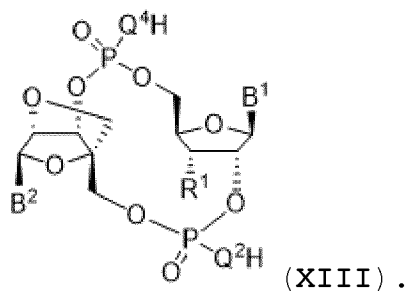
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом серы.

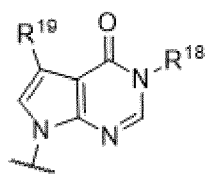
12. Соединение по любому из пп. 1-3 или 5-11 или его фармацевтически приемлемая соль формулы **(XII)** :



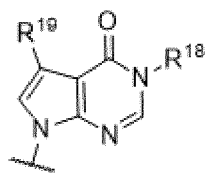
13. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4-6 или 9-11 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XIII):



14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^1 представляет собой:



15. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^2 представляет собой:

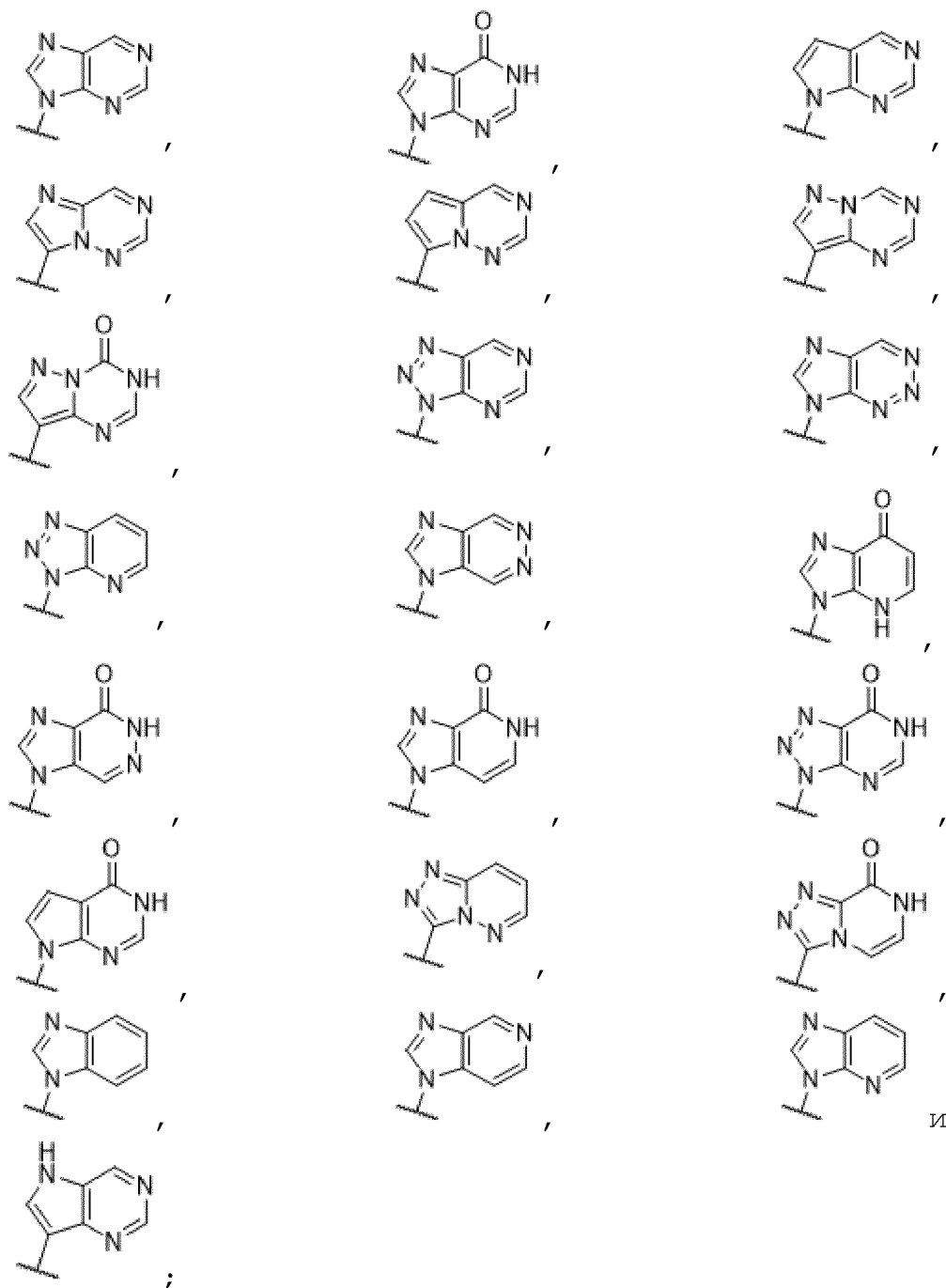


16. Соединение по любому из пп. 2-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой атом фтора.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой водород.

18. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой метил.

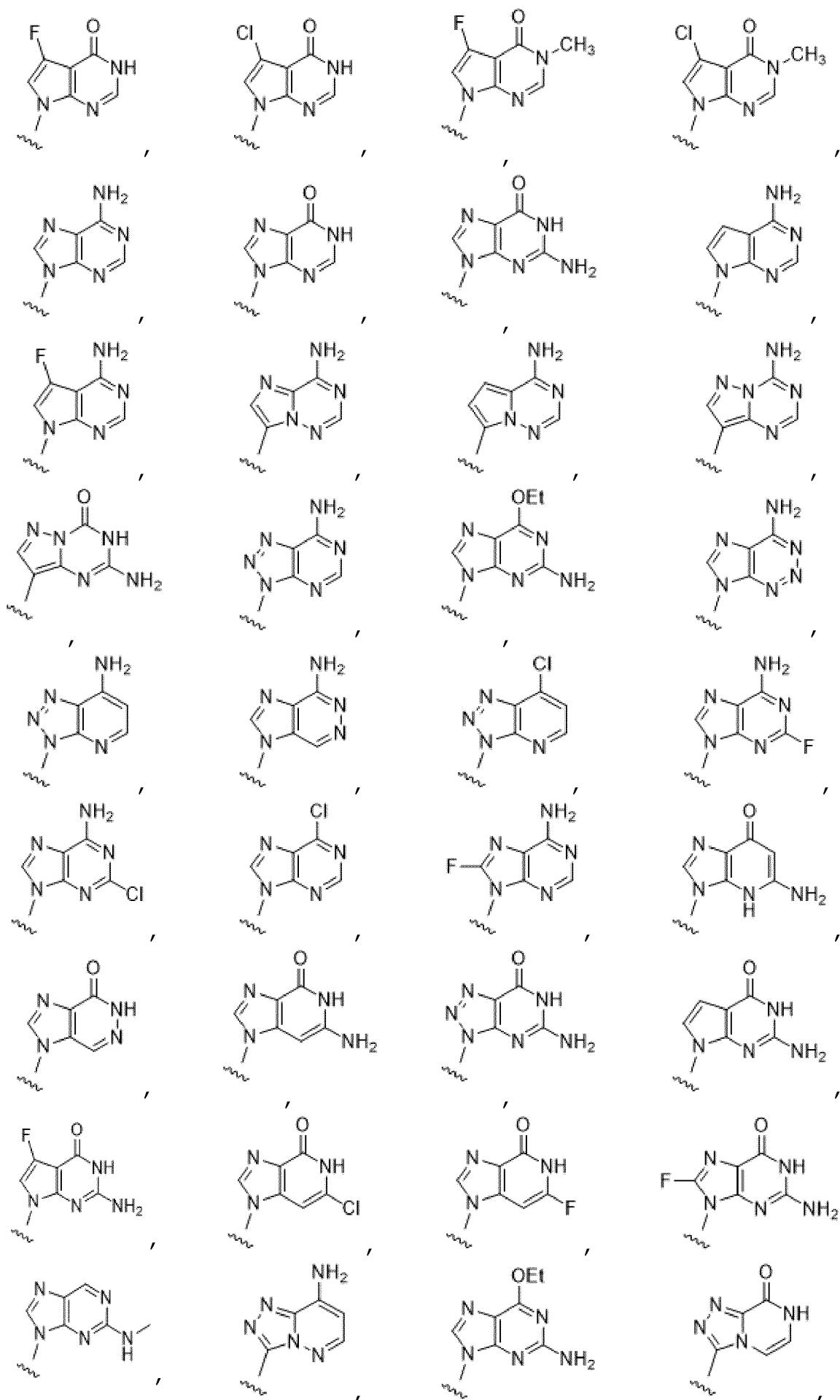
19. Соединение по любому из пп. 14 или 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^2 выбирают из группы, состоящей из:

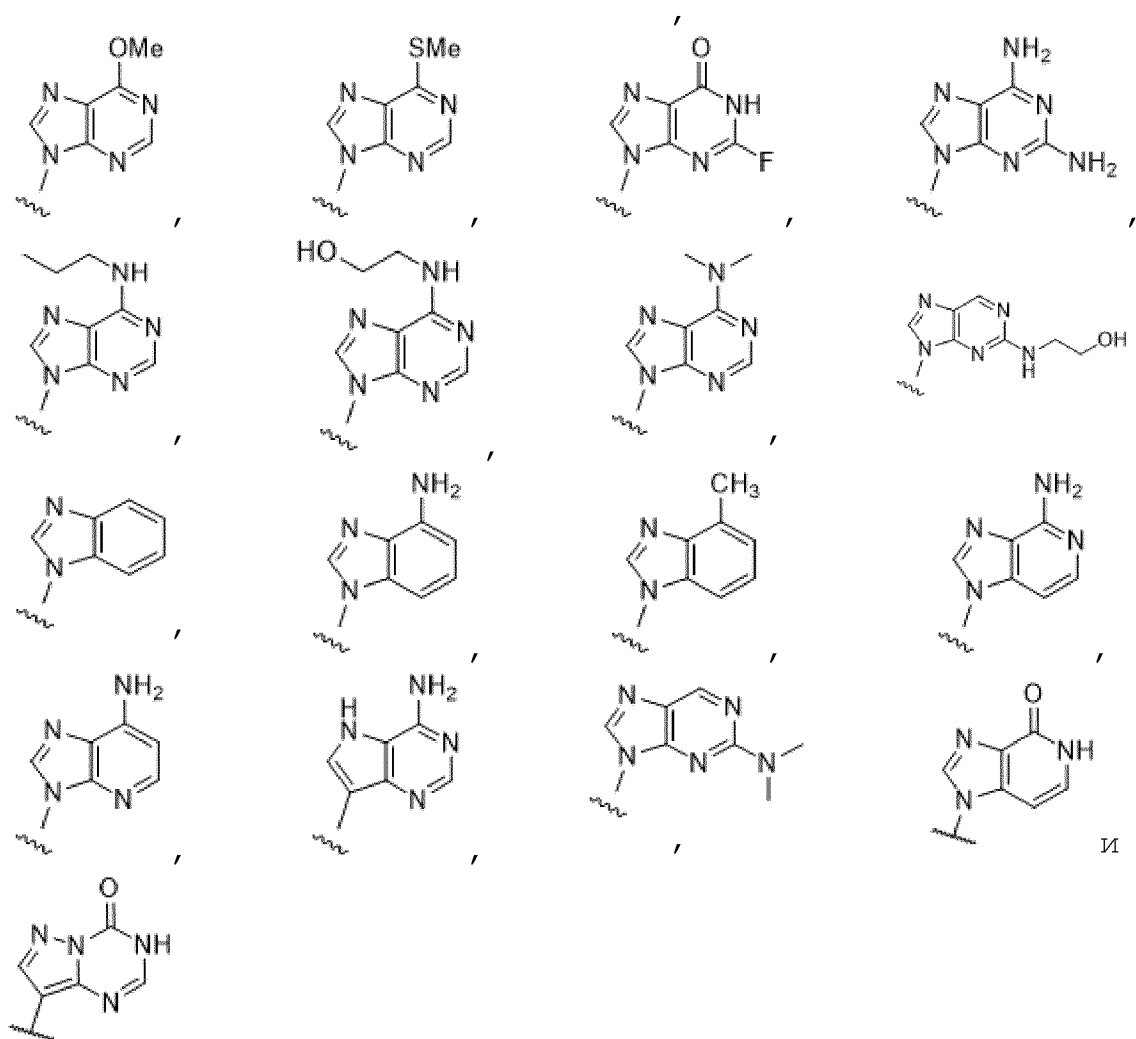


каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

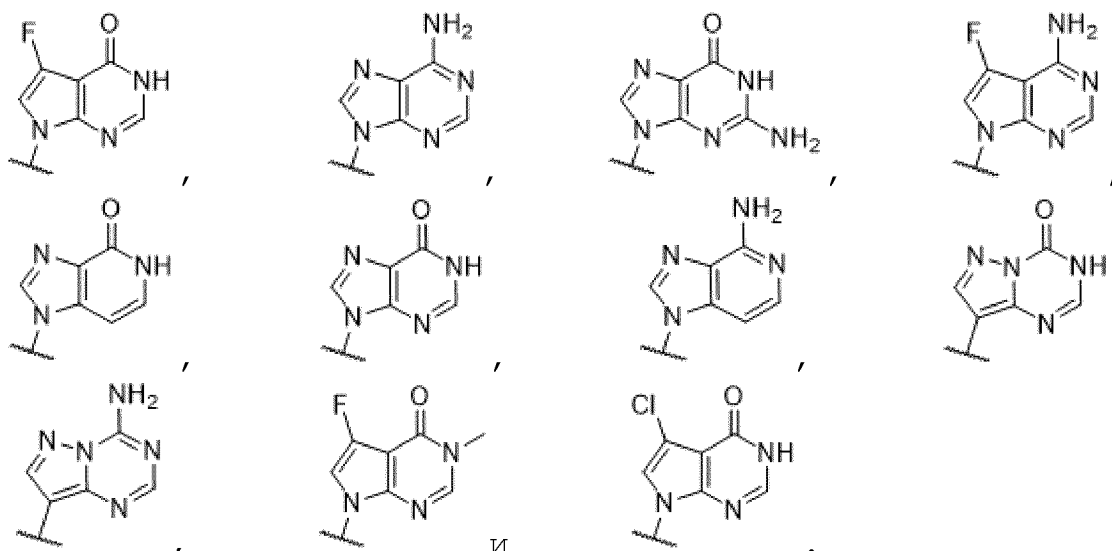
20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^2 выбирают из группы, состоящей из:





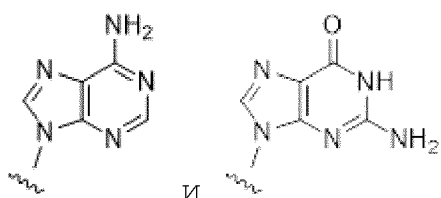
и

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^2 выбирают из группы, состоящей из:

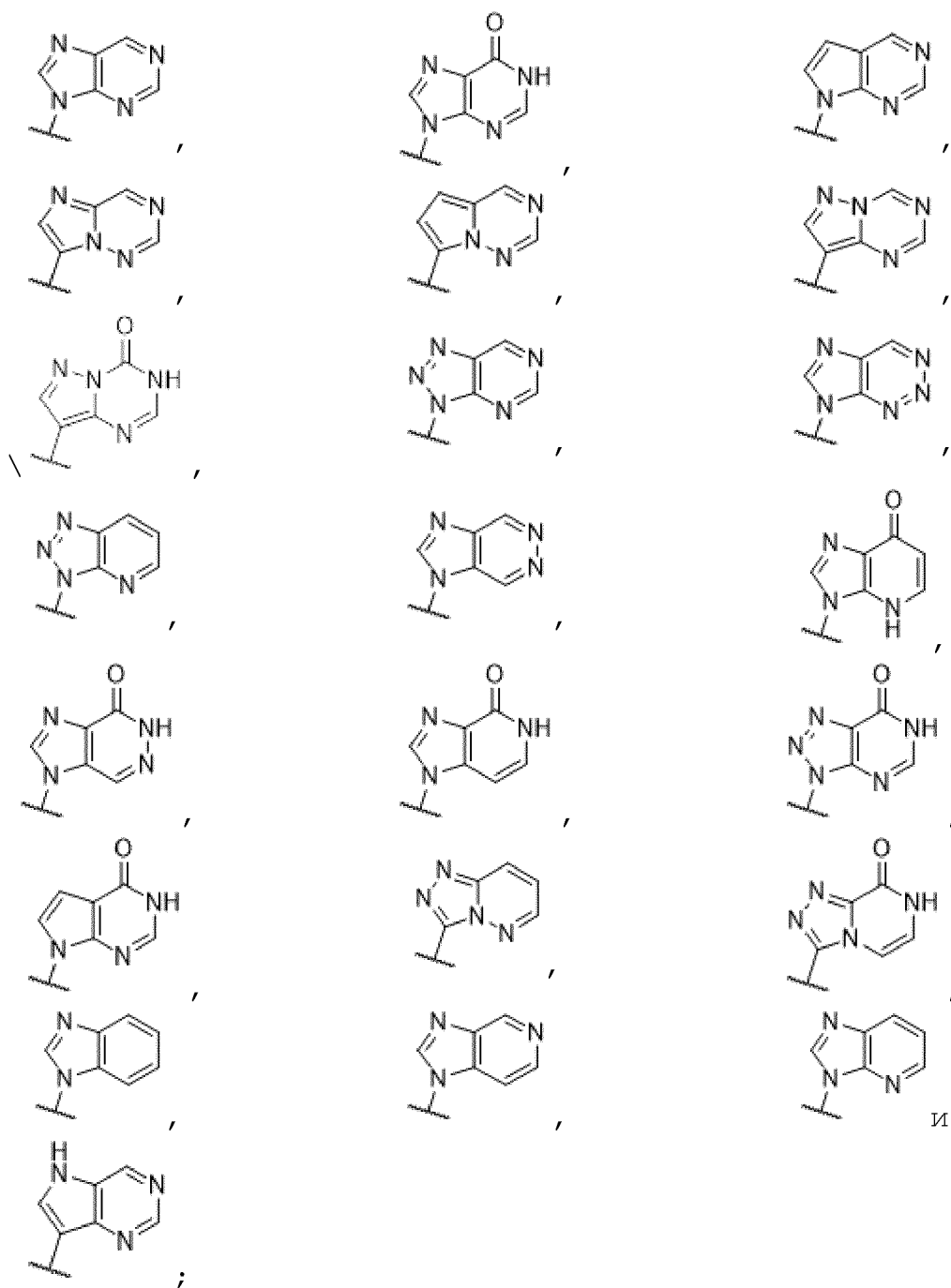


и

22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^2 выбирают из группы, состоящей из:



23. Соединение по любому из пп. 15-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^1 выбирают из группы, состоящей из:

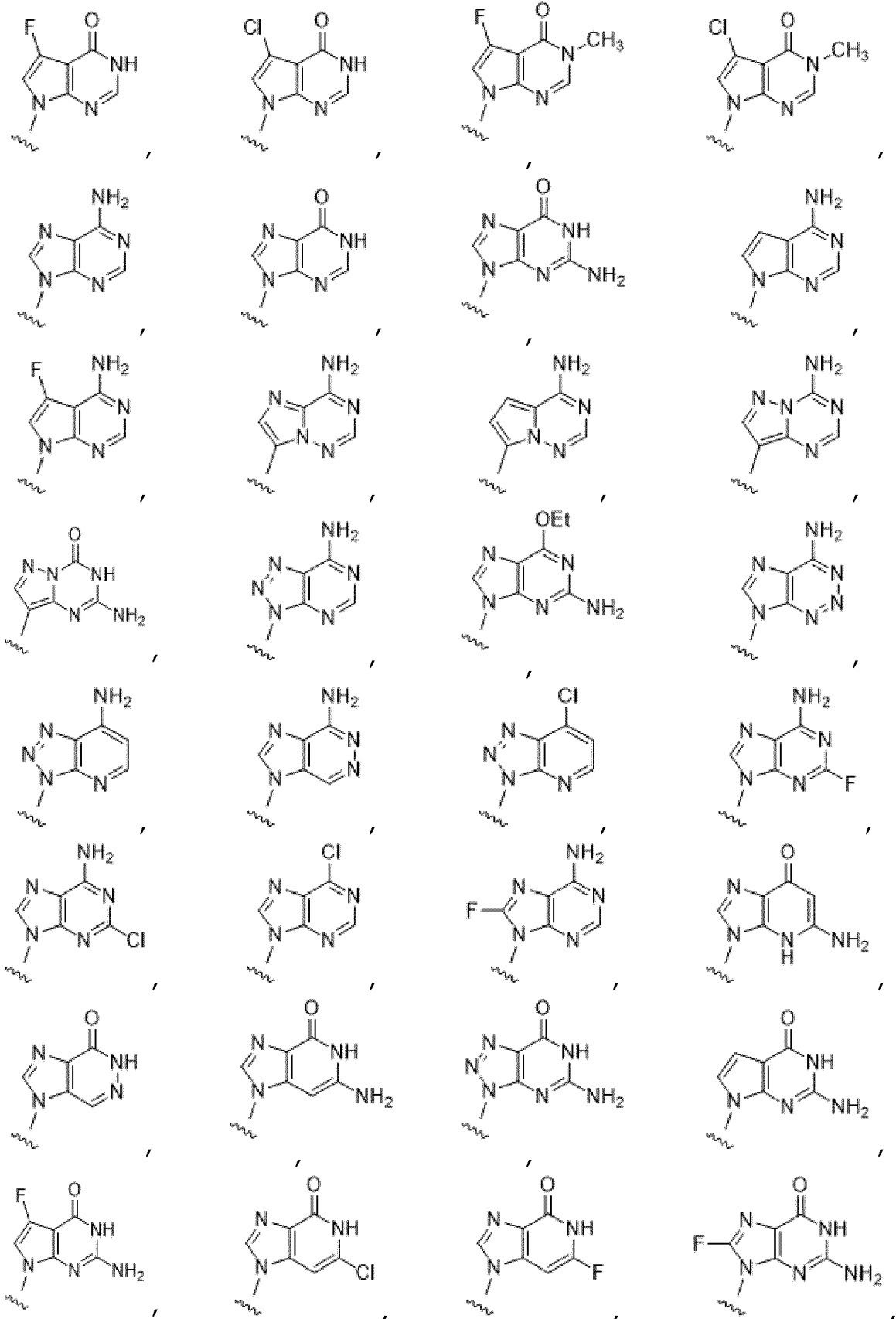


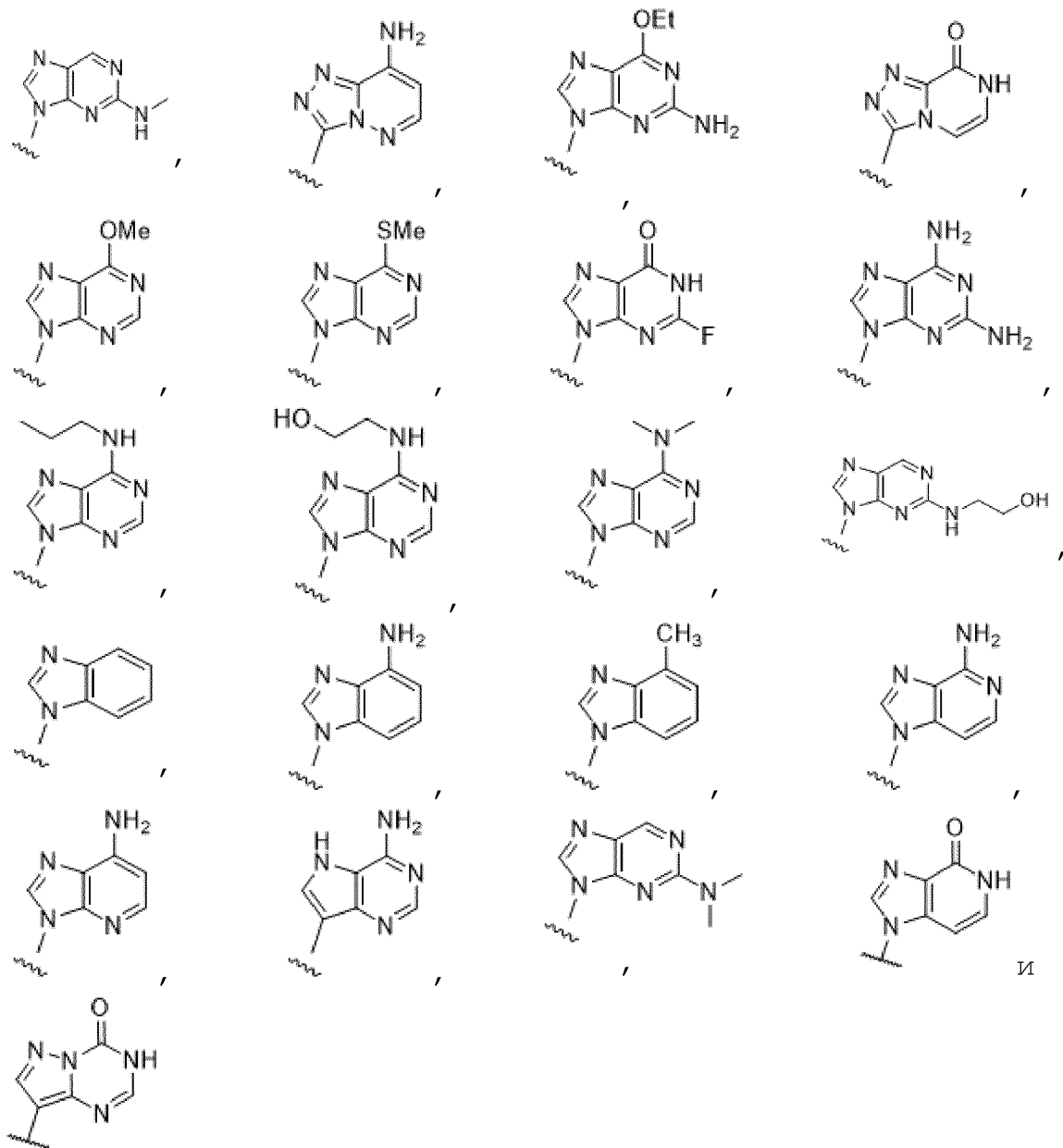
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

(i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или

(ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

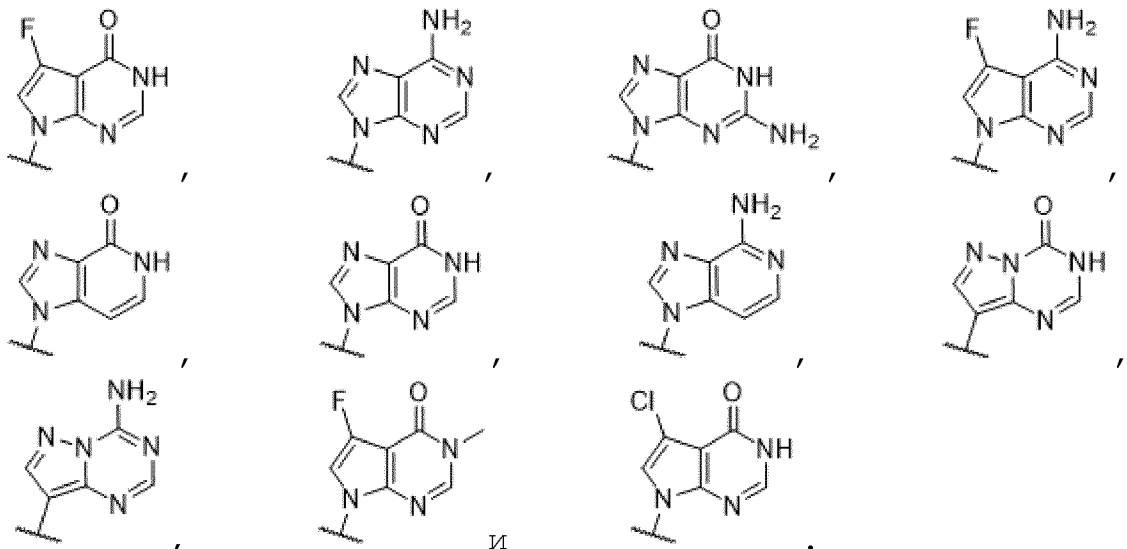
24. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^1 выбирают из группы, состоящей из:





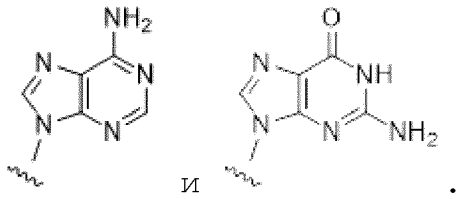
и

25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^1 выбирают из группы, состоящей из:

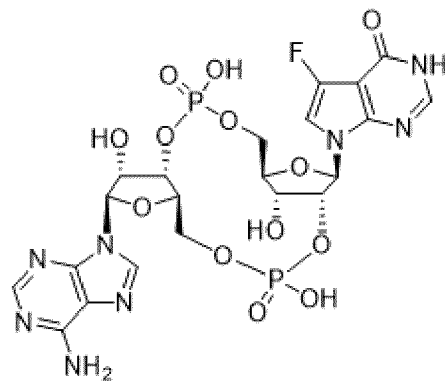
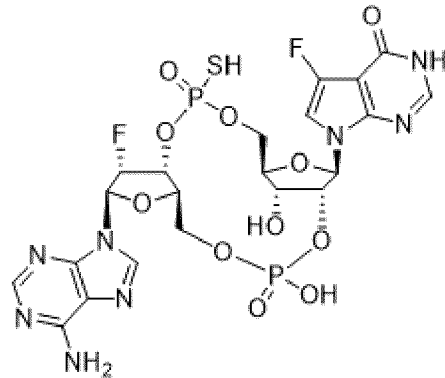
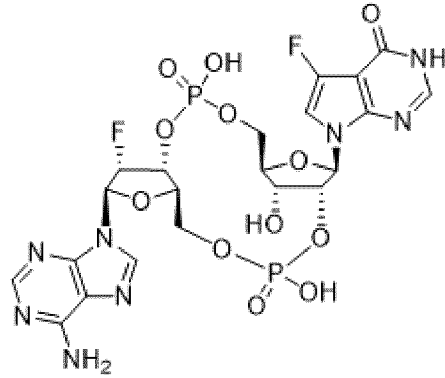


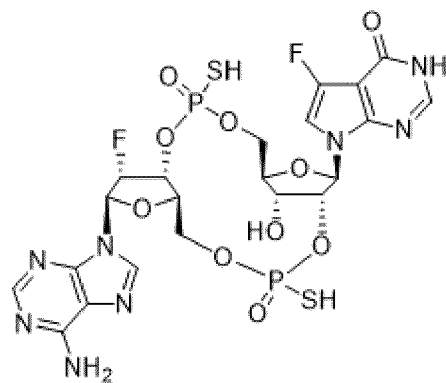
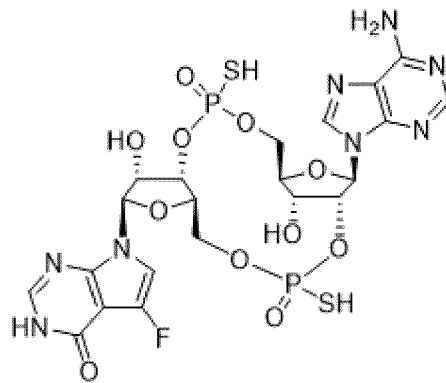
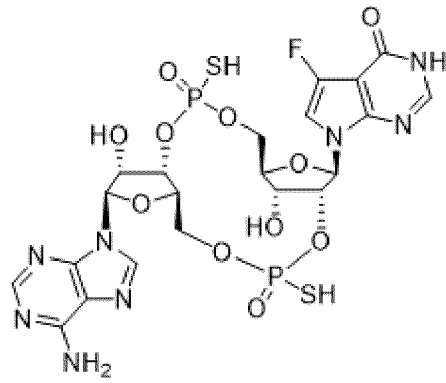
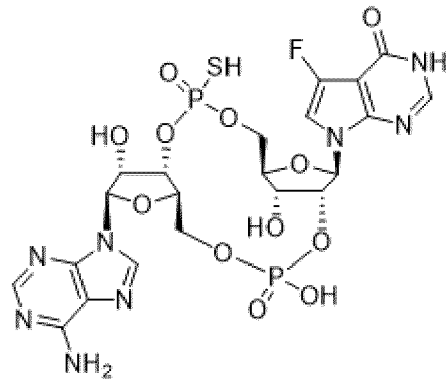
и

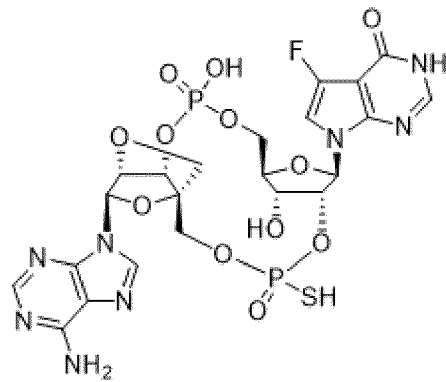
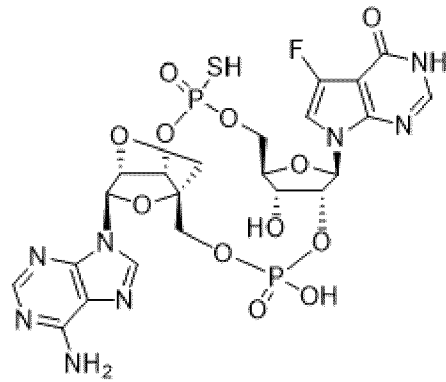
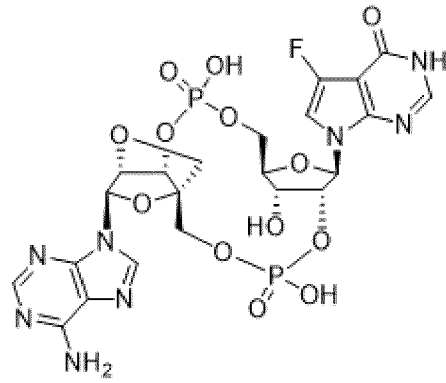
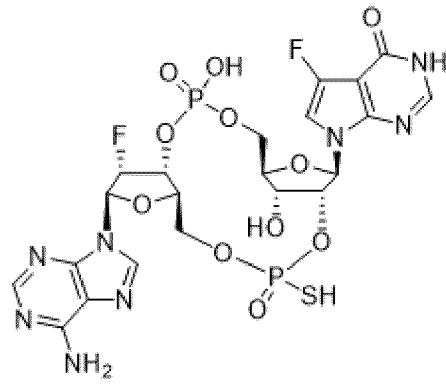
26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^1 выбирают из группы, состоящей из:

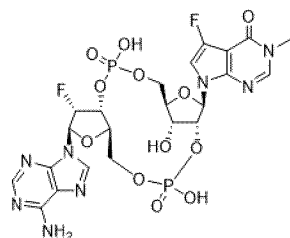
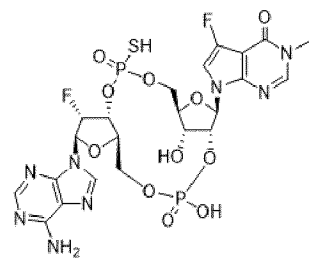
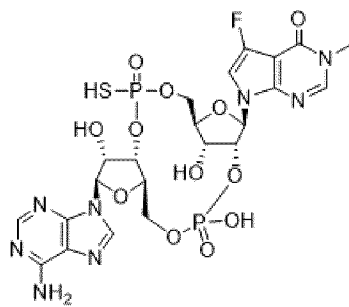
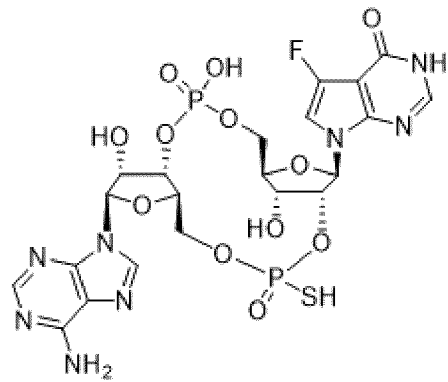
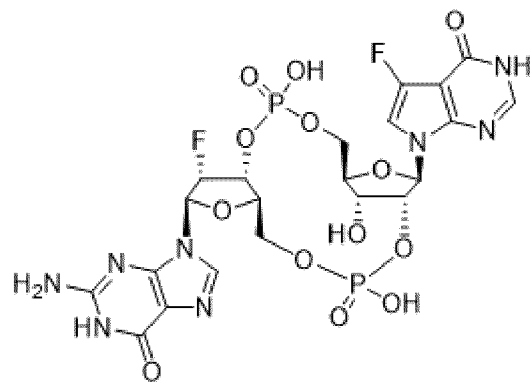


27. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:

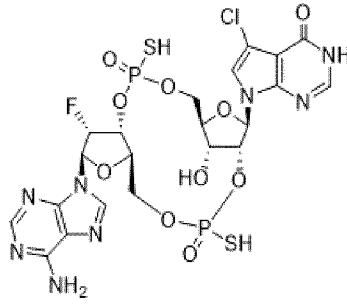




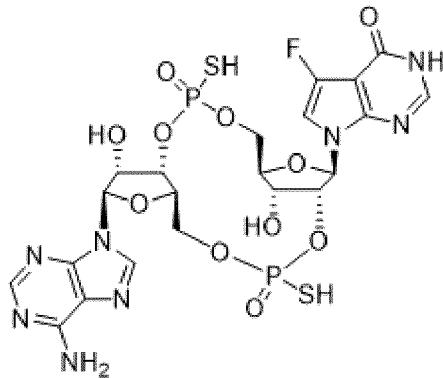
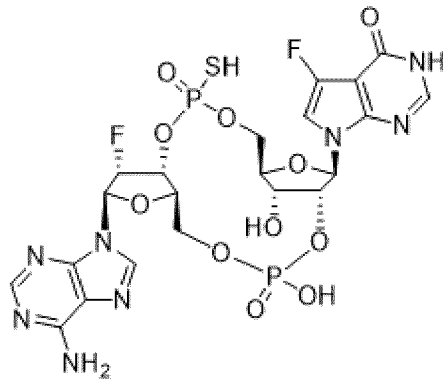
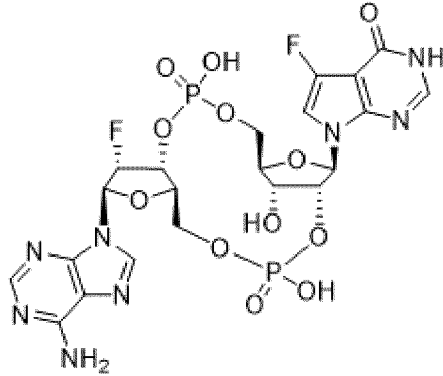


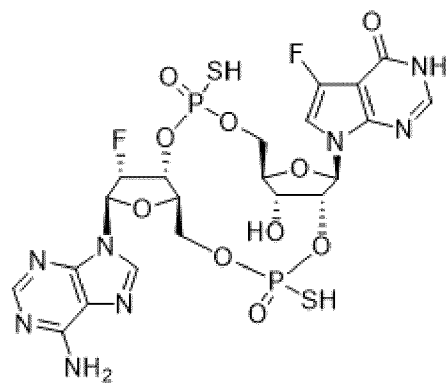
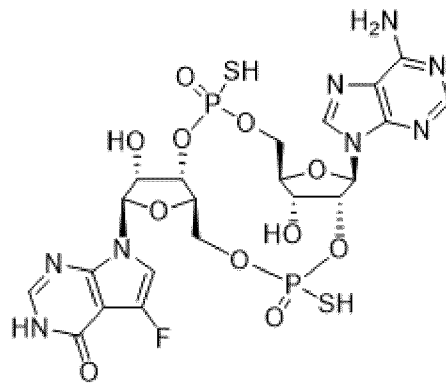
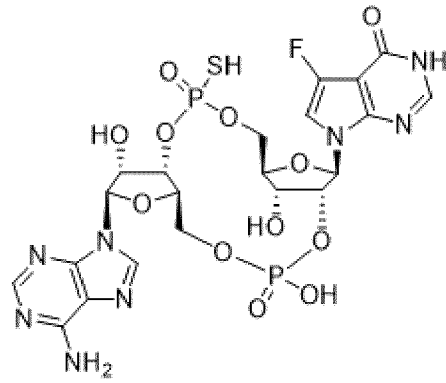
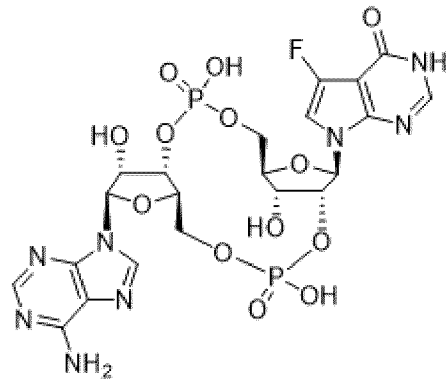


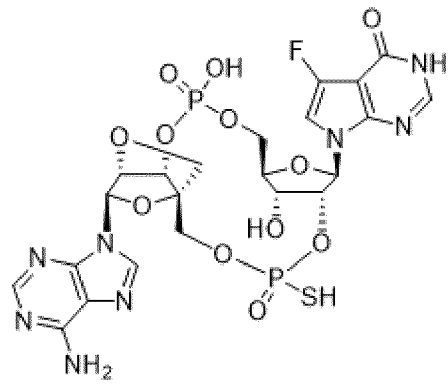
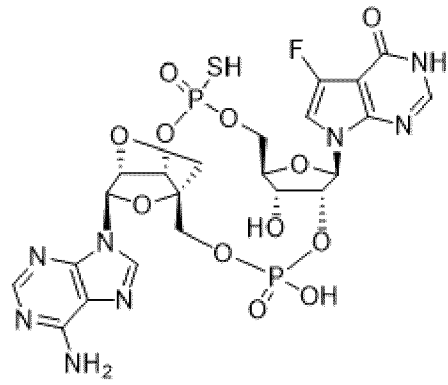
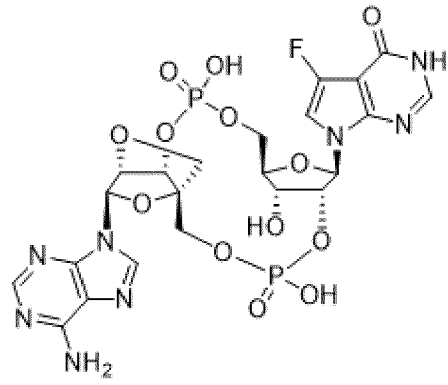
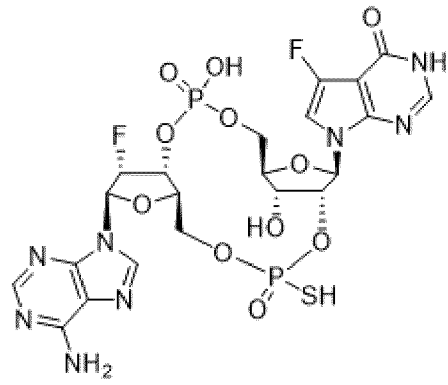
II

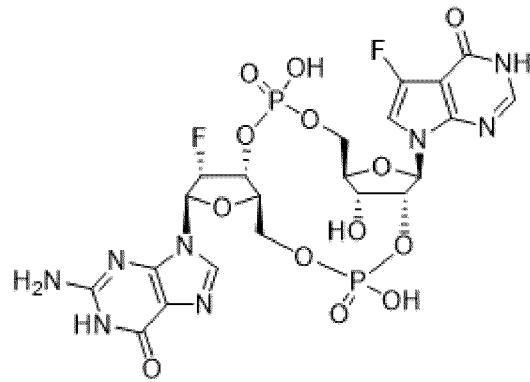


28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:

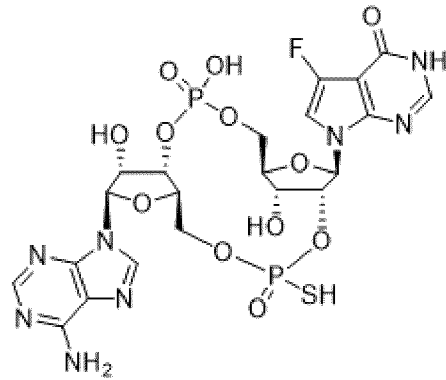




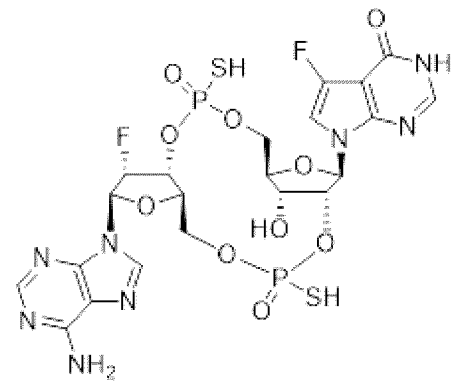
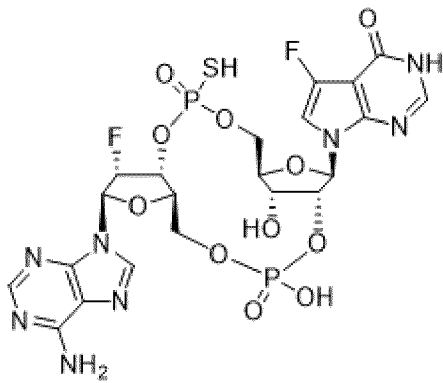




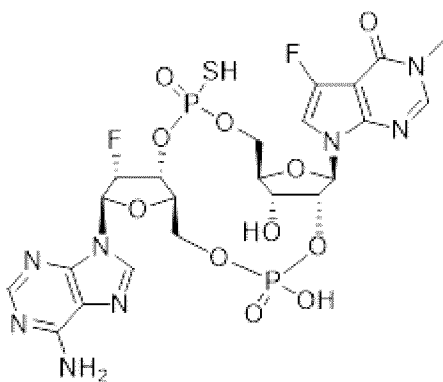
и



29. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:



и



30. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль триэтиламина или натриевую соль.

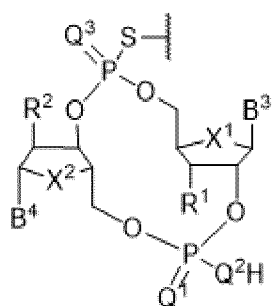
31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 130 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

32. Соединение Формулы (XIV) :

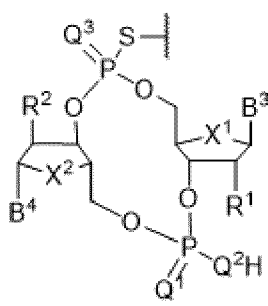
$(CD-L)_n-A$ (XIV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

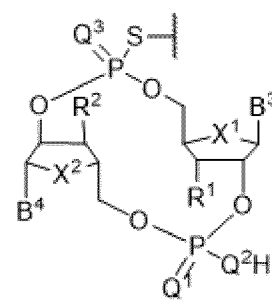
CD представляет собой группу, представленную любой из Формул (XX) - (XXIX) :



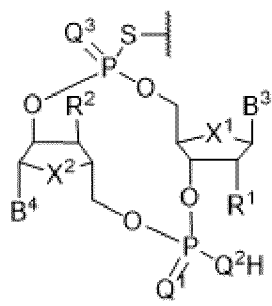
XX



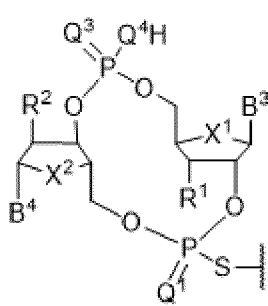
XXI



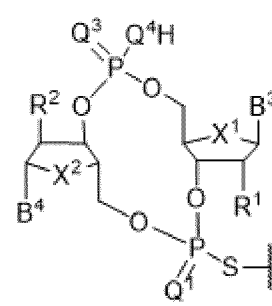
XXII



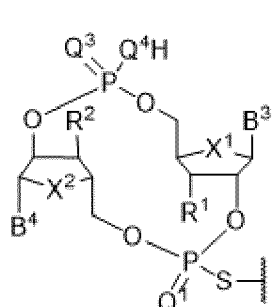
XXIII



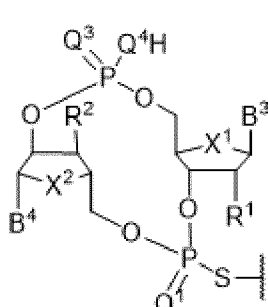
XXIV



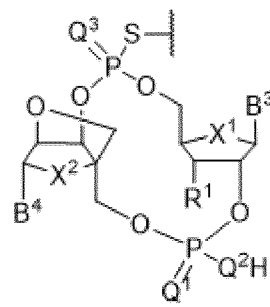
XXV



XXVI

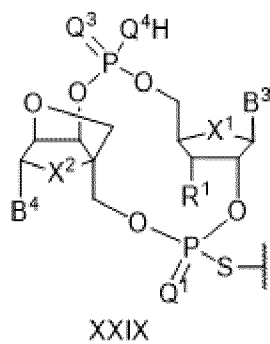


XXVII



XXVIII

ИЛИ



R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу, водород, аминогруппу или атом галогена;

B^3 и B^4 независимо представляют собой необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода, CH_2 или атом серы;

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы;

L представляет собой линкер;

A представляет собой антитело, фрагмент антитела или антигенсвязывающий фрагмент; и

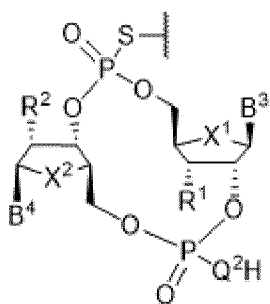
n равен 1-10.

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена.

34. Соединение по пп. 32 или 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

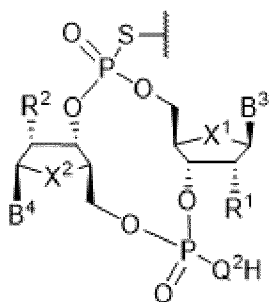
35. Соединение по любому из пп. 32-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^1 и Q^3 представляют собой атом кислорода.

36. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XX-A):



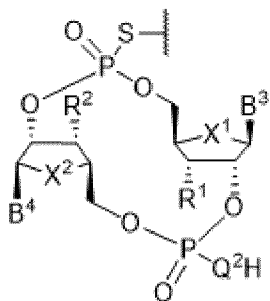
XXI-A.

37. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXI-A):



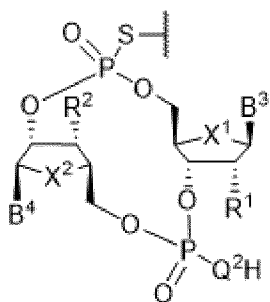
XXI-A.

38. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXII-A):



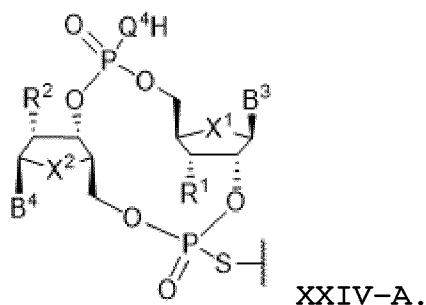
XXII-A.

39. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIII-A):

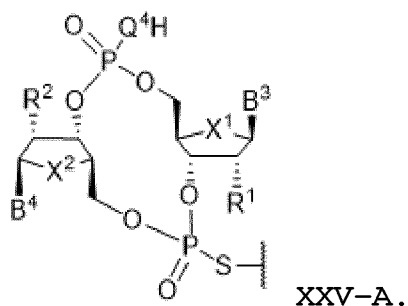


XXIII-A.

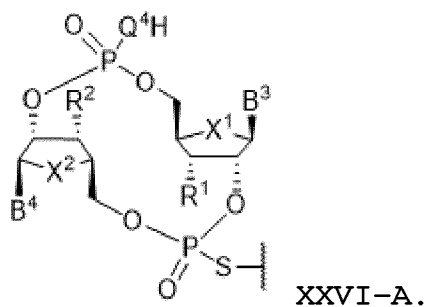
40. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIV-A):



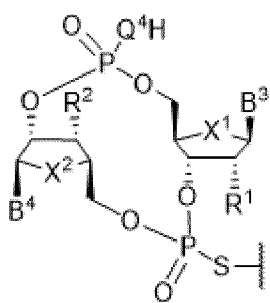
41. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXV-A):



42. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVI-A):

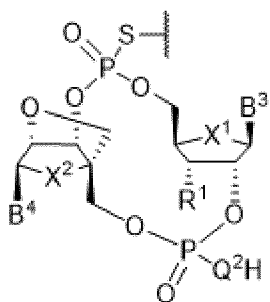


43. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVII-A):



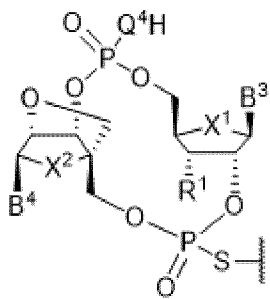
XXVII-A.

44. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVIII-A):



XXVIII-A.

45. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIX-A):

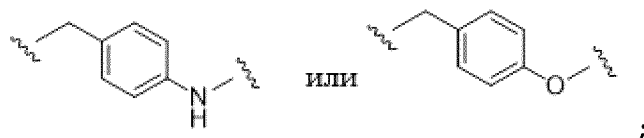


XXIX-A.

46. Соединение по любому из пп. 32-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой $-X^3-T-Z-Q-$;

X^3 представляет собой $-(CH_2)_o-$,



o равен 1, 2 или 3; или

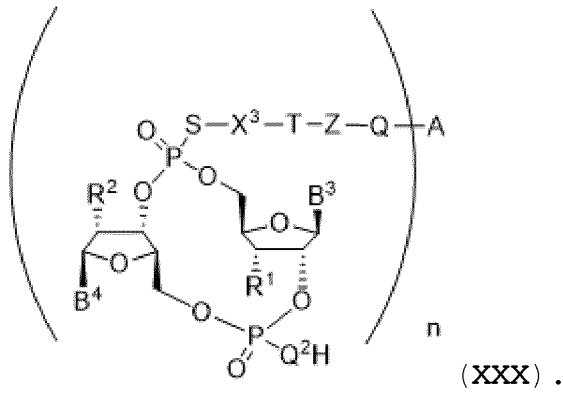
X^3 отсутствует;

T представляет собой пептид или отсутствует;

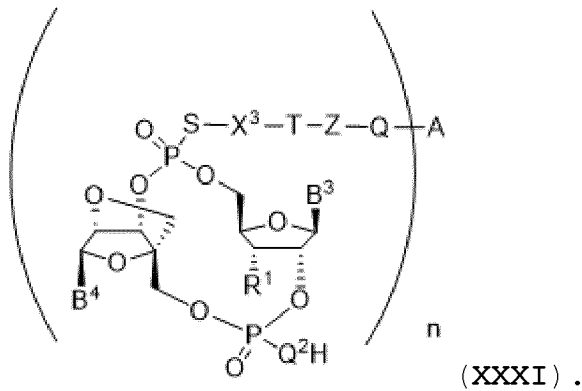
Z представляет собой спейсер;

Q представляет собой гетеробифункциональную группу или гетеротрифункциональную группу.

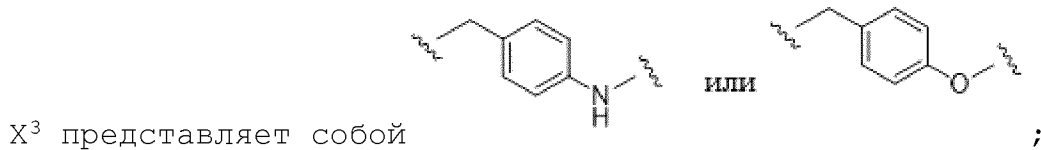
47. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXX):



48. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXXI):



49. Соединение по любому из пп. 46-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

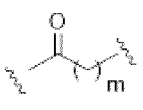


R^{10a} и R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C₁₋₆ алкила.

50. Соединение по п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



51. Соединение по любому из пп. 46–50 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой  или $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s-$;

m равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

s равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

52. Соединение по любому из пп. 46–48 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X³ представляет собой $-\text{CH}_2-$;

Z представляет собой ; и

p равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

53. Соединение по любому из пп. 46–48 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

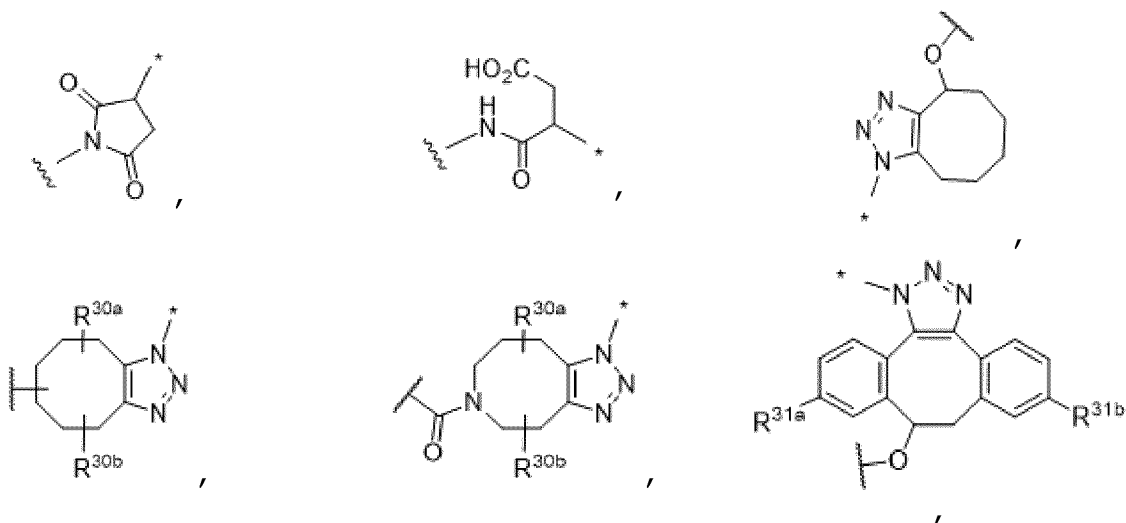
X³ представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

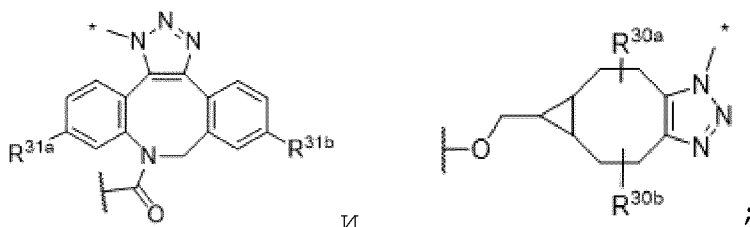
Z представляет собой ;

q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

r равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

54. Соединение по любому из пп. 46–53 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой гетеробифункциональную группу, выбранную из группы, состоящей из:





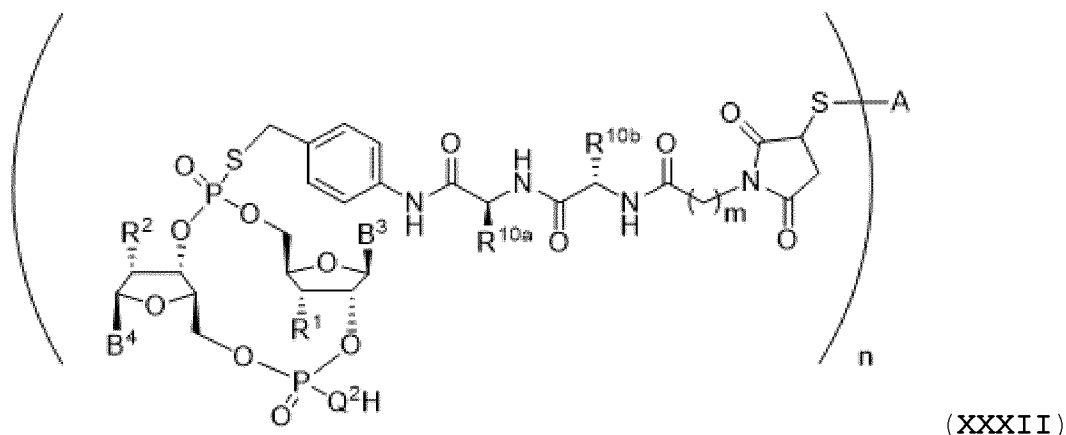
R^{29} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{30a} и R^{30b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{16} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$;

R^{31a} и R^{31b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{16} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$; и

* указывает точку присоединения к любому доступному атому углерода, атому азота, атому кислорода или атому серы, присоединенному к антители.

55. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXXII):

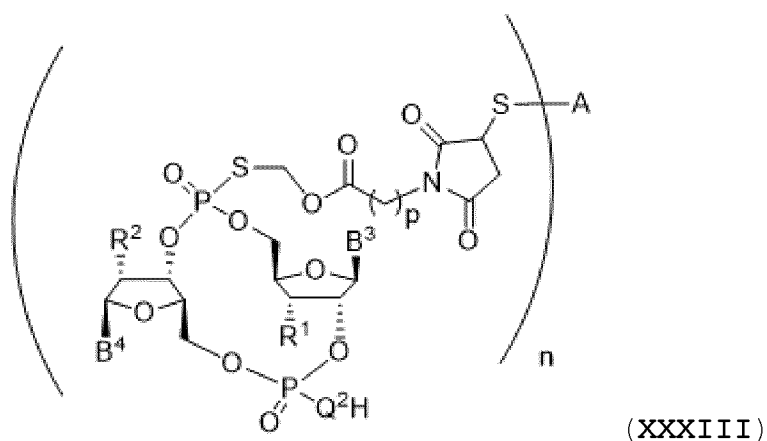


где:

R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_{1-3} алкил; и

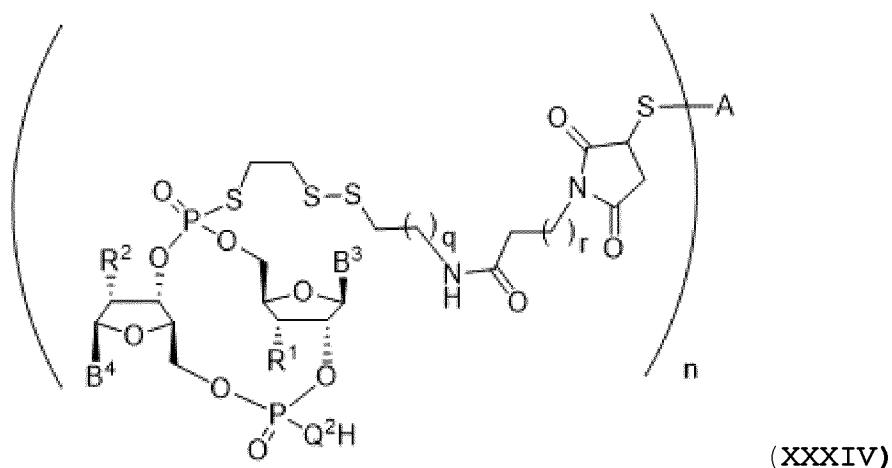
m равен 2, 3, 4 или 5.

56. Соединение по п. 52 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXXIII):



где p равен 4, 5 или 6.

57. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (XXXIV):



где:

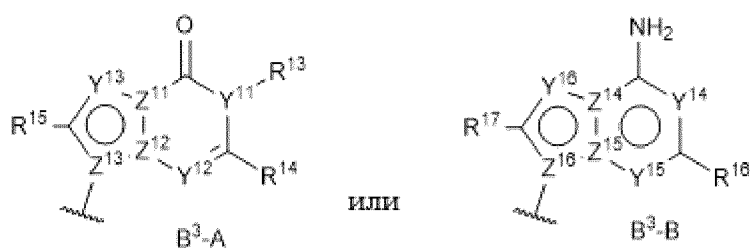
q равен 1, 2 или 3; и

r равен 1, 2 или 3.

58. Соединение по любому из пп. 32-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равен 2-8.

59. Соединение по любому из пп. 32-58 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 и B^4 независимо представляют собой необязательно замещенный 8-14-членный конденсированный бициклический ароматический гетероцикл.

60. Соединение по п. 59 или его фармацевтически приемлемая соль, где: B^3 представляет собой группу, представленную формулой (B^3-A) или формулой (B^3-B):



;

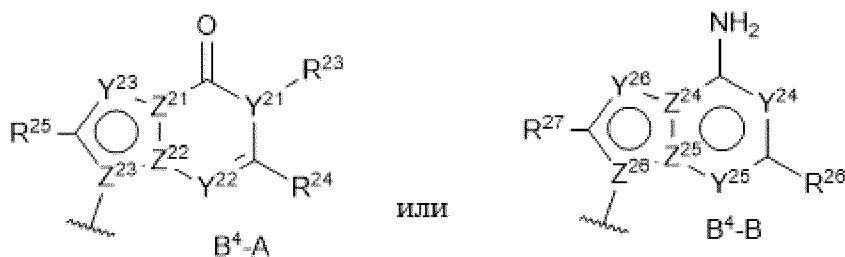
R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a} ;

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель;

B^4 представляет собой группу, представленную формулой (B^4-A) или формулой (B^4-B):



;

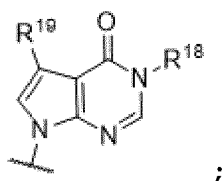
R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель.

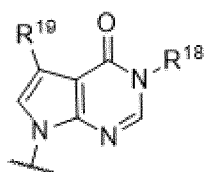
61. Соединение по любому из пп. 32-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из B^3 или B^4 представляет собой:



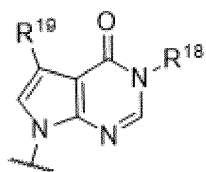
R^{18} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^{19} представляет собой атом галогена.

62. Соединение по п. 61 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 представляет собой:



63. Соединение по п. 61 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 представляет собой:

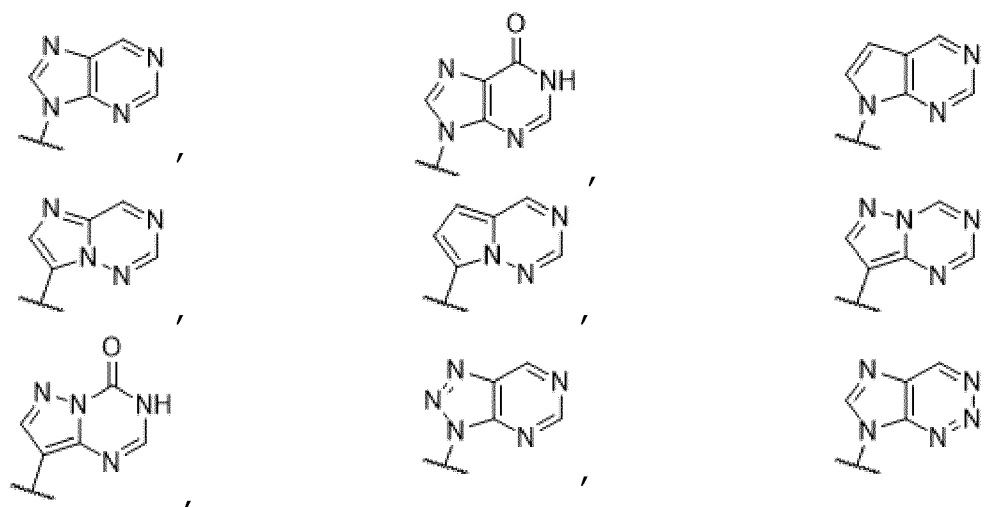


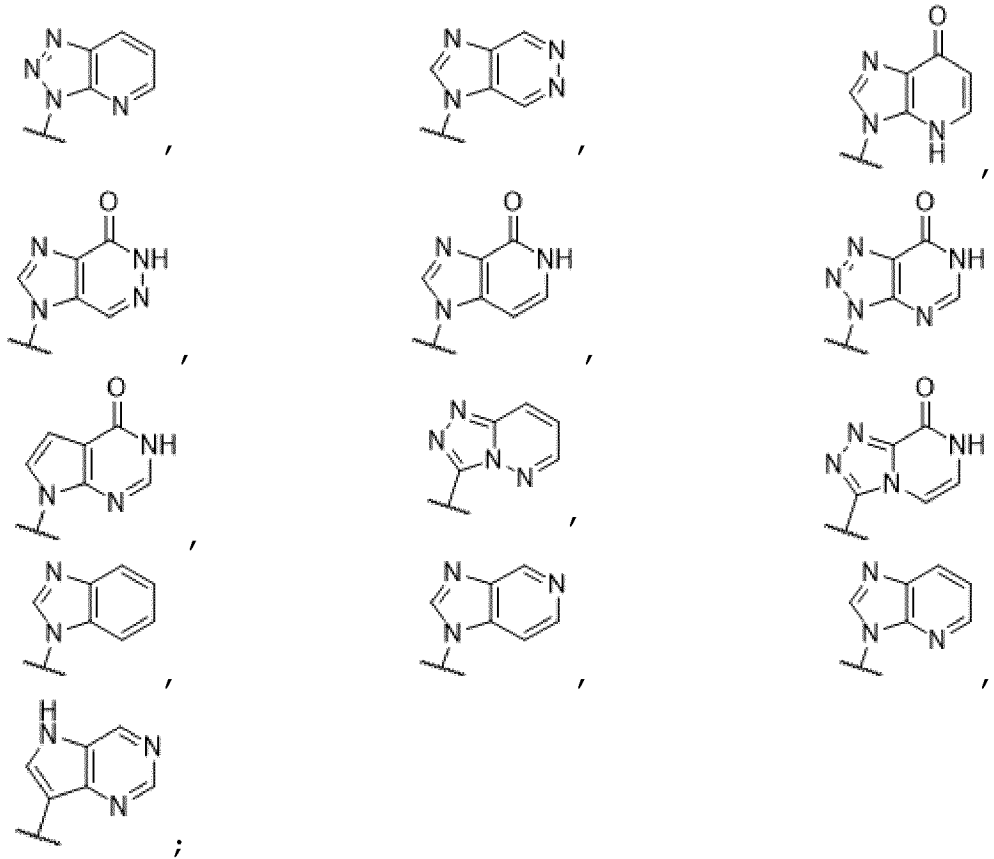
64. Соединение по любому из пп. 61-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой атом фтора.

65. Соединение по любому из пп. 61-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой водород.

66. Соединение по любому из пп. 61-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой метил.

67. Соединение по любому из пп. 62 или 64-66 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:

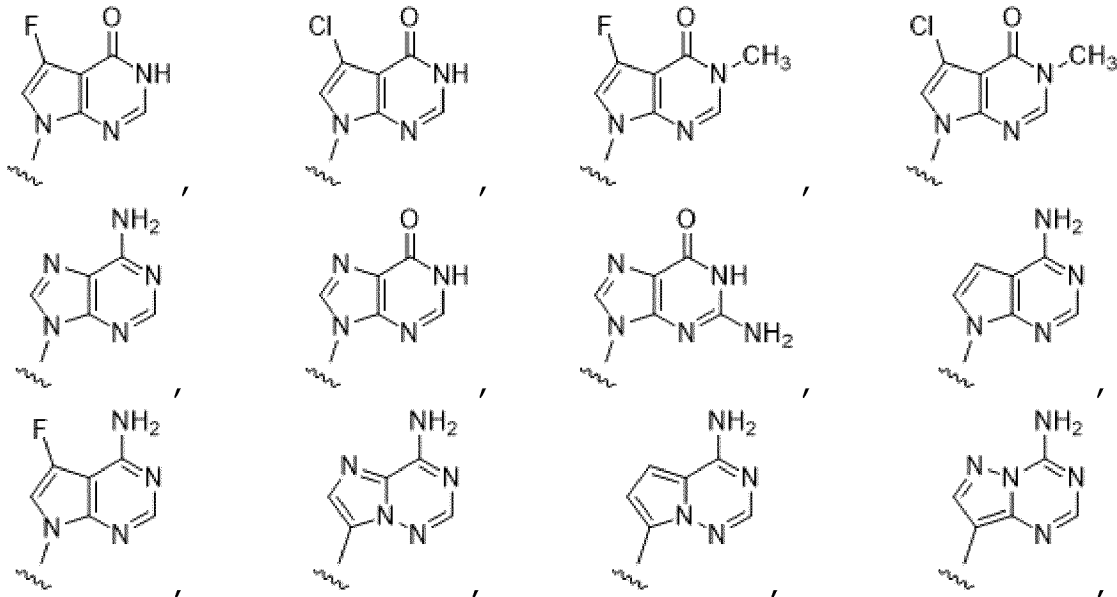


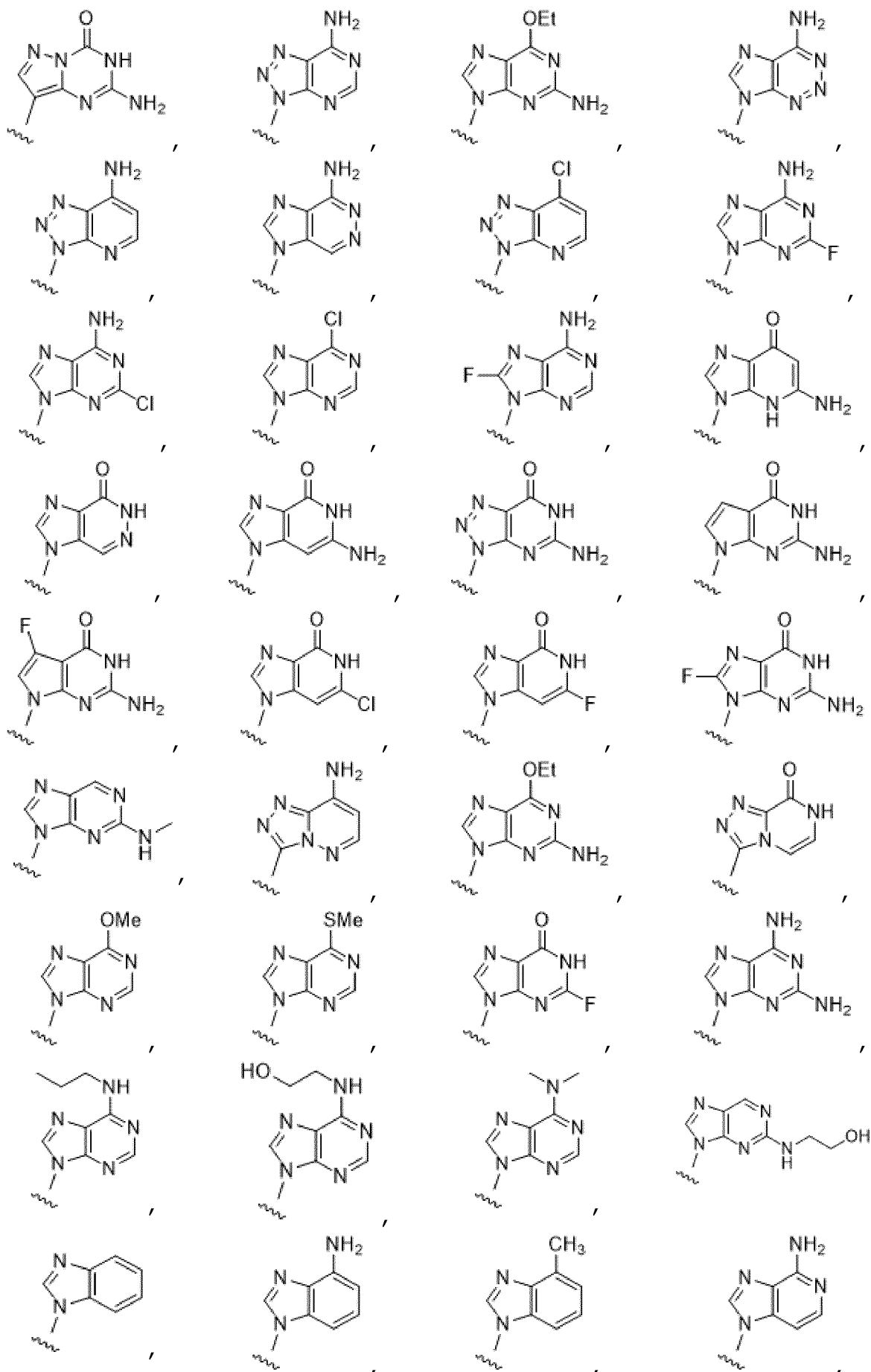


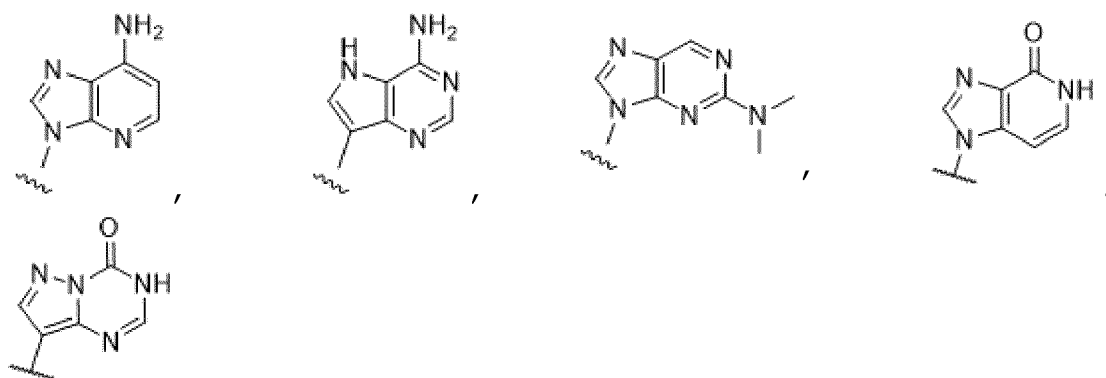
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

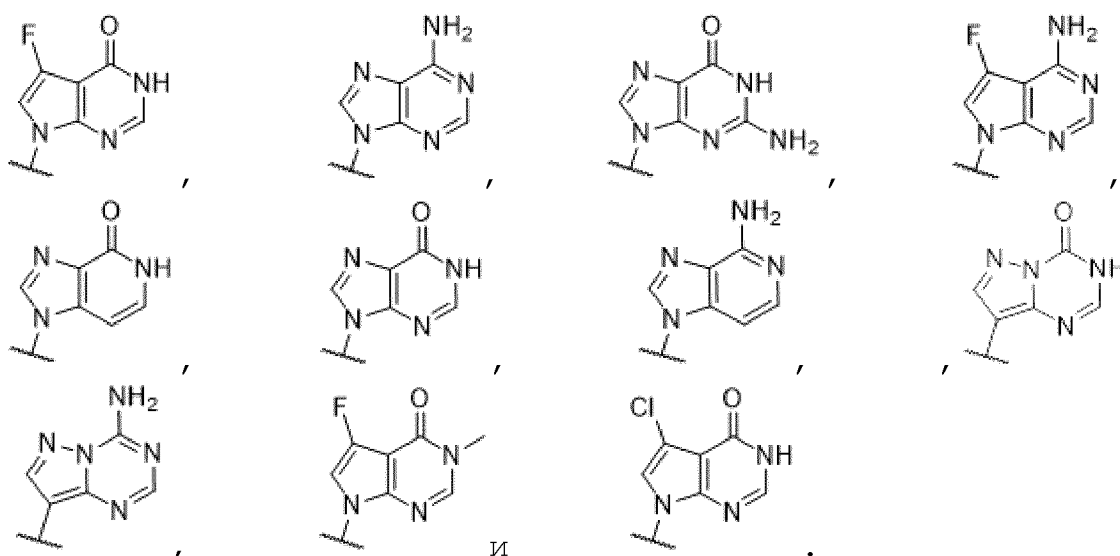
68. Соединение по п. 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



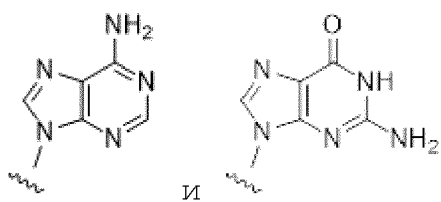




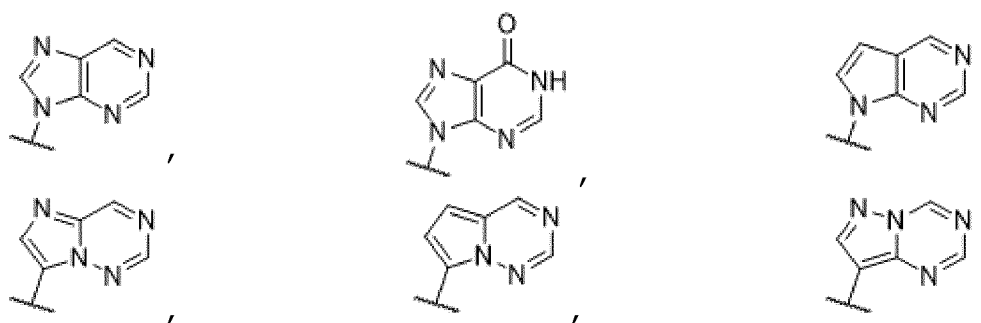
69. Соединение по п. 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:

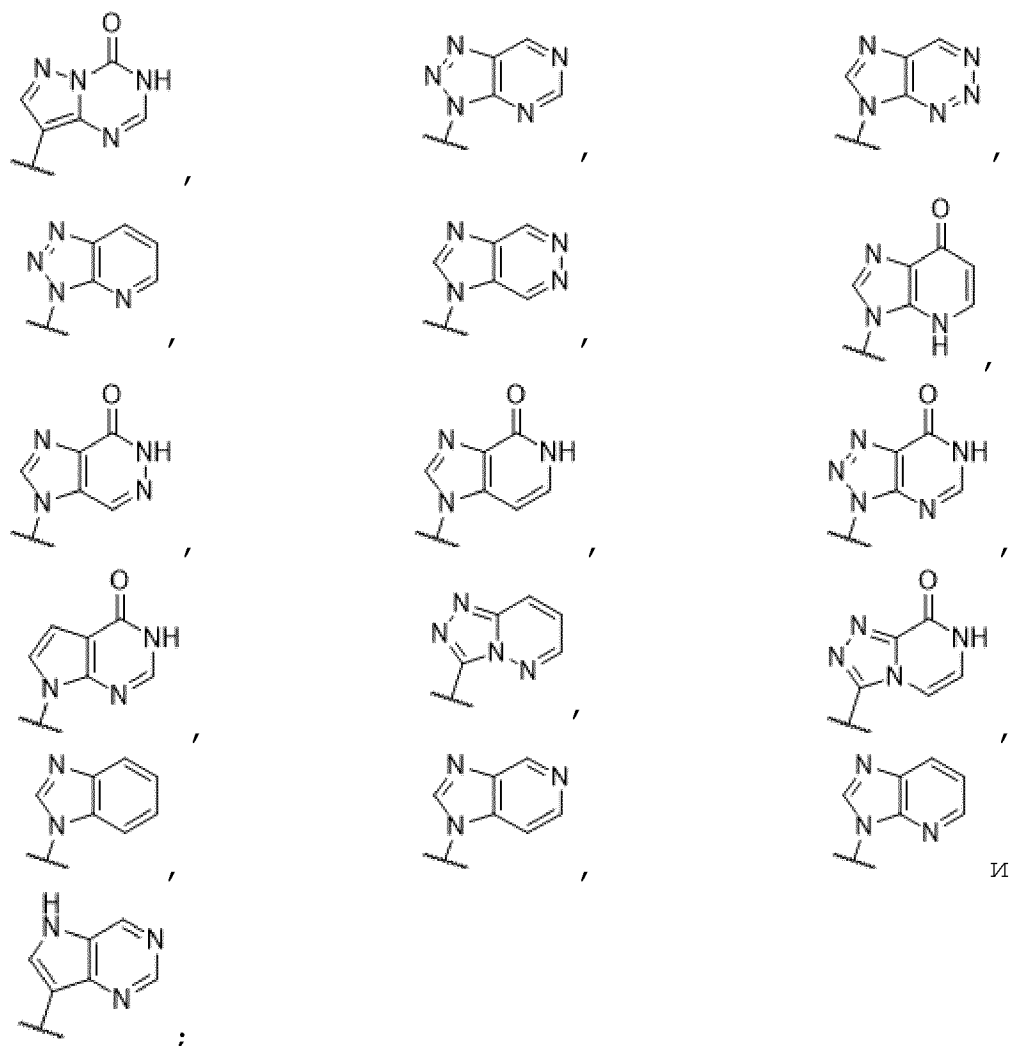


70. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



71. Соединение по любому из пп. 63–66 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:

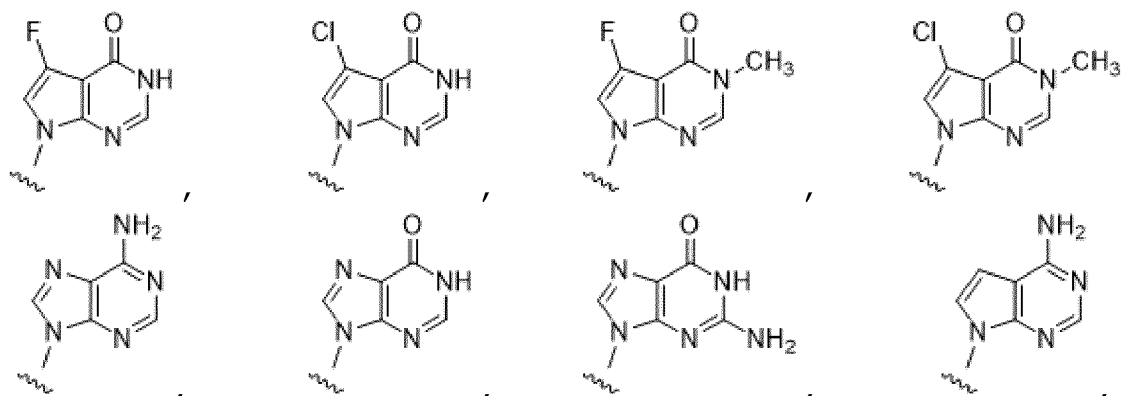


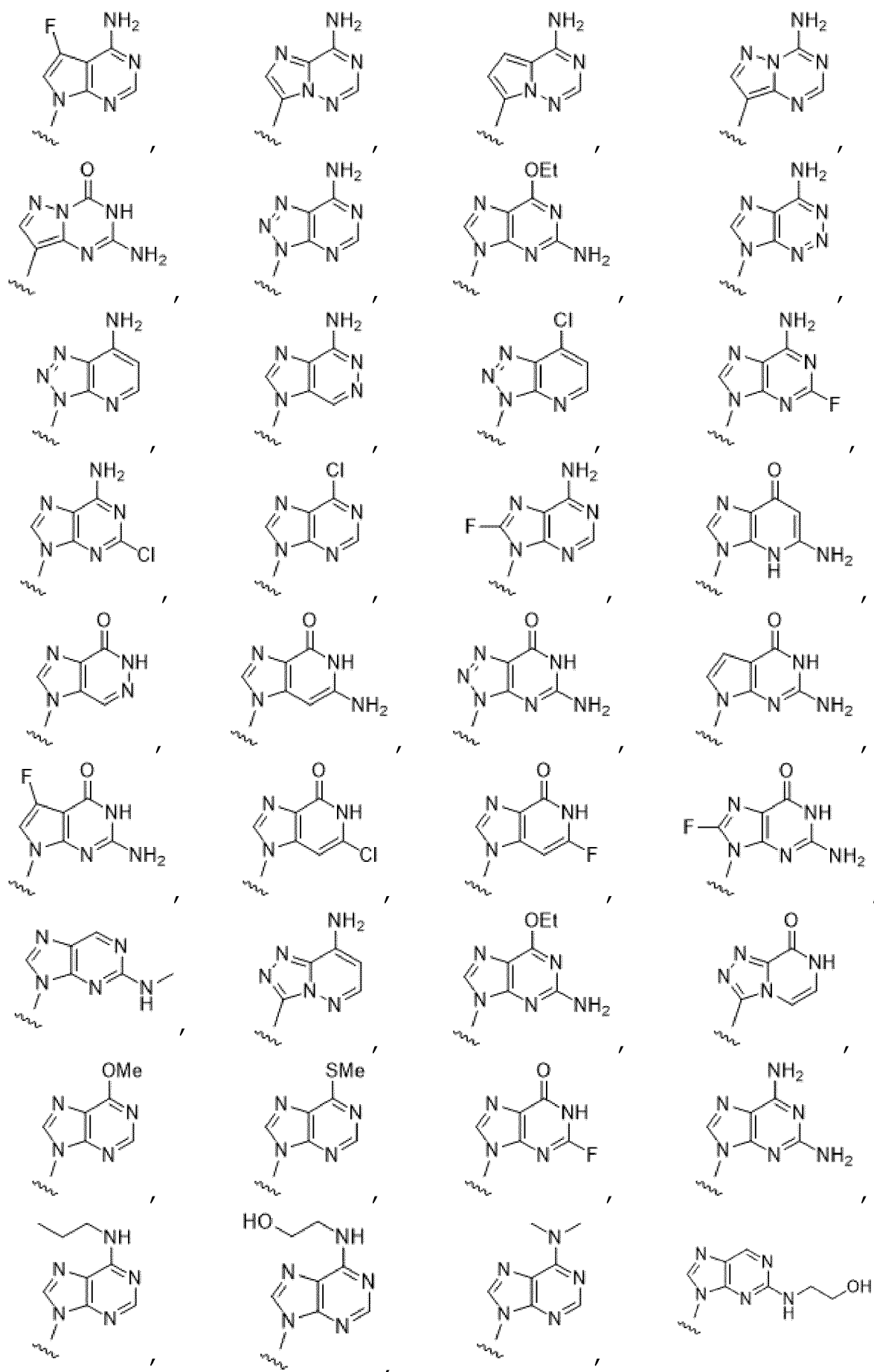


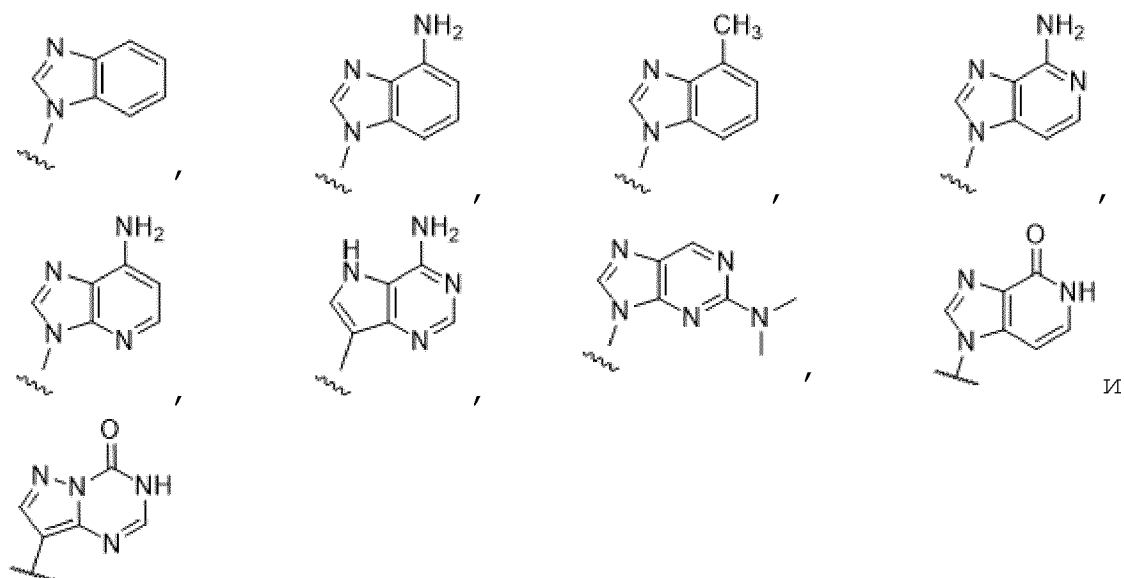
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

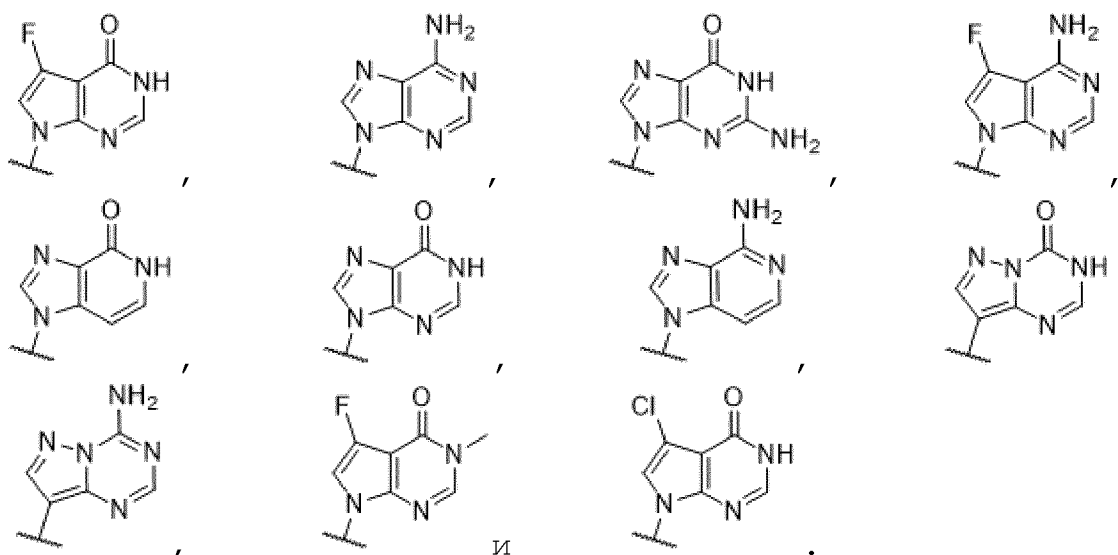
72. Соединение по п. 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



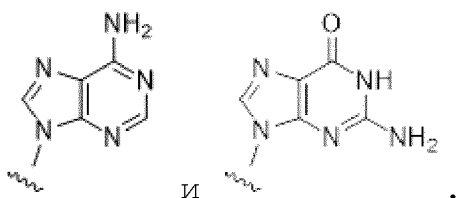




73. Соединение по п. 72 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



74. Соединение по п. 73 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



75. Соединение по любому из пп. 32-39, 44 или 46-74 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

76. Соединение по любому из пп. 32-39, 44 или 46-74 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом серы.

77. Соединение по любому из пп. 32–35, 40–43, 45, 46, 49–54 или 58–74 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом кислорода.

78. Соединение по любому из пп. 32–35, 40–43, 45, 46, 49–54 или 58–74 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом серы.

79. Соединение по любому из пп. 32–78 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 представляют собой атом кислорода и R^1 и R^2 независимо представляют собой гидроксильную группу, атом фтора или атом хлора.

80. Соединение по любому из пп. 32–79 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что антитело представляет собой анти-GCC антитело.

81. Соединение по п. 80 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что антитело представляет собой анти-GCC антитело, содержащее область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ. ID. No 1.

82. Соединение по пп. 80 или 81 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что антитело представляет собой анти-GCC антитело, содержащее область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ. ID. No 2.

83. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 3282 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

84. Способ лечения пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 130 или 32–82 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что пациент имеет рак.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

87. Способ по любому из пп. 84–86, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества второго терапевтического агента, пригодного для лечения рака.

88. Фармацевтическая композиция по пп. 31 или 83 для применения в лечении рака.

89. Фармацевтическая композиция по п. 88, отличающаяся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

90. Фармацевтическая композиция по п. 88, отличающаяся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

91. Соединение по любому из пп. 130 или 32-82 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

92. Соединение по п. 91, отличающееся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

93. Соединение по п. 91, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

94. Применение соединения по любому из пп. 130 или 32-82 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака.

95. Применение по п. 94, отличающееся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

96. Применение по п. 94, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

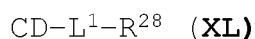
97. Набор, дополнительно содержащий соединение по любому из пп. 130 или 32-82 или фармацевтически приемлемую соль и инструкции по введению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, пациенту больному раком.

98. Набор по п. 97, отличающийся тем, что рак представляет собой любой один или более видов рака из Таблицы 7.

99. Набор по п. 97, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли и лимфомы.

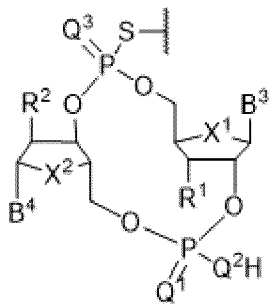
100. Набор по любому из пп. 97-99, дополнительно содержащий один или более дополнительных терапевтических агентов.

101. Соединение Формулы (XL) :

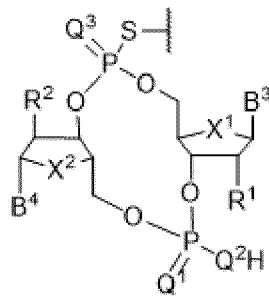


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

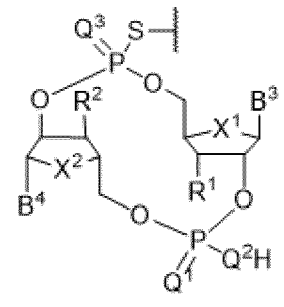
CD представляет собой группу, представленную любой из Формул (XX) - (XXIX) :



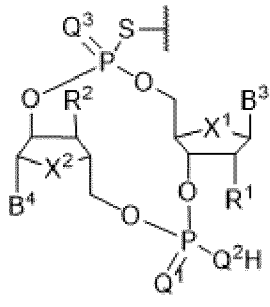
XX



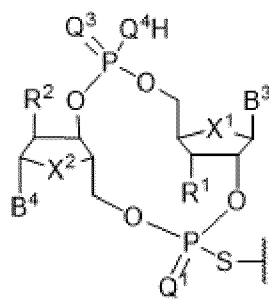
XXI



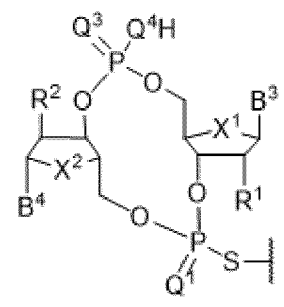
XXII



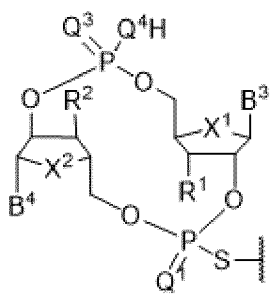
XXIII



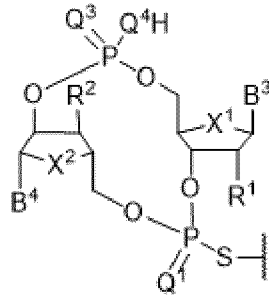
XXIV



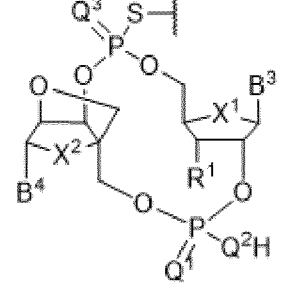
XXV



XXVI

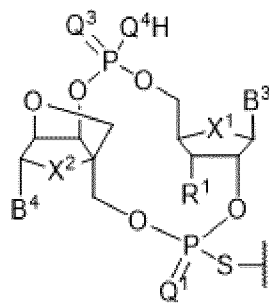


XXVII



XXVIII

ИЛИ



XXIX

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу, водород, аминогруппу или атом галогена;

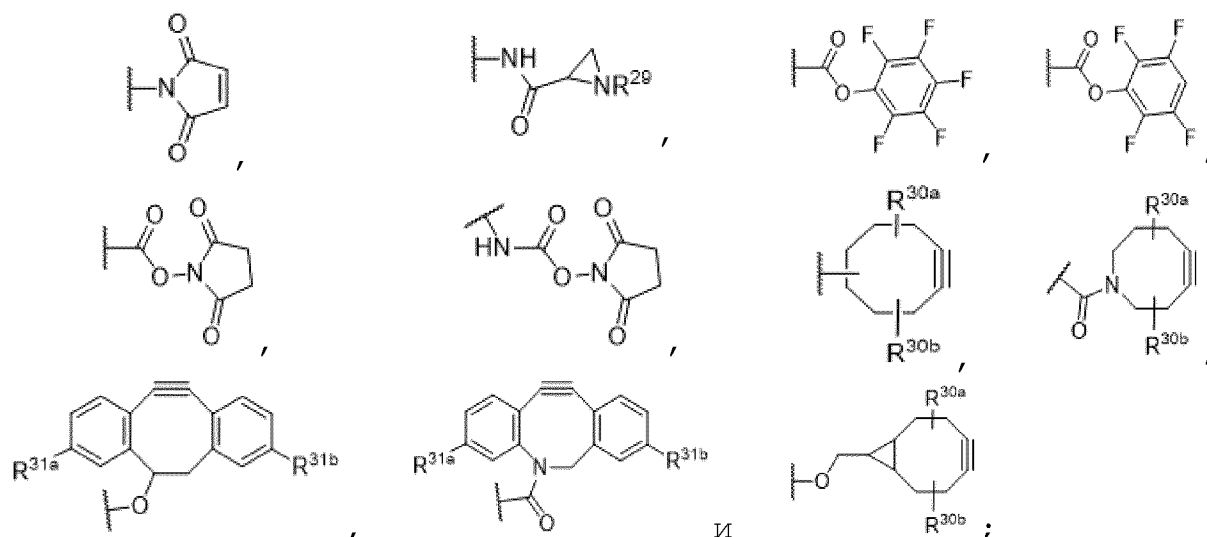
B^3 и B^4 независимо представляют собой необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода, CH_2 или атом серы;

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы;

L^1 представляет собой линкер;

R^{28} выбирают из группы, состоящей из $-N_3$, $-ONH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-NR^{29}C(=O)CH=CH_2$, $-SH$, $-S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-NR^{29}C(=O)CH_2Br$, $-NR^{29}C(=O)CH_2I$, $-C(=O)NHNH_2$, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-C\equiv CH$,



R^{29} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{30a} и R^{30b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$; и

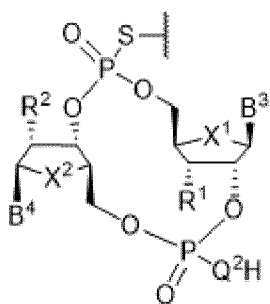
R^{31a} и R^{31b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$.

102. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена.

103. Соединение по пп. 101 или 102 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

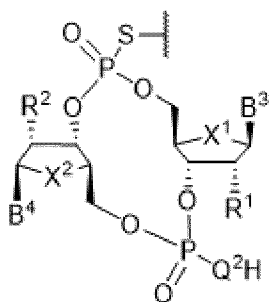
104. Соединение по любому из пп. 101-103 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^1 и Q^3 представляют собой атом кислорода.

105. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XX-A):



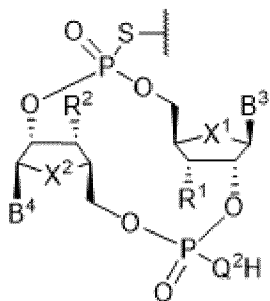
XX-A.

106. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXI-A):



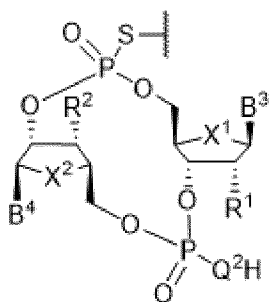
XXI-A.

107. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXII-A):



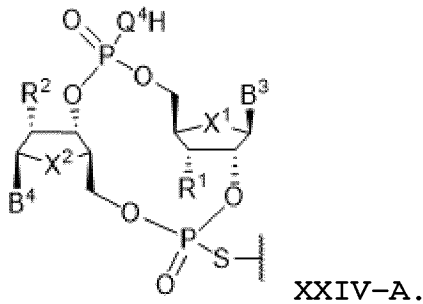
XXII-A.

108. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIII-A):

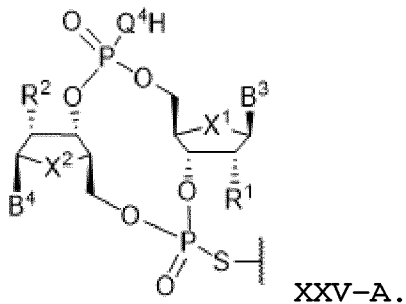


XXIII-A.

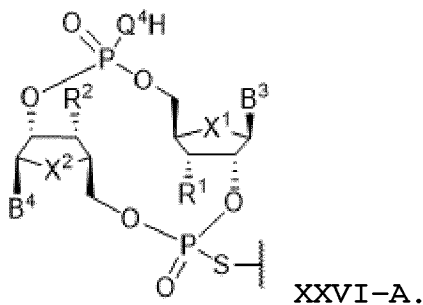
109. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIV-A):



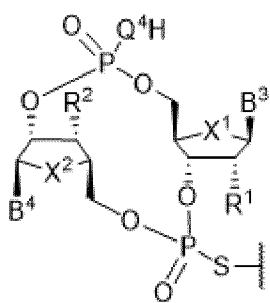
110. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXV-A):



111. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVI-A):

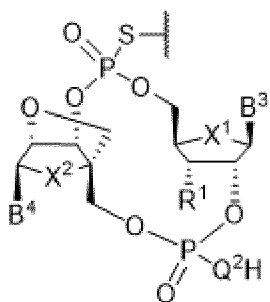


112. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVII-A):



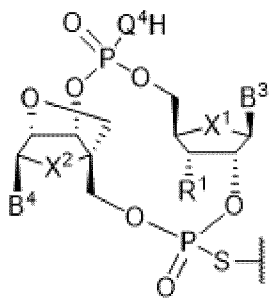
XXVII-A.

113. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVIII-A):



XXVIII-A.

114. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIX-A):



XXIX-A.

115. Соединение по любому из пп. 101-114 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой $-X^3-T-Z-$;

X^3 представляет собой $-(CH_2)_o-$,



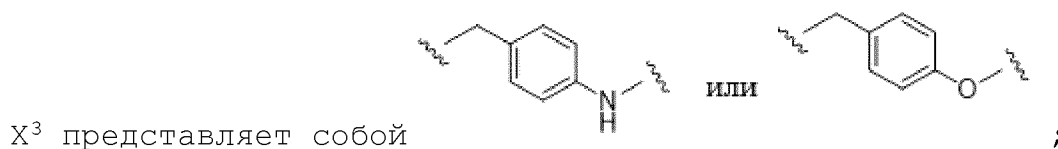
о равен 1, 2 или 3; или

X^3 отсутствует;

T представляет собой пептид или отсутствует; и

Z представляет собой спейсер.

116. Соединение по п. 115 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

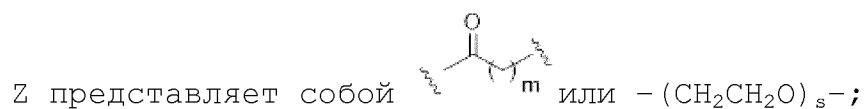


водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

117. Соединение по п. 116 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



118. Соединение по любому из пп. 115-117 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



m равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

s равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

119. Соединение по п. 115 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^3 представляет собой $-CH_2-$;



p равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

120. Соединение по п. 115 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^3 представляет собой $-CH_2CH_2-$;



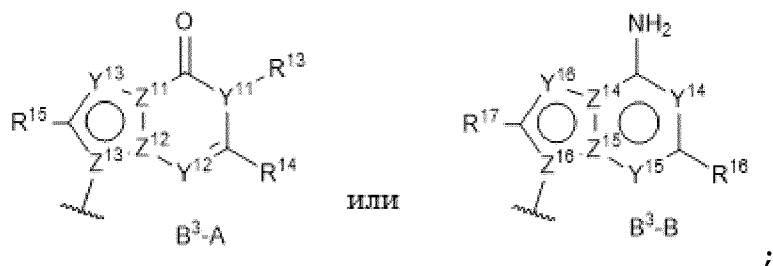
q равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

r равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

121. Соединение по любому из пп. 101-120 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 и B^4 независимо представляют собой необязательно замещенный 8-14-членный конденсированный бициклический ароматический гетероцикл.

122. Соединение по п. 121 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

B^3 представляет собой группу, представленную формулой (B^3-A) или формулой (B^3-B):



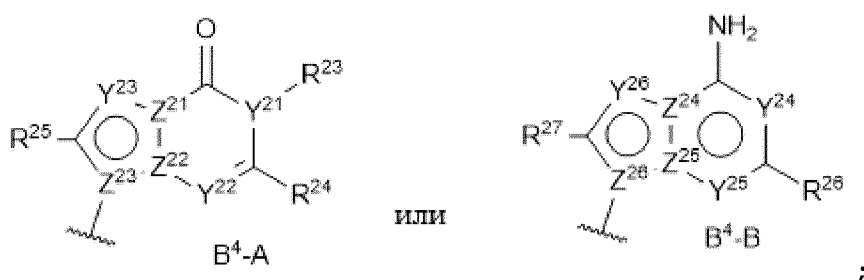
R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} и Y^{16} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{1a} ;

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} и Z^{16} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{1a} представляет собой атом водорода или заместитель;

B^4 представляет собой группу, представленную формулой (B^4-A) или формулой (B^4-B):



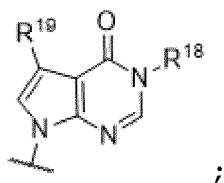
R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель.

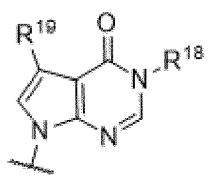
123. Соединение по любому из пп. 101–122 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из V^3 или V^4 представляет собой:



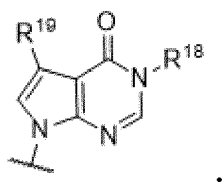
R^{18} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^{19} представляет собой атом галогена.

124. Соединение по п. 123 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 представляет собой:



125. Соединение по п. 123 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 представляет собой:

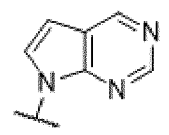
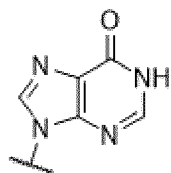
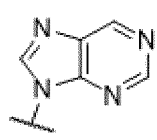


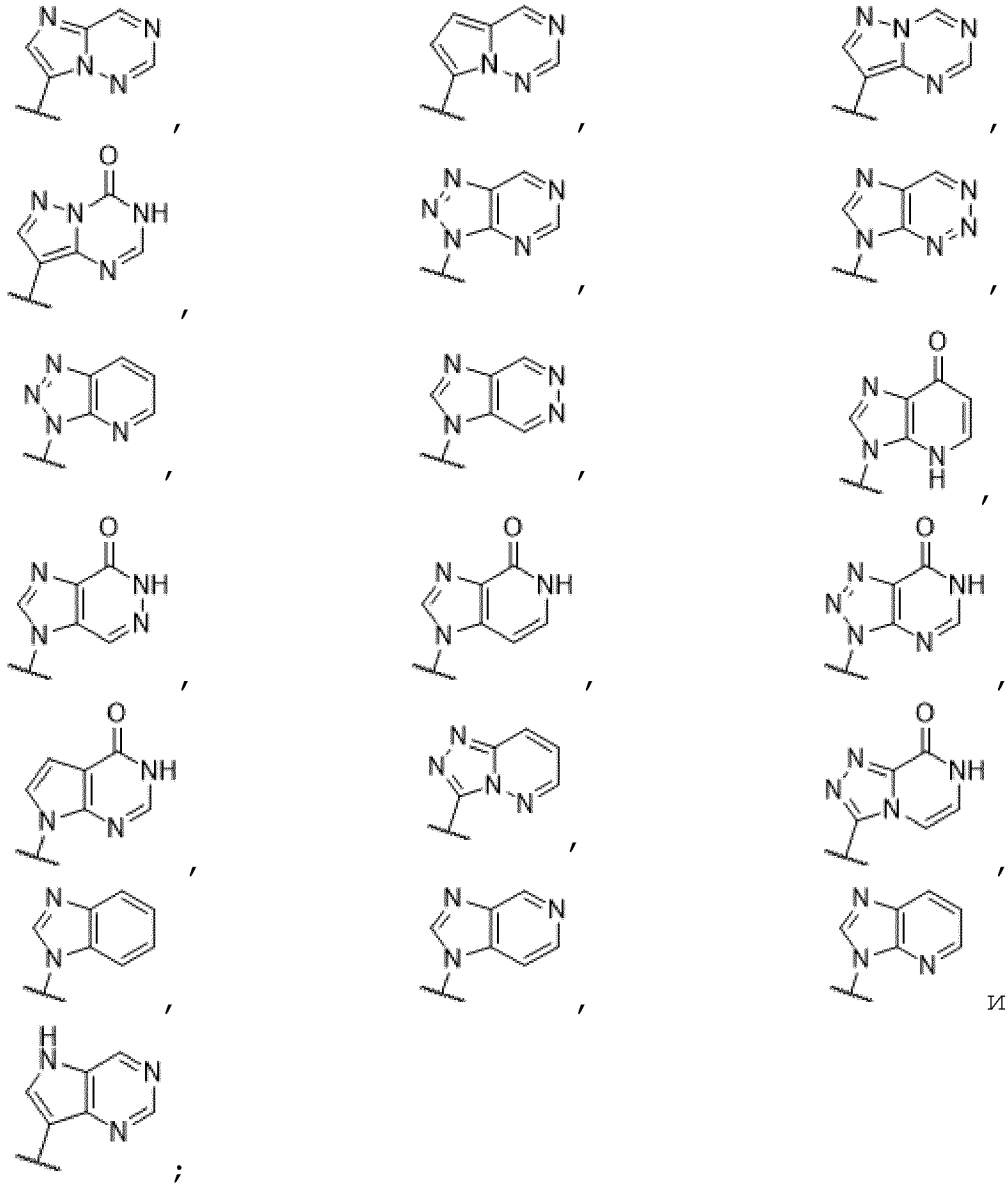
126. Соединение по любому из пп. 123–125 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой атом фтора.

127. Соединение по любому из пп. 123–126 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой водород.

128. Соединение по любому из пп. 123–126 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой метил.

129. Соединение по любому из пп. 124 или 126–128 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:

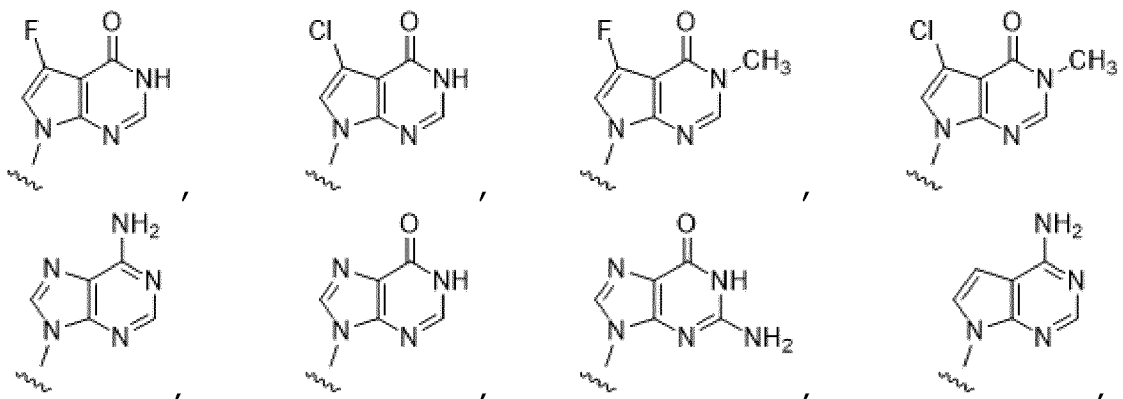


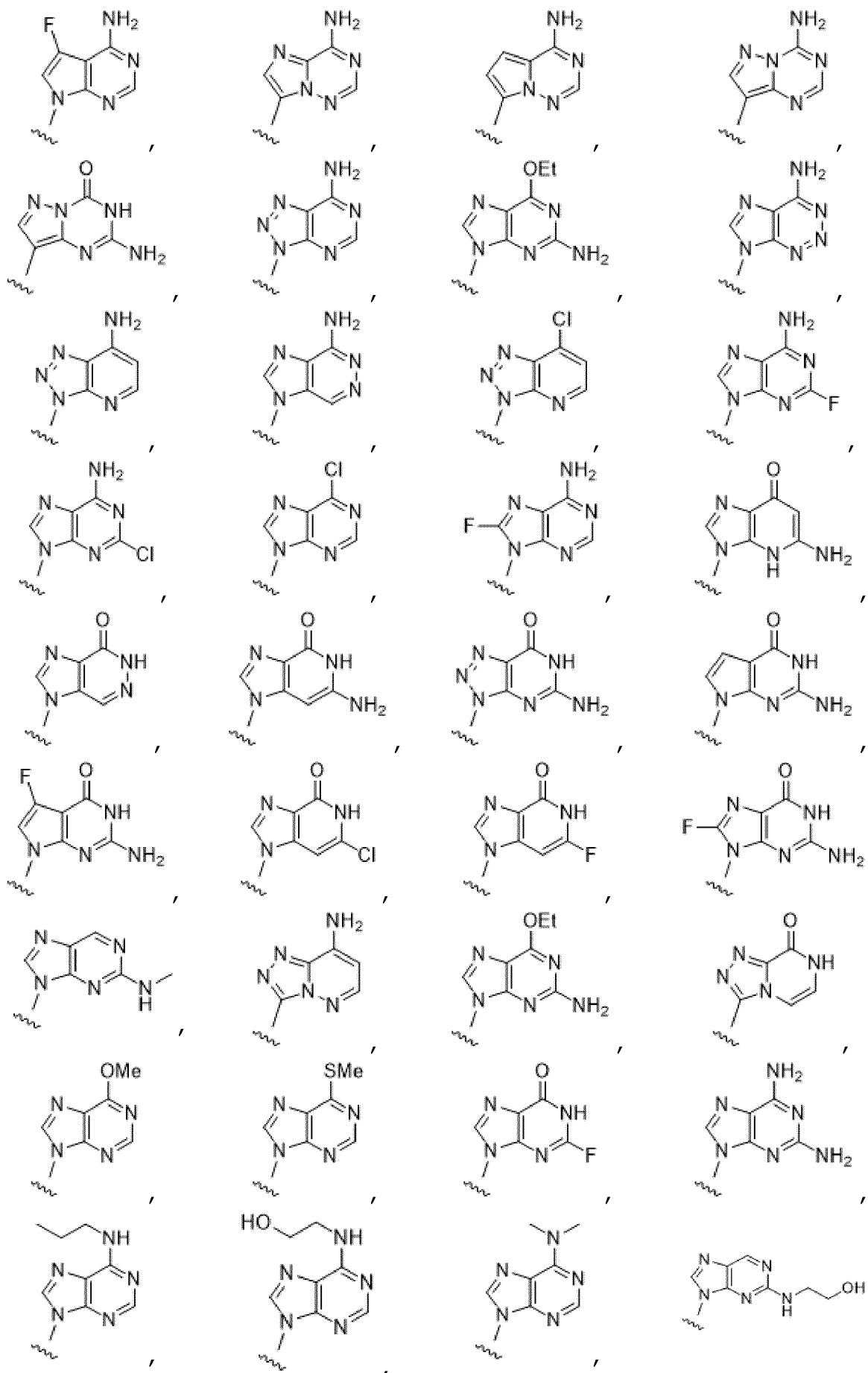


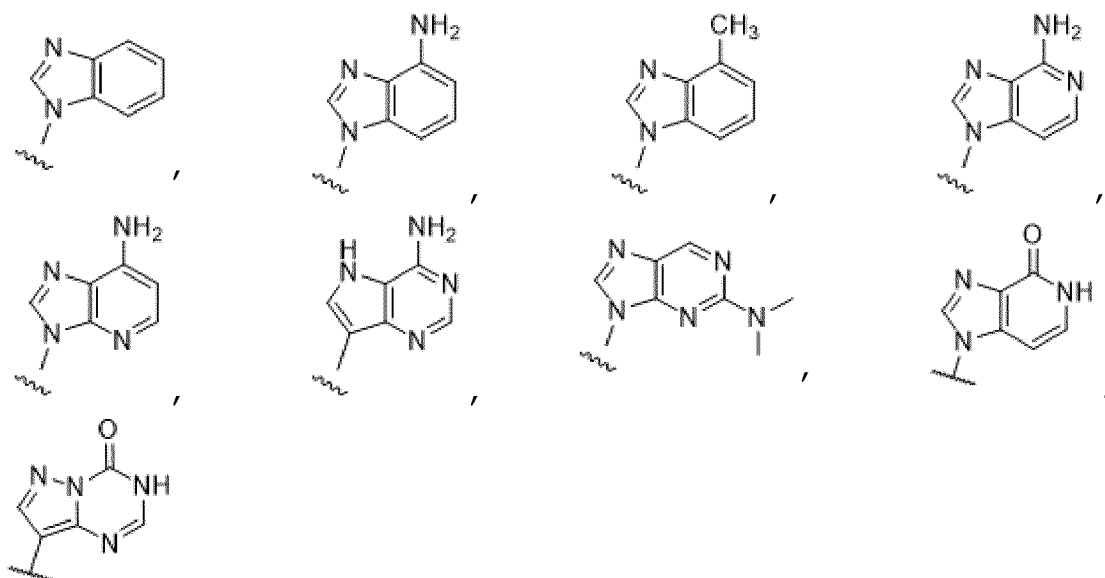
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

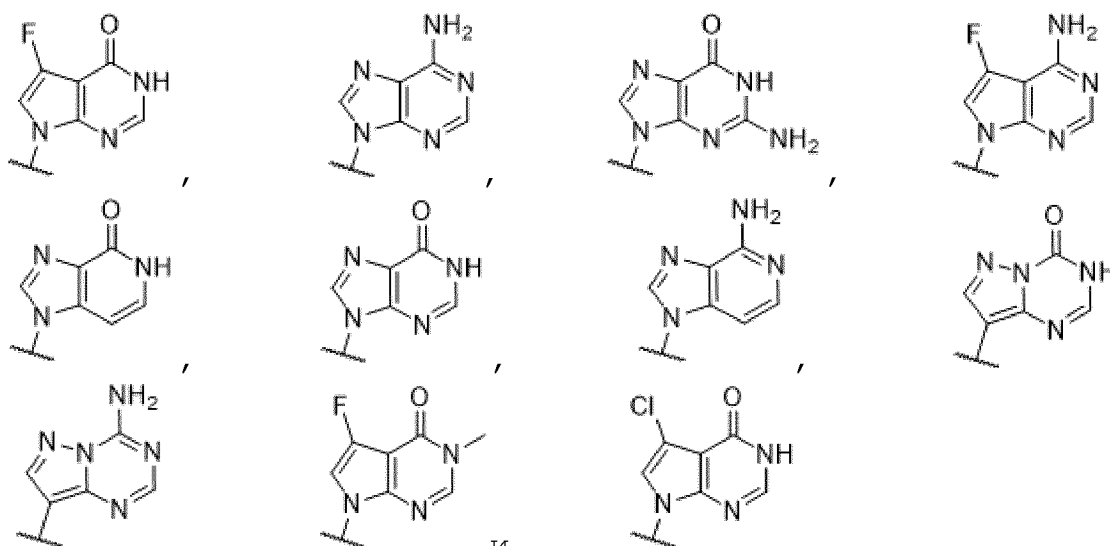
130. Соединение по п. 129 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



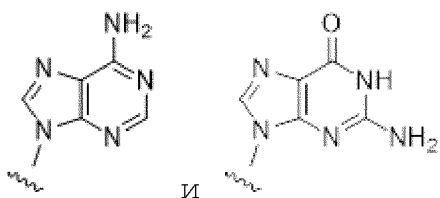




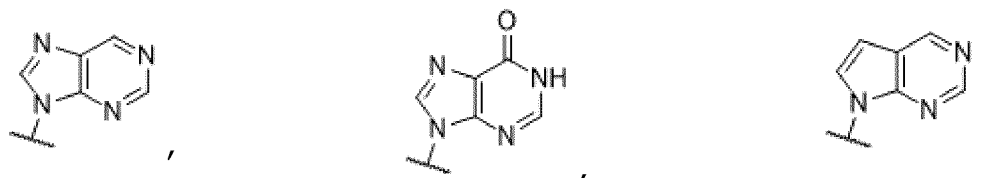
131. Соединение по п. 130 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^4 выбирают из группы, состоящей из:

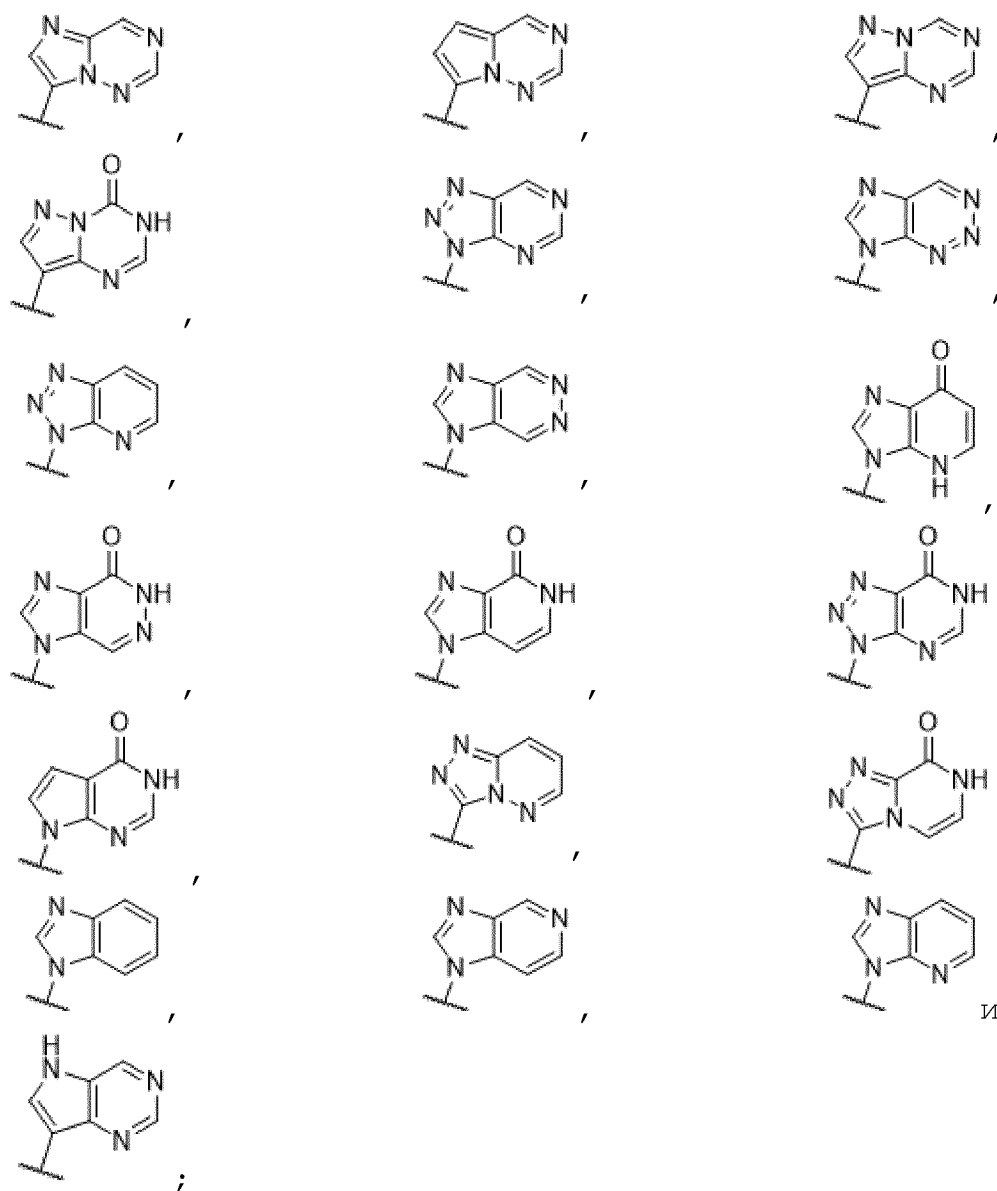


132. Соединение по п. 131 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^4 выбирают из группы, состоящей из:



133. Соединение по любому из пп. 125–128 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 выбирают из группы, состоящей из:

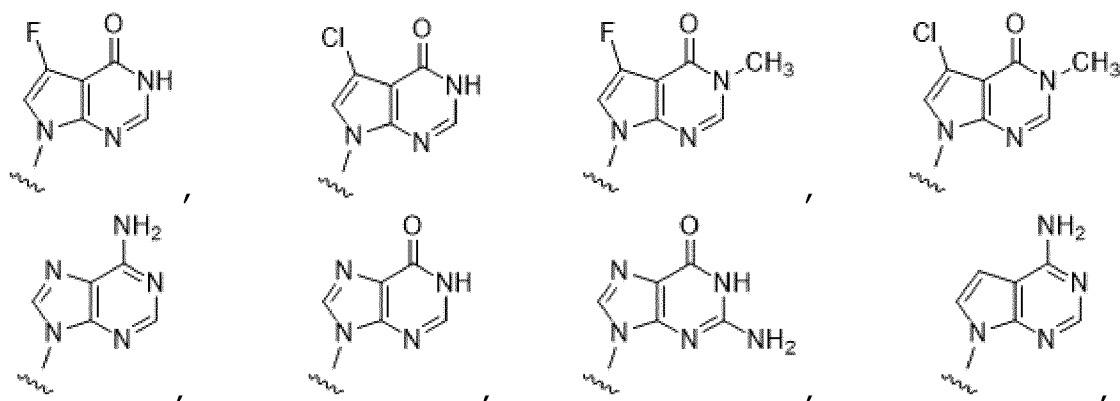


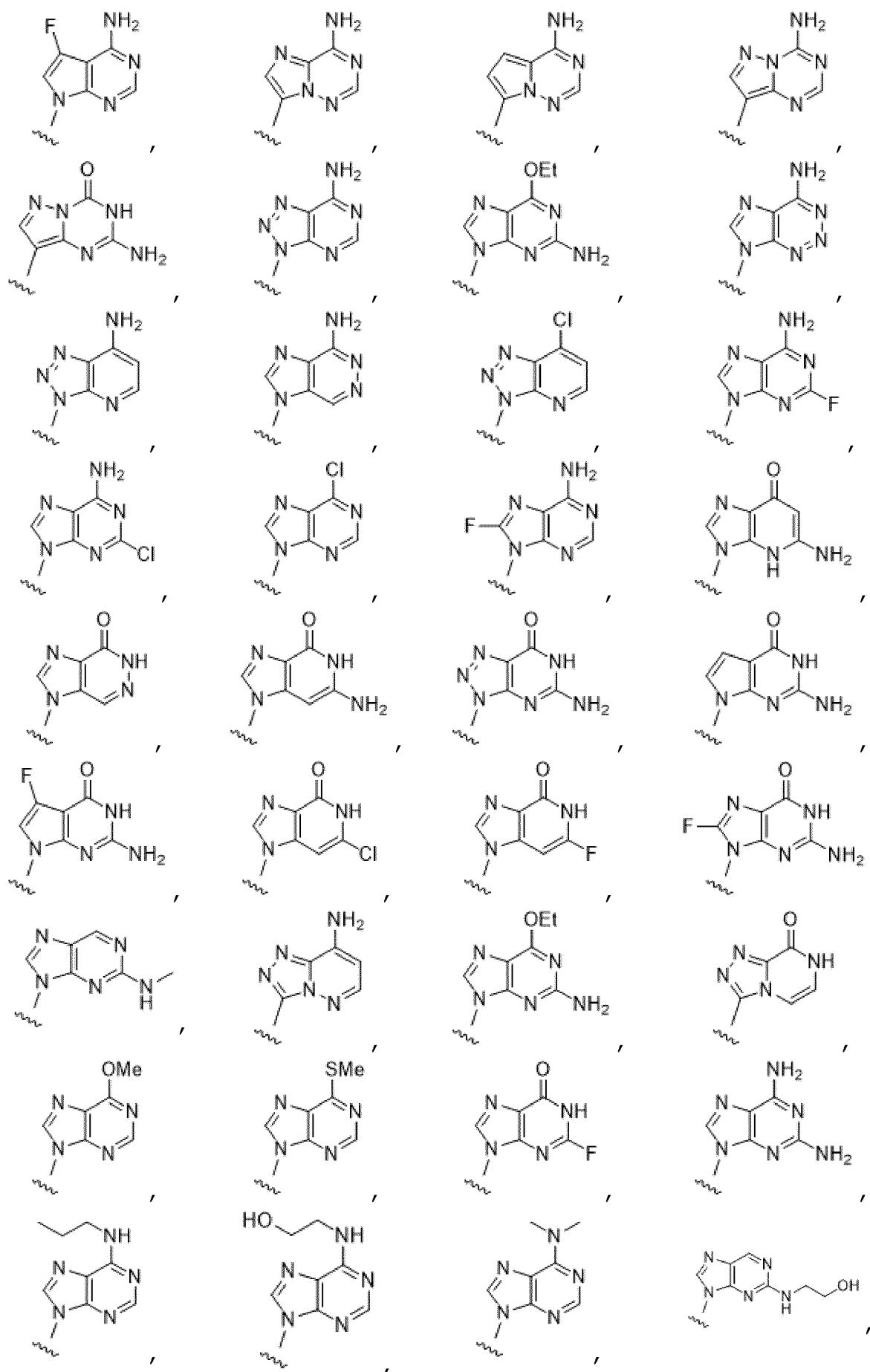


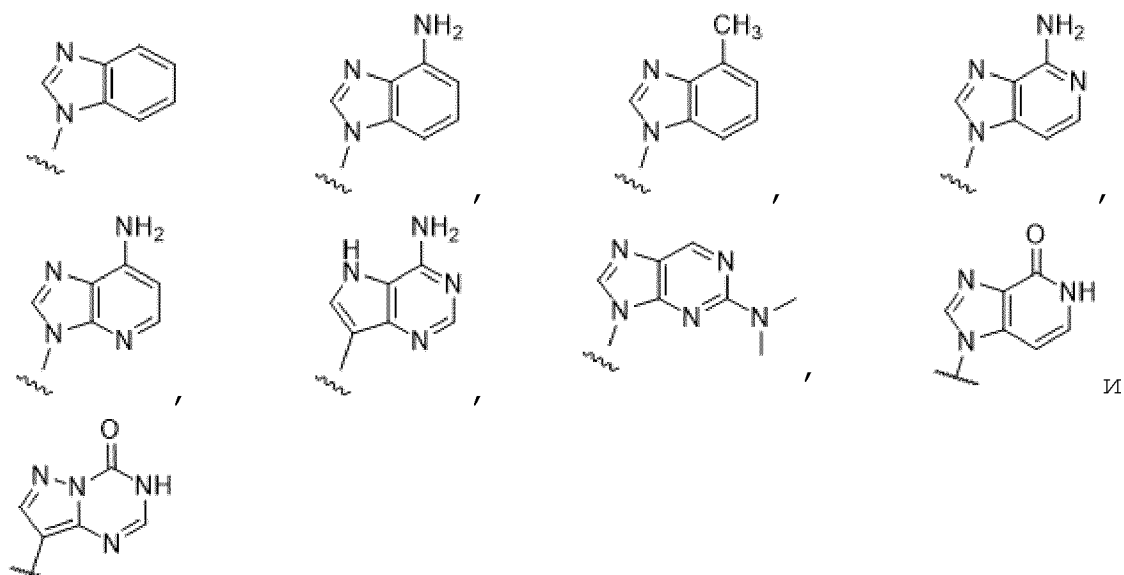
каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

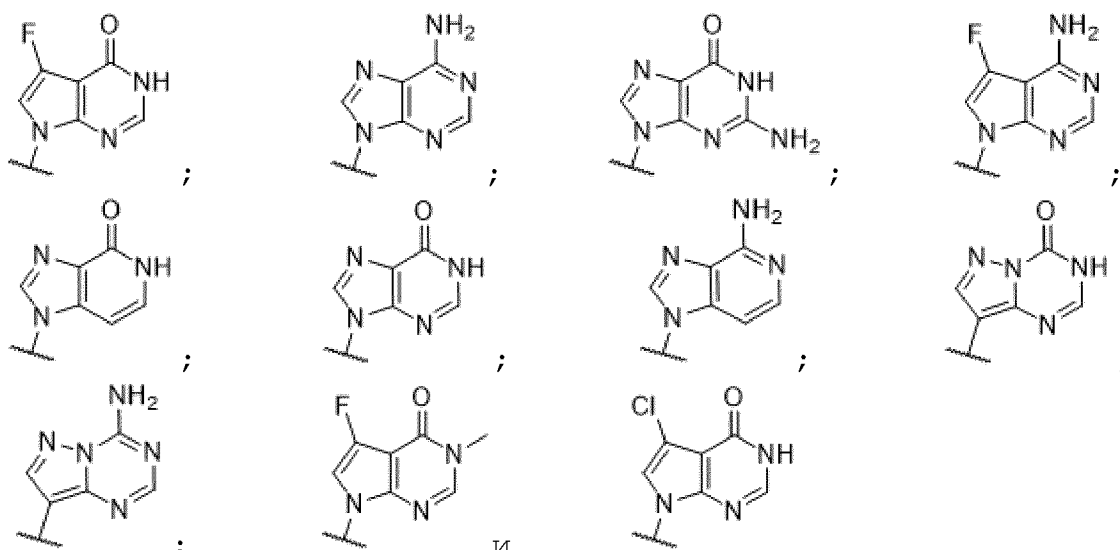
134. Соединение по п. 133 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



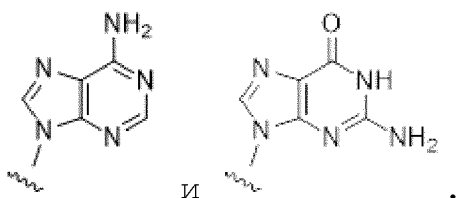




135. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 выбирают из группы, состоящей из:



136. Соединение по п. 135 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 выбирают из группы, состоящей из:



137. Соединение по любому из пп. 101-108, 113 или 115-136 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

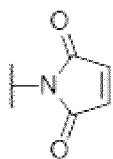
138. Соединение по любому из пп. 101-108, 113 или 115-136, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом серы.

139. Соединение по любому из пп. 101-104, 109-112, 114 или 115-136 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом кислорода.

140. Соединение по любому из пп. 101-104, 109-112, 114 или 115-136 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом серы.

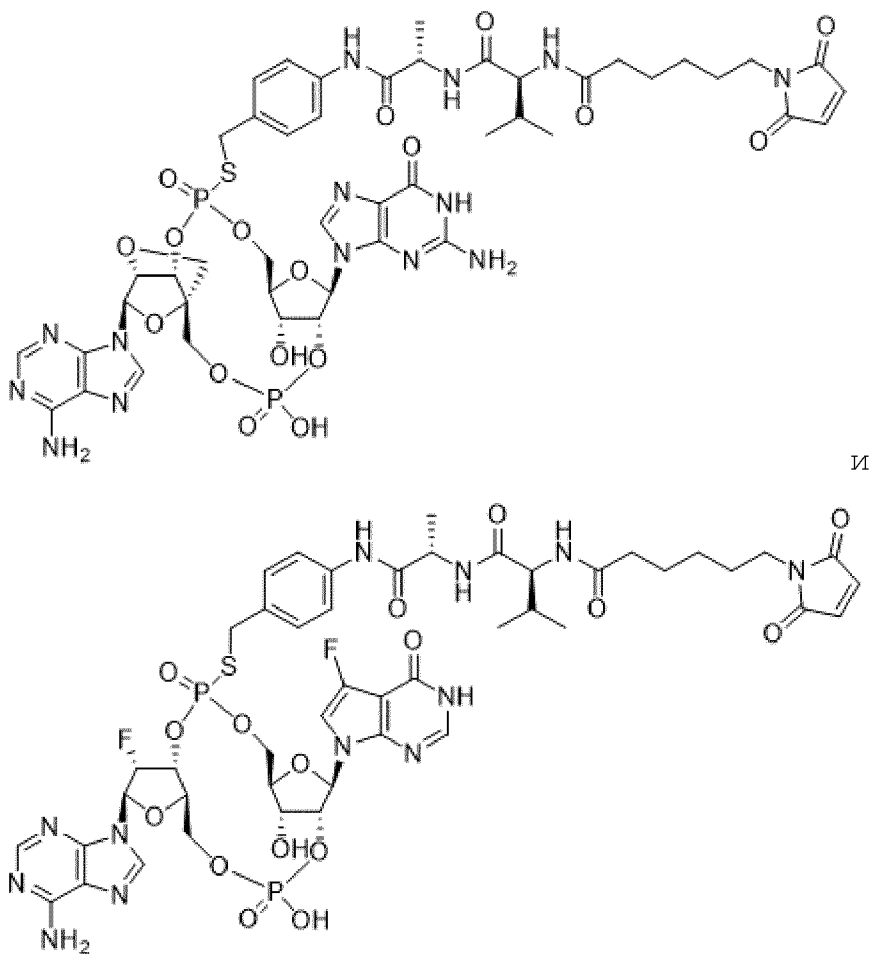
141. Соединение по любому из пп. 101-142 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 представляют собой атом кислорода и R^1 и R^2 независимо представляют собой гидроксильную группу или атом фтора.

142. Соединение по любому из пп. 101-141, где R^{28}



представляет собой .

143. Соединение по п. 142, выбранное из группы, состоящей из:



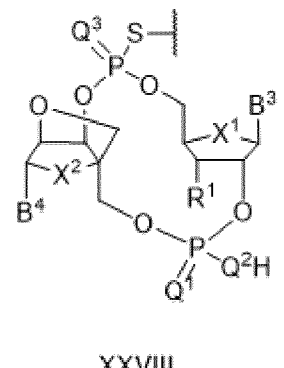
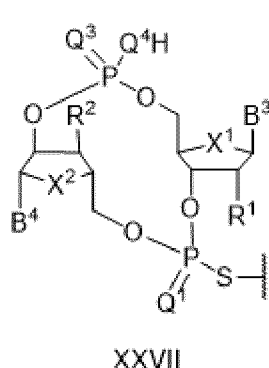
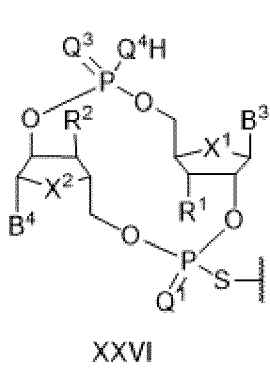
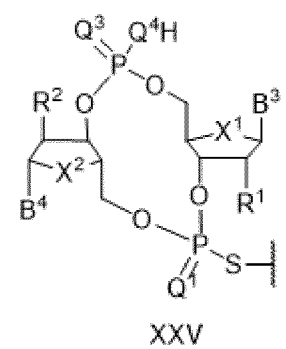
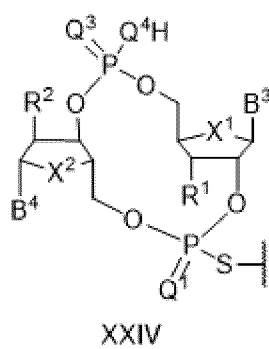
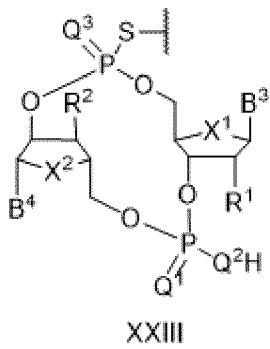
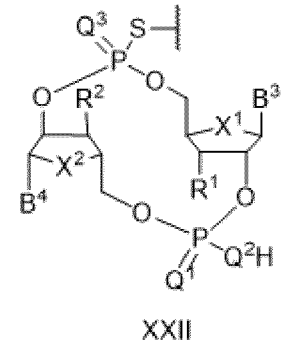
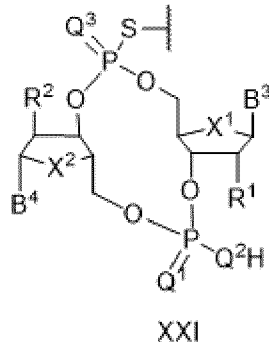
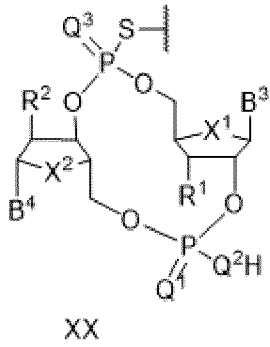
и

144. Соединение Формулы (XLI):

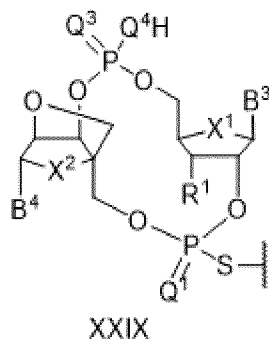
(CD-L²)_u-DA (XLI)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

CD представляет собой группу, представленную любой из Формул (XX) – (XXIX):



ИЛИ



R¹ и R², каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу, водород, аминогруппу или атом галогена;

B^3 и B^4 независимо представляют собой необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу;

X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода, CH_2 или атом серы;

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы;

L^2 представляет собой линкер; или

L^2 отсутствует;

DA представляет собой агент доставки лекарственного средства; и

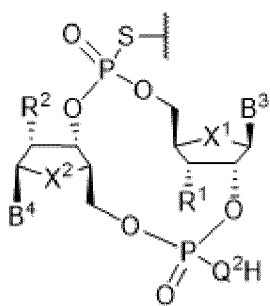
и равен 1-1000.

145. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксильную группу или атом галогена.

146. Соединение по пп. 144 или 145 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 , каждый независимо, представляют собой атом кислорода или атом серы.

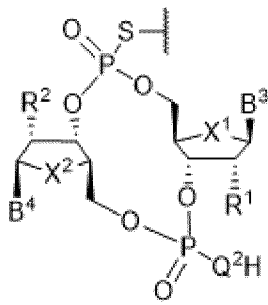
147. Соединение по любому из пп. 144-146 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^1 и Q^3 представляют собой атом кислорода.

148. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную формулой (XX-A):



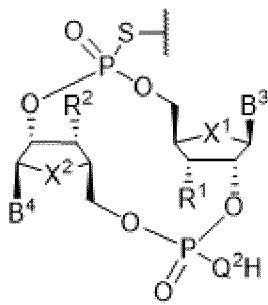
XX-A.

149. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную формулой (XXI-A):



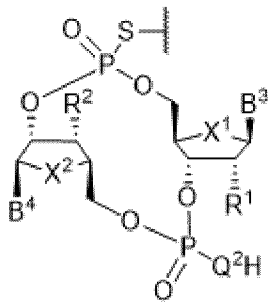
XXI-A.

150. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXII-A):



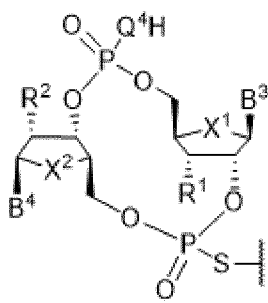
XXII-A.

151. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIII-A):



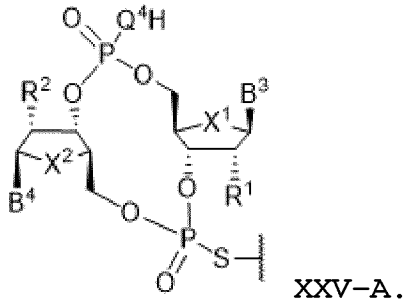
XXIII-A.

152. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIV-A):

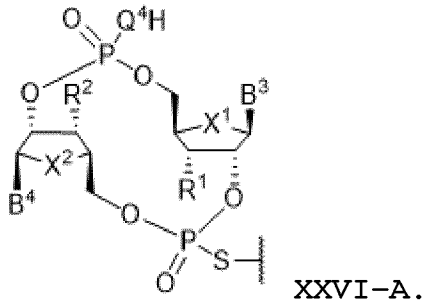


XXIV-A.

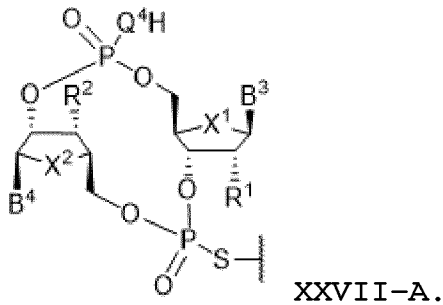
152. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXV-A):



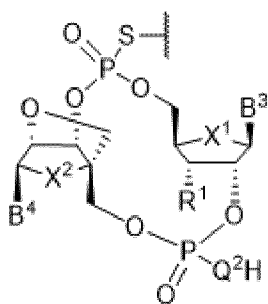
153. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVI-A):



154. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVII-A):

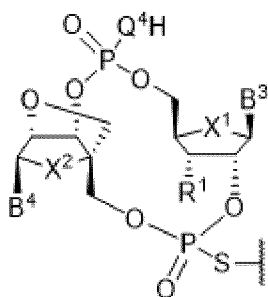


155. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXVIII-A):



XXVIII-A.

156. Соединение по п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где CD представляет собой группу, представленную Формулой (XXIX-A):

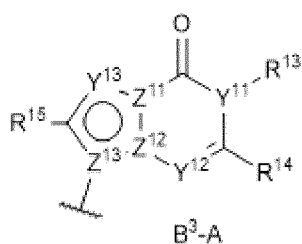


XXIX-A.

157. Соединение по любому из пп. 144-156 или его фармацевтически приемлемая соль, где B³ и B⁴ независимо представляют собой необязательно замещенный 8-14-членный конденсированный бициклический ароматический гетероцикл.

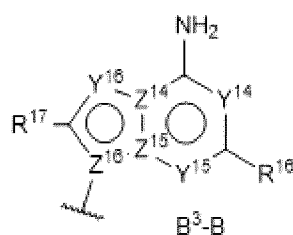
158. Соединение по п. 157 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

B³ представляет собой группу, представленную формулой (B³-A) или формулой (B³-B):



B³-A

ИЛИ



B³-B

;

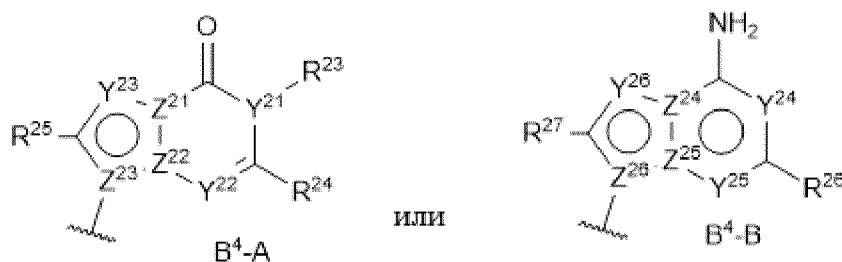
R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷, каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y¹¹, Y¹², Y¹³, Y¹⁴, Y¹⁵ и Y¹⁶, каждый независимо, представляют собой N или CR¹ᵃ;

Z¹¹, Z¹², Z¹³, Z¹⁴, Z¹⁵ и Z¹⁶, каждый независимо, представляют собой N или C;

R¹ᵃ представляет собой атом водорода или заместитель;

B^4 представляет собой группу, представленную формулой (B^4-A) или формулой (B^4-B):



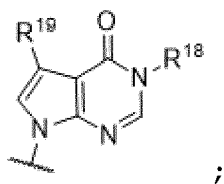
R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

Y^{21} , Y^{22} , Y^{23} , Y^{24} , Y^{25} и Y^{26} , каждый независимо, представляют собой N или CR^{2a} ;

Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} и Z^{26} , каждый независимо, представляют собой N или C;

R^{2a} представляет собой атом водорода или заместитель.

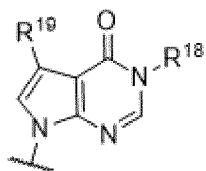
159. Соединение по любому из пп. 144-158 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из B^3 или B^4 представляет собой:



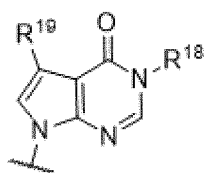
R^{18} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^{19} представляет собой атом галогена.

160. Соединение по п. 159 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 представляет собой:



161. Соединение по п. 159 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^4 представляет собой:

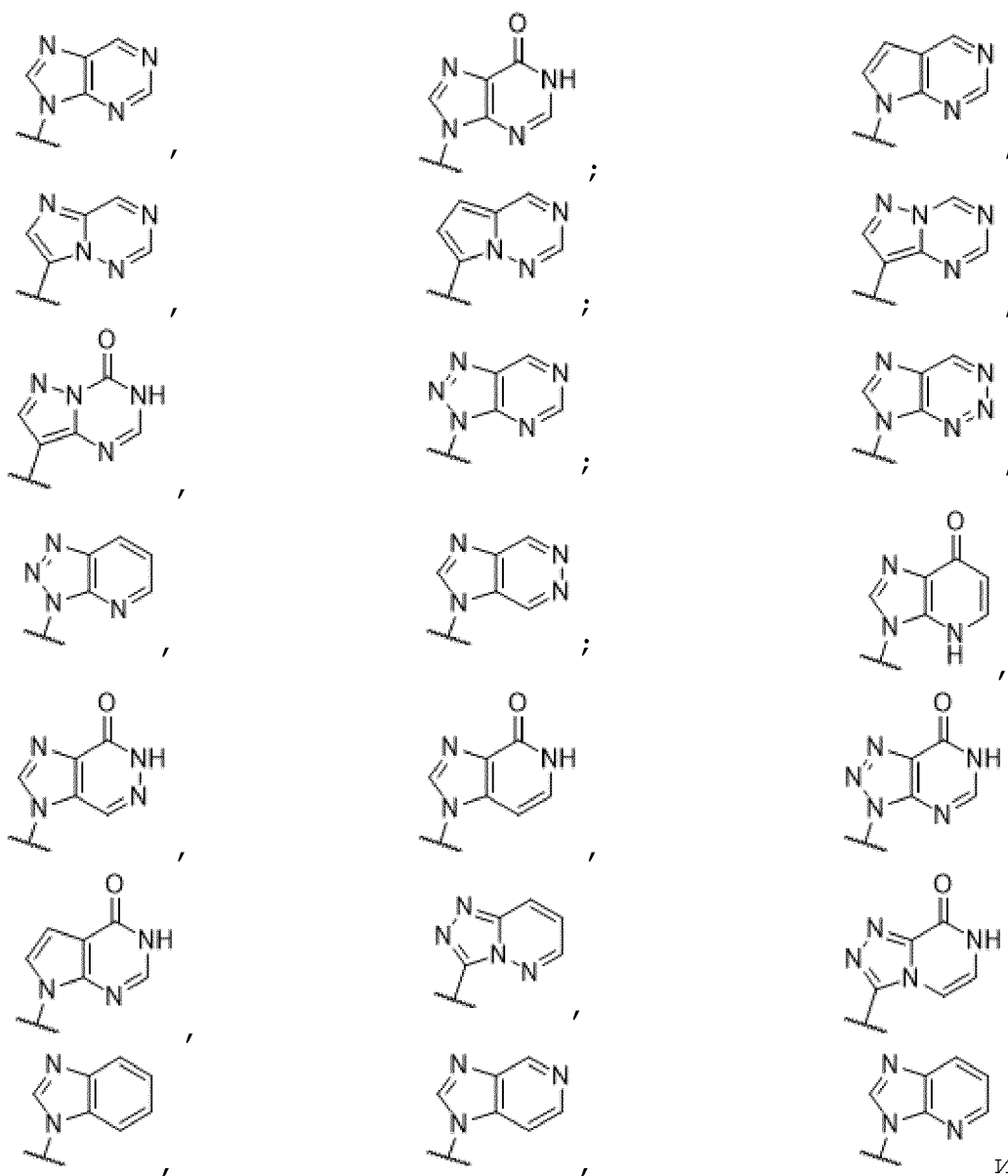


162. Соединение по любому из пп. 159-161 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{19} представляет собой атом фтора.

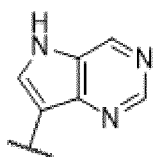
163. Соединение по любому из пп. 159-162 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой водород.

164. Соединение по любому из пп. 159-162 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{18} представляет собой метил.

165. Соединение по любому из пп. 159 или 162-164 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^4 выбирают из группы, состоящей из:



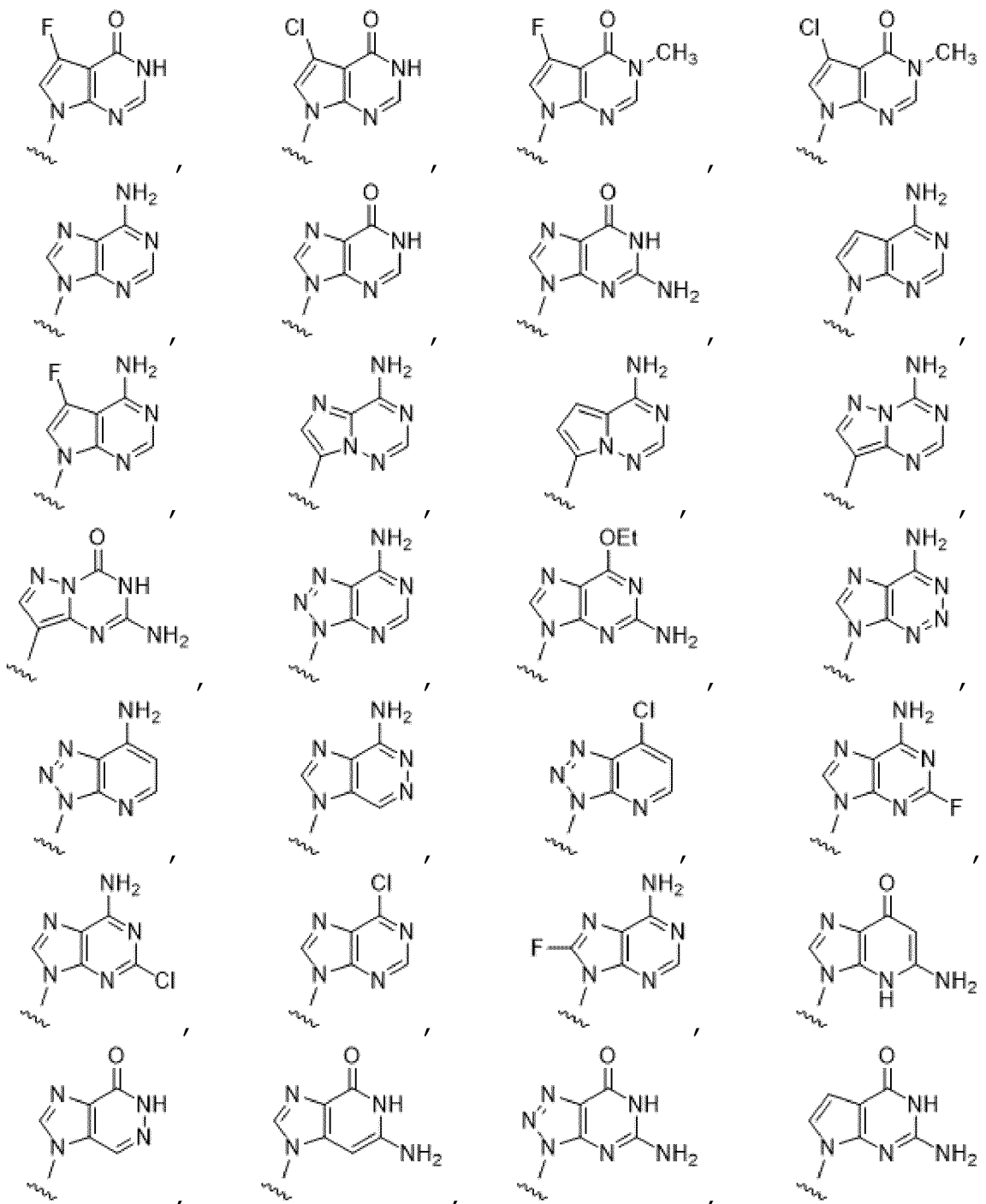
и

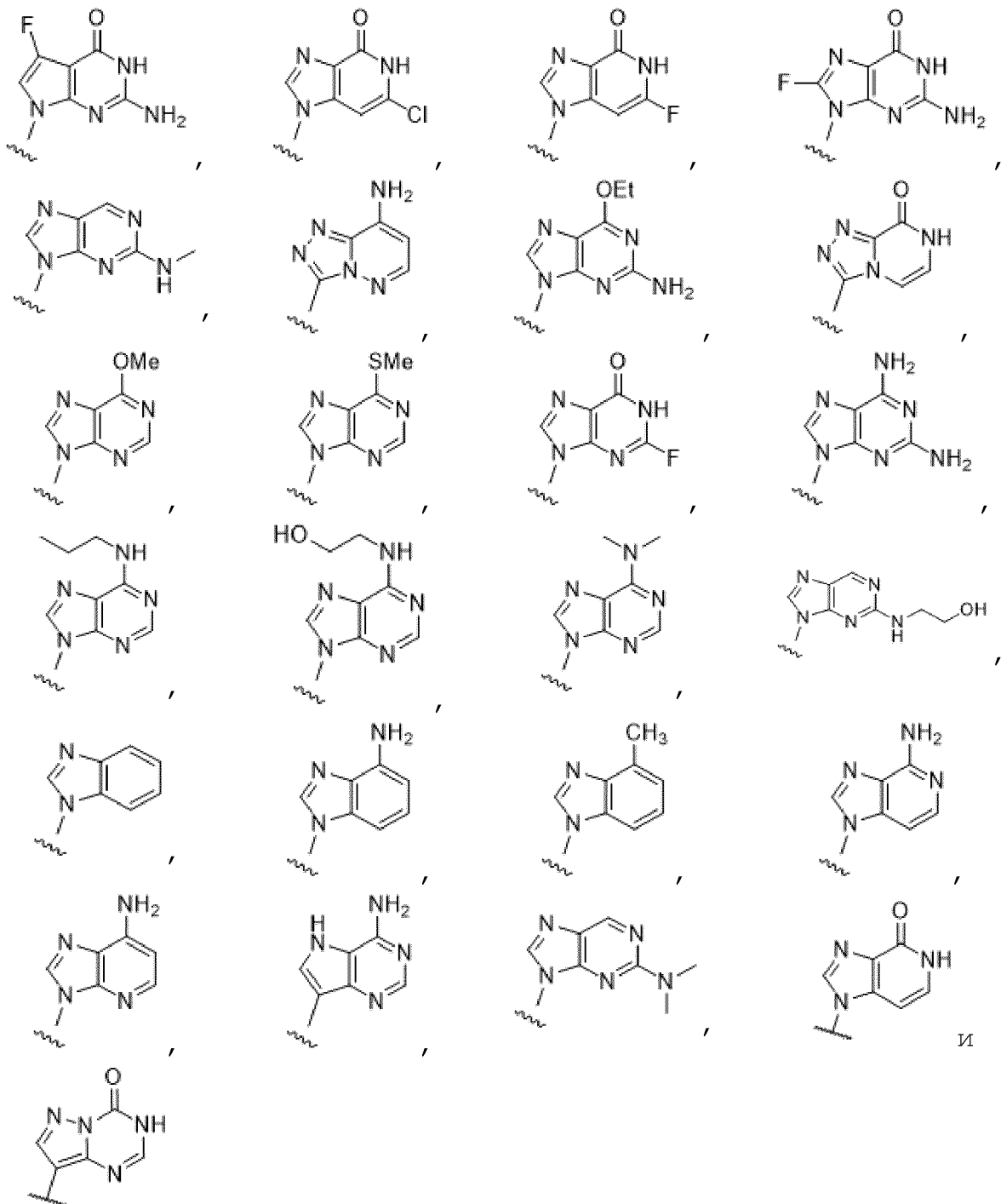


каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

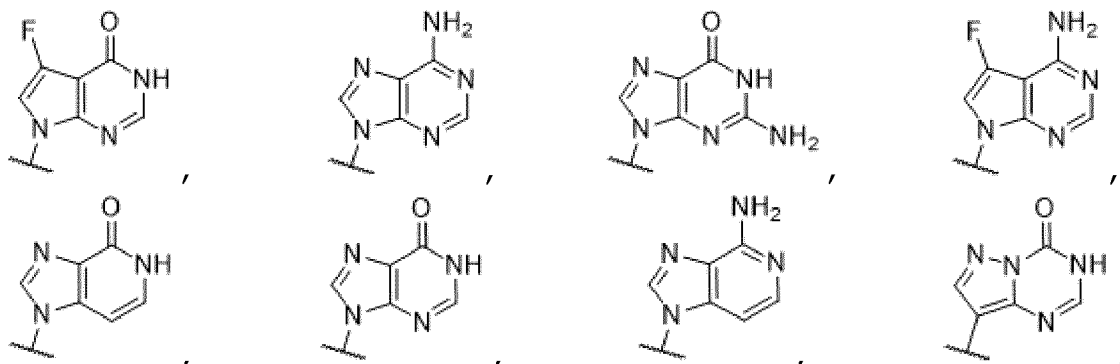
- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
(ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

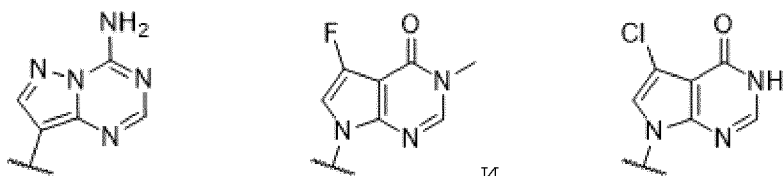
166. Соединение по п. 165 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^4 выбирают из группы, состоящей из:



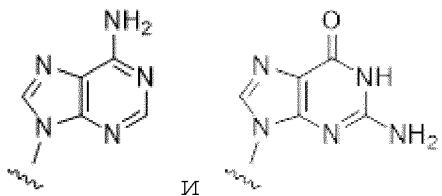


167. Соединение по п. 166 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^4 выбирают из группы, состоящей из:

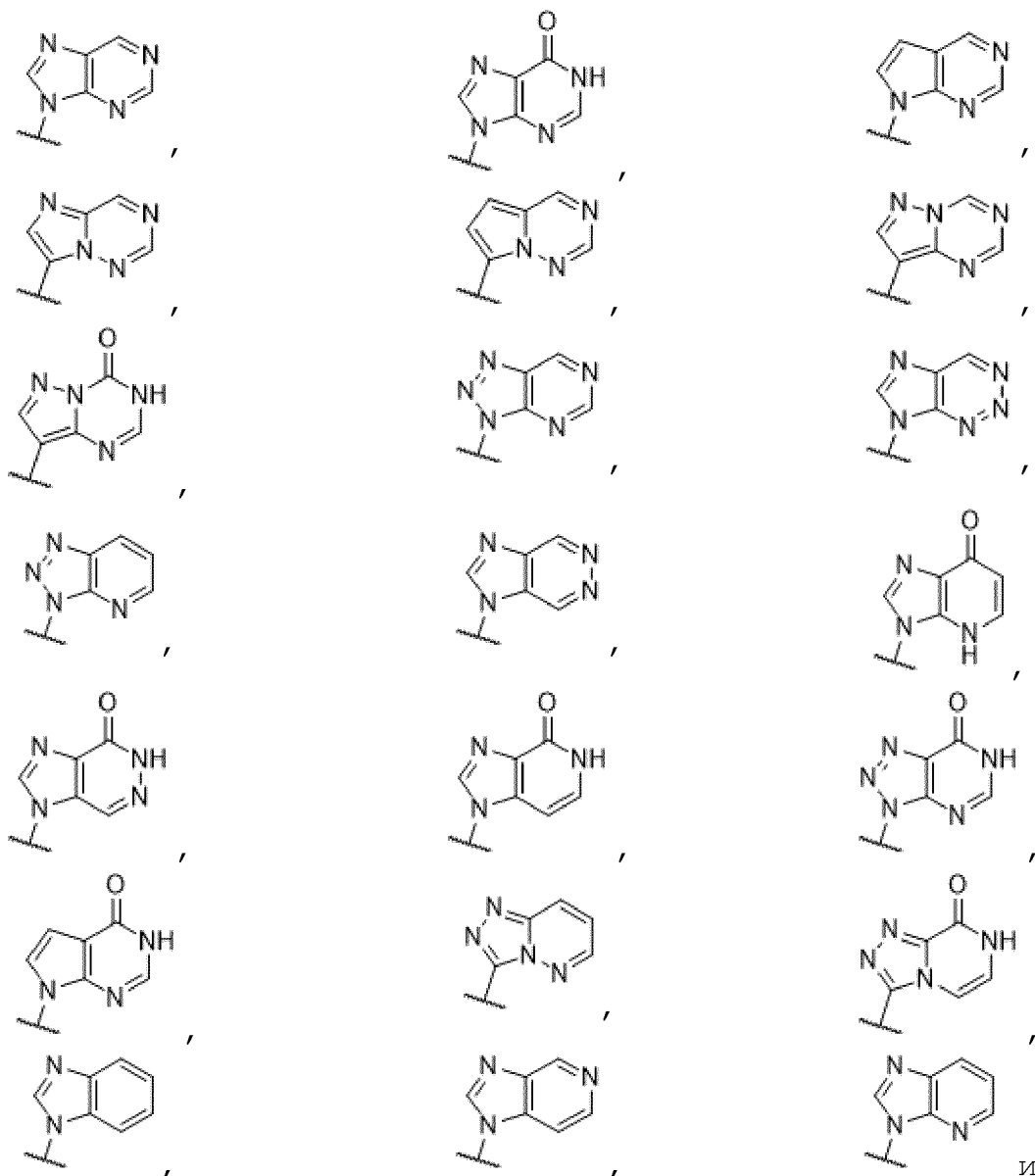


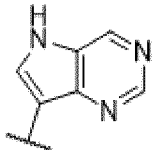


168. Соединение по п. 167 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^4 выбирают из группы, состоящей из:



169. Соединение по любому из пп. 161–164 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 выбирают из группы, состоящей из:

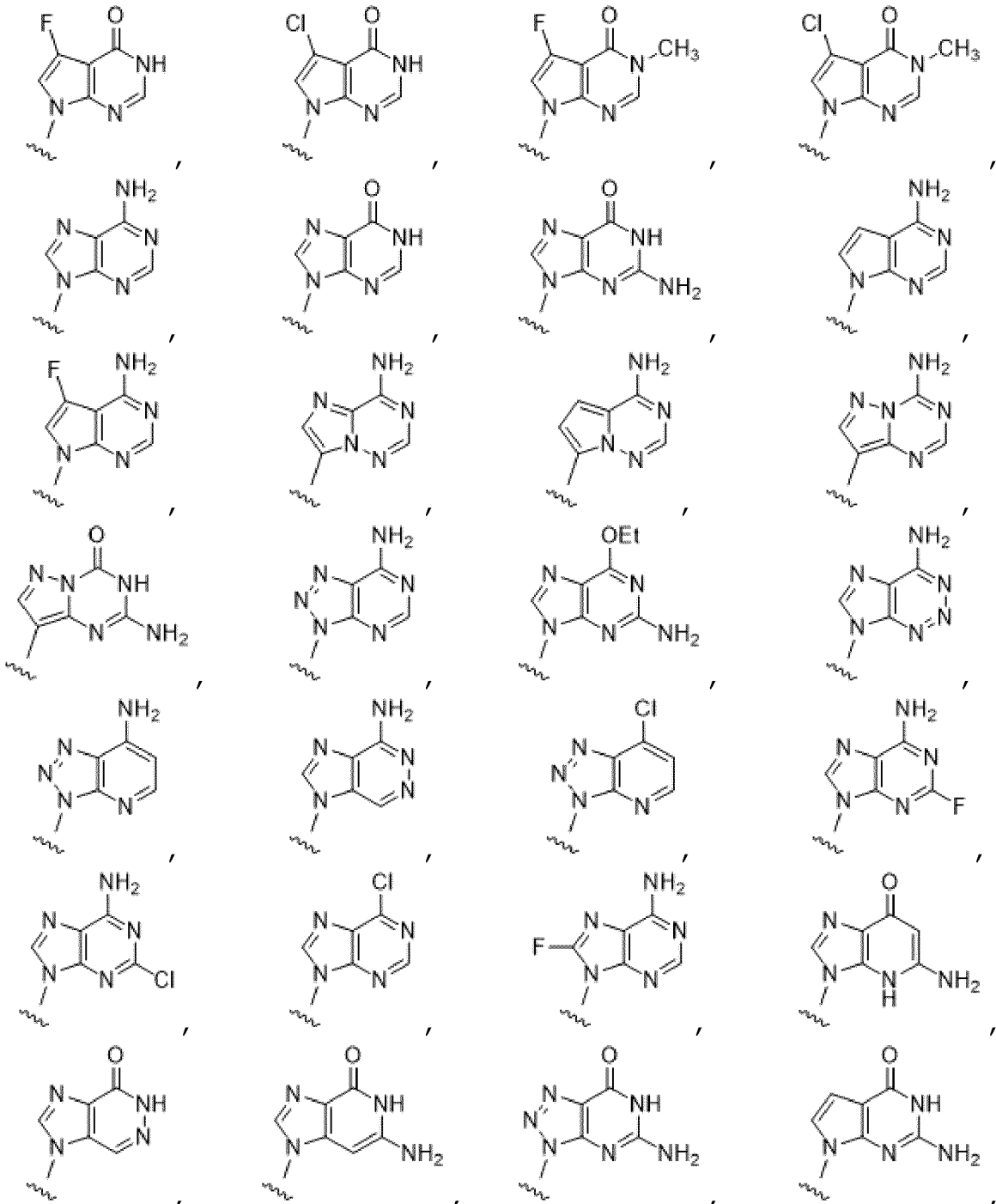


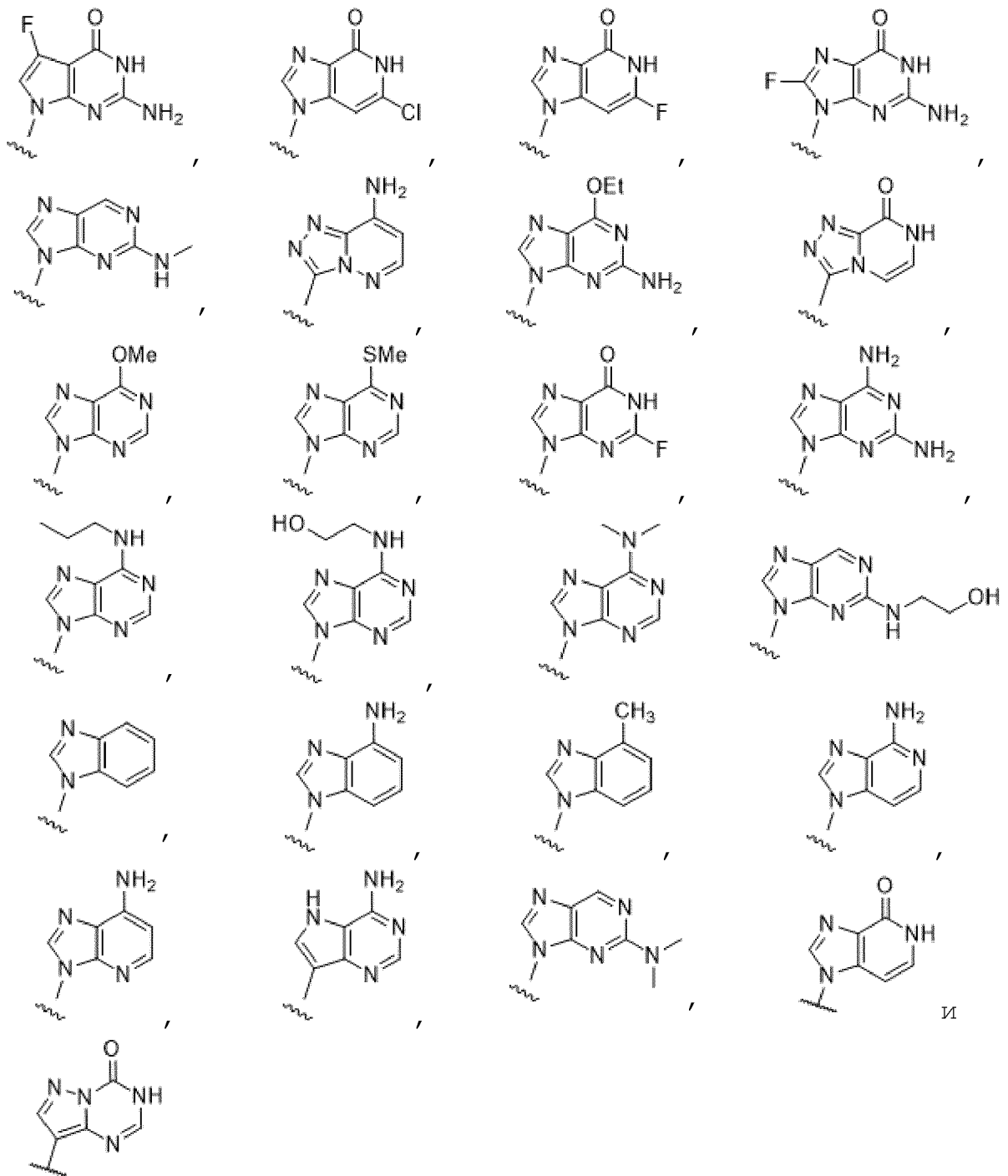


каждая из которых необязательно и независимо замещена по:

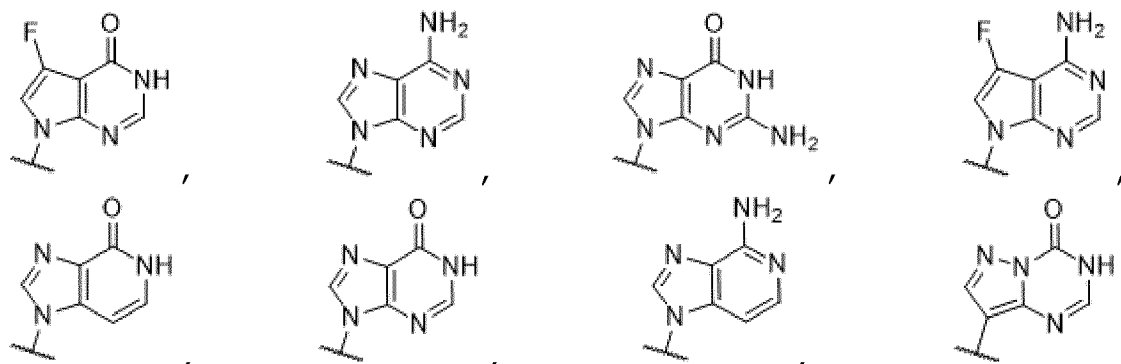
- (i) любому доступному атому углерода галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или аминогруппой; и/или
- (ii) любому доступному атому азота C_{1-6} алкильной группой.

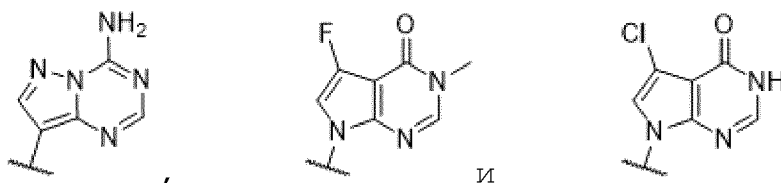
170. Соединение по п. 169 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



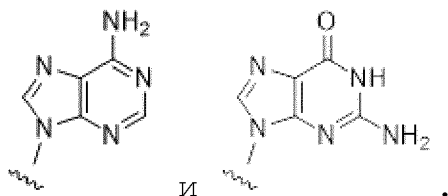


171. Соединение по п. 170 или его фармацевтически приемлемая соль, где B^3 выбирают из группы, состоящей из:





172. Соединение по п. 171 или его фармацевтически приемлемая соль, где V^3 выбирают из группы, состоящей из:



173. Соединение по любому из пп. 144–151, 155 или 157–172 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

174. Соединение по любому из пп. 144–151, 155 или 157–172 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом серы.

175. Соединение по любому из пп. 144–147, 152–154, 156 или 157–172 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом кислорода.

176. Соединение по любому из пп. 144–147, 152–154, 156 или 157–172 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 представляет собой атом серы.

177. Соединение по любому из пп. 144–176 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 представляют собой атом кислорода и R^1 и R^2 независимо представляют собой гидроксильную группу, атом фтора или атом хлора.

178. Соединение по любому из пп. 144–177 или его фармацевтически приемлемая соль, где u равен 1–100.

179. Соединение по п. 178 или его фармацевтически приемлемая соль, где u равен 1–10.

180. Соединение по п. 179 или его фармацевтически приемлемая соль, где u равен 1–5.

181. Соединение по п. 180 или его фармацевтически приемлемая соль, где u равен 1.

182. Соединение по любому из пп. 144–181 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^2 представляет собой $-X^4-T^1-Z^1-Q^A-$;

X^4 представляет собой $-(CH_2)_v-$,



v равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; или

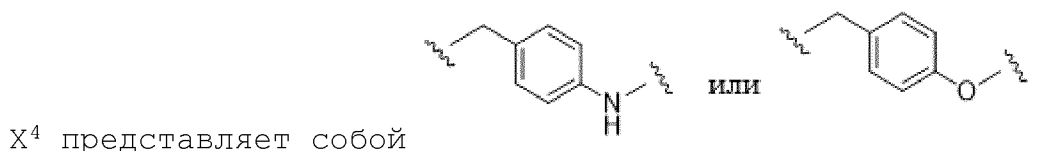
X^4 отсутствует;

T^1 представляет собой пептид или отсутствует;

Z^1 представляет собой спейсер;

Q^A представляет собой гетеробифункциональную группу или гетеротрифункциональную группу, или отсутствует.

183. Соединение по п. 182 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

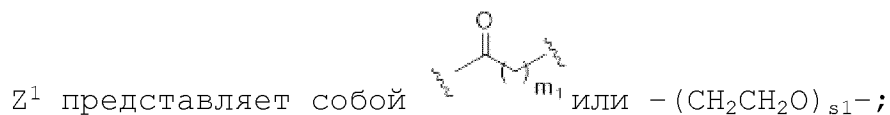


R^{10c} и R^{10d} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

184. Соединение по п. 183 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



185. Соединение по любому из пп. 182-184 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

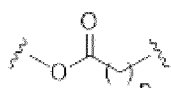


m_1 равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

s_1 равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

186. Соединение по п. 182 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^4 представляет собой $-CH_2-$;

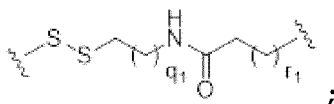


Z¹ представляет собой

p₁ равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

187. Соединение по п. 182 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X⁴ представляет собой -CH₂CH₂-;



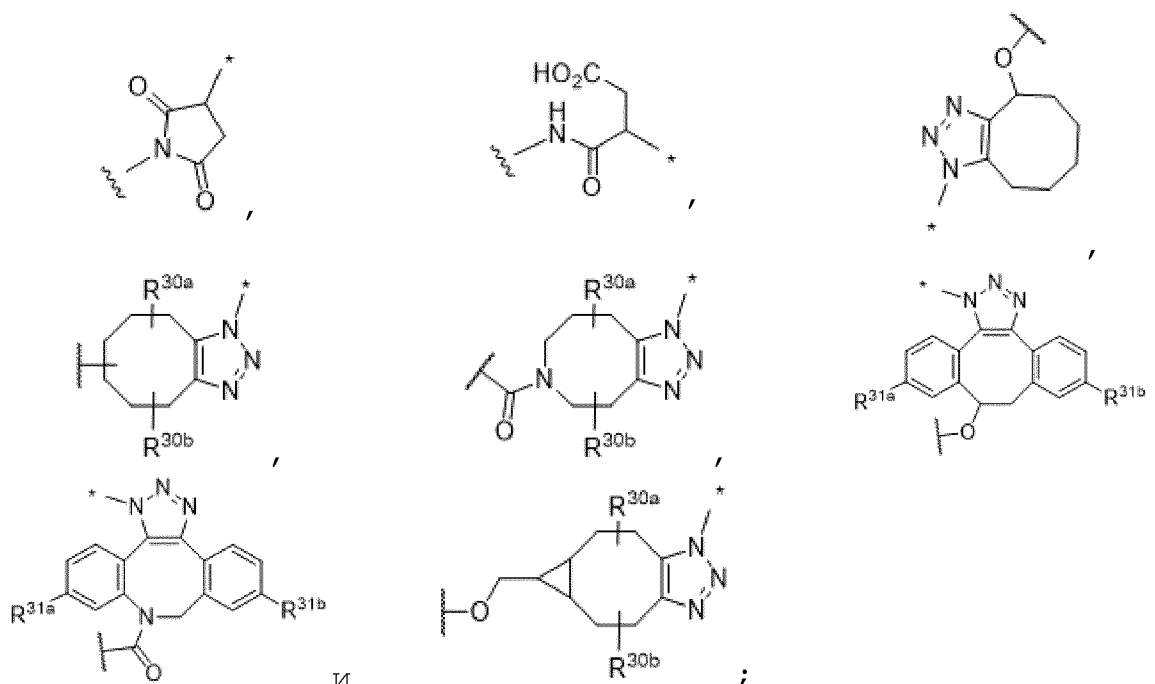
Z¹ представляет собой

q₁ равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

r₁ равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

188. Соединение по любому из пп. 182, 186 или 187 или его фармацевтически приемлемая соль, где T¹ отсутствует.

189. Соединение по любому из пп. 182-188 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^A представляет собой гетеробифункциональную группу, выбранную из группы, состоящей из:



R²⁹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R^{30a} и R^{30b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, галогена, -C(=O)OR²⁹, -NH₂, C₁₋₆ алкокси, -CN, -NO₂ и -OH;

R^{31a} и R^{31b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, галогена, $-C(=O)OR^{29}$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-NO_2$ и $-OH$; и

* указывает точку присоединения к любому доступному атому углерода, атому азота, атому кислорода или атому серы, присоединенному к агенту доставки лекарственного средства.

190. Соединение по п. 182 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^4 , T^1 и Q^A отсутствуют.

191. Соединение по любому из пп. 144–190 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит липиды, стероиды, витамины, углеводы, белки, пептиды, полиамины, полиэтиленгликоли или пептидомиметики, или любые их комбинации.

192. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит липиды.

193. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит стероиды.

194. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит витамины.

195. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит углеводы.

196. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит белки.

197. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит пептиды.

198. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит полиамины.

199. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит полиэтиленгликоли.

200. Соединение по п. 191 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что агент доставки лекарственного средства содержит пептидомиметики.

По доверенности