

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991527 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

(51) Int. Cl. *C07D 473/40* (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ЭКТОНУКЛЕОТИДАЗЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/437,915; 62/437,935; 62/555,791

(32) 2016.12.22; 2016.12.22; 2017.09.08

(33) US

(86) PCT/US2017/067980

(87) WO 2018/119284 2018.06.28

(71) Заявитель:
КАЛИТЕРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Бийдо Ролан Жозеф, Ли Джим, Чэнь
Лицзин (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым гетероциклическим соединениям и их фармацевтическим препаратам. Изобретение также относится к способам лечения или профилактики злокачественного новообразования с использованием новых гетероциклических соединений по изобретению.

A1

201991527

201991527

A1

ИНГИБИТОРЫ ЭКТОНУКЛЕОТИДАЗЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительными патентными заявками США №№ 62/437915, поданной 22 декабря 2016 года, 62/437935, поданной 22 декабря 2016 года, и 62/555791, поданной 8 сентября 2017 года, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

CD73, также называемый 5'-нуклеотидазой (5'-NT) или экто-5'-нуклеотидазой (Ecto 5'NTase), представляет собой мембраносвязанный фермент клеточной поверхности, основная роль которого заключается в катализировании превращения внеклеточных нуклеотидов (например, AMP) в их соответствующие нуклеозиды (например, аденозин). CD73 обнаружен в большинстве тканей и экспрессируется в лимфоцитах, эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках. Он также широко экспрессируется во многих опухолевых клеточных линиях и, в частности, активируется в раковых тканях (Antonioli et al., *Nat. Rev. Cancer*, 13: 842-857, 2013).

В тандеме с CD39 (экто-АТФаза), CD73 генерирует аденозин из АТФ/АМФ, который часто выделяется из поврежденных или воспаленных клеток во внеклеточную среду. Внеклеточный аденозин, продуцируемый CD73, взаимодействует с рецепторами, связанными с G-белком, на клетках-мишенях. Важным последующим эффектом этой передачи сигналов является усиленная иммуносупрессия через ряд путей. Например, CD73 представляет собой ко-сигнальную молекулу на Т-лимфоцитах. В нормальных условиях внеклеточный уровень аденозина способствует самоограничивающемуся иммунному ответу, который предотвращает чрезмерное воспаление и повреждение тканей. Для опухолей эффект аномально повышенного CD73 заключается в том, что результирующие повышенные уровни аденозина, катализируемые CD73, приводят к ингибированию

противоопухолевой реакции иммунной системы.

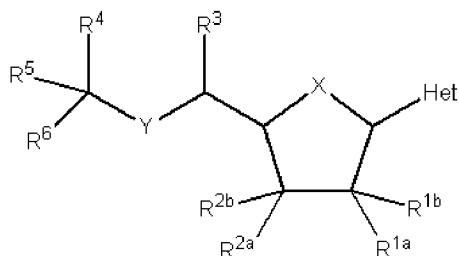
Хотя CD73 играет роль в иммуносупрессии рака, более высокая экспрессия CD73 связана с различными стадиями прогрессирования опухоли, включая васкуляризацию опухоли, инвазивность и метастазирование, а также с более коротким временем выживания пациентов с раком молочной железы. Некоторые из этих наблюдений являются результатом фермент-независимой функции CD73 в качестве молекулы адгезии, необходимой для связывания лимфоцитов с эндотелием.

В целом, CD73 стал важной мишенью для разработки новых методов лечения злокачественного новообразования, либо в виде отдельных препаратов, либо в сочетании с другими противораковыми препаратами. Действительно, объединение моноклональных антител к CD73 с антителами для других химиотерапевтических мишеней повышает ответ и выживаемость на моделях рака у животных (Allard *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 19:5626-35, 2013).

Многие из современных методов лечения рака и химиотерапевтических средств не могут успешно лечить всех пациентов или все симптомы у пролеченных пациентов, и многие из этих способов лечения связаны с нежелательными побочными эффектами. Поскольку у некоторых видов рака развивается устойчивость к различным химиотерапевтическим агентам, необходимы альтернативные методы лечения рака. Таким образом, существует необходимость в дополнительных соединениях и способах лечения рака и других заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны соединения формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемые соли и/или пролекарство, где

X представляет собой O, NR⁷ или CR⁷R⁸;

Y представляет собой O или S;

Z представляет собой NR^{19} , O или S;

Het представляет собой гетероциклил или гетероарил;

R^{1a} выбран из H, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, амина, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы- C_{1-6} алкила, амина- C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

R^{1b} выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы- C_{1-6} алкила, амина- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; или

R^{1a} и R^{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{CH}_2$ или $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^{2a} выбран из H, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, амина, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы- C_{1-6} алкила, амина- C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{2b} выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы- C_{1-6} алкила, амина- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; или

R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{CH}_2$ или $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^3 выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила и $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$;

R^4 выбран из гетероарила, алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ и $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{NR}^{13}\text{R}^{15})$;

R^5 выбран из H, циано, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила, гетероаралкила и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$;

R^6 выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ и $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$;

каждый из R^7 и R^8 представляет собой H;

R^9 независимо выбран из H, алкила, ацилоксиалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила и $-(\text{CHR}^{13})_m-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$;

каждый R^{10} независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, амина, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила; и

каждый из R^{11} и R^{12} независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила,

гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила и $-(\text{CHR}^{13})_m-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл; и

каждый R^{13} независимо представляет собой H или алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из алкила, аминоалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

R^{15} выбран из алкила, аралкила, $-\text{C}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{18}$;

каждый из R^{16} и R^{17} выбран из H, алкила, аминоалкила, гидроксипалкила, меркаптоалкила, сульфопалкила, циклоалкила, арила, аралкила, гетероциклилалкила, гетероаралкила и $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$;

R^{18} выбран из H, алкила, алкоксипалкила, аминоалкила, галогеналкила, амидо, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила;

R^{19} представляет собой H или алкил, предпочтительно, H; и m обозначает 1 или 2;

при условии, что либо R^4 представляет собой тетразол, либо R^5 представляет собой аралкил или гетероаралкил, либо оба.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для применения у субъекта при лечении или профилактике рака, содержащей эффективное количество какого-либо из соединений, описанных в настоящем документе, (например, соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть использованы для лечения или профилактики состояния или заболевания, описанных в настоящем документе.

В настоящем документе описаны способы лечения заболеваний и состояний, при которых эффективным является ингибирование CD73, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или любого из описанных в

настоящем документе вариантов его осуществления). В некоторых вариантах осуществления пациент человек нуждается в таком лечении. Эти заболевания включают, но не ограничиваются ими, злокачественные новообразования, такие как рак легких, рак почки, рак кожи, рак молочной железы и рак яичников. Другие заболевания и состояния, которые можно лечить с использованием способов, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, неврологические, нейродегенеративные расстройства и заболевания ЦНС, такие как депрессия и болезнь Паркинсона, церебральные и сердечные ишемические заболевания, нарушения сна, фиброз, иммунные и воспалительные расстройства.

В настоящем документе предложены комбинированные препараты соединений формулы (I) с моноклональными антителами и другими химиотерапевтическими агентами, которые могут усиливать терапевтическую пользу, выходящую за пределы одной только адъювантной терапии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, общепринятые для специалиста в данной области техники по настоящему описанию. Следующие ссылки дают специалисту общее определение многих терминов, используемых в этом описании: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Как используется в настоящем документе, следующие термины имеют значения, приписанные им ниже, если не указано иное.

В некоторых вариантах осуществления химические структуры представлены вместе с соответствующим химическим названием. В случае несоответствий преимущество имеет химическая структура, а не название.

В этом описании термины «содержит», «содержащий», «закрывающий» и «имеющий» и тому подобное могут иметь значение,

приписанное им в Патентном законе США, и могут означать «включает», «включающий» и тому подобное; выражения «по существу состоящий из» или «состоит по существу» аналогичным образом имеют значение, указанные в Патентном законе США, и термин является открытым, что допускает присутствие более того, что указано, если основные или новые характеристики того, о чем говорится, не меняются при наличии более того, что указано, но исключают варианты осуществления по предшествующему уровню техники.

Если специально не указано или не очевидно из контекста, то как используется в настоящем документе, термин «или» понимается как включающий. Если специально не указано или не очевидно из контекста, как используется в настоящем документе, формы единственного числа понимаются охватывающими как единственное, так и множественное число.

Термин «ацил» является принятым в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)-, предпочтительно, алкилС(О)-.

Термин «ациламино» является принятым в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилС(О)NH-.

Термин «ацилокси» является принятым в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно, алкилС(О)О-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, предпочтительно, низшей алкильной группе, имеющей присоединенный к ней атом кислорода. Характерные алкокси группы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенный алкокси группой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин «алкенил», как используется в настоящем документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и предназначен для включения как «незамещенных алкенилов», так и «замещенных алкенилов», последние из которых относятся к алкенильным фрагментам, имеющим

заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода алкенильной группы. Такие заместители могут быть на одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более двойных связей. Более того, такие заместители включают все те, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением случаев, когда не позволяет стабильность. Например, предполагается замещение алкенильной группы одним или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

«Алкильная» группа или «алкан» представляет собой прямой или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Обычно алкильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 10, если не указано иное. Примеры групп с прямой и разветвленной алкильной группой включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. Алкильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью C_1 - C_6 также упоминается как группа «низший алкил».

Более того, термин «алкил» (или «низший алкил»), как используется по всему описанию, в примерах и формуле изобретения, предназначены для включения как «незамещенных алкилов», так и «замещенных алкилов», последние из которых относятся к алкильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода углеводородного скелета. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, аминокс, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклический, алкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, заместители в углеводородной цепи, сами могут быть замещенными, если это

необходимо. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амина, азидо, имино, амидо, фосфорильных (включая фосфонат и фосфинат), сульфонильных (включая сульфат, сульфонамидо, сульфоамид и сульфонат) и силильных групп, а также простые эфиры, алкилтио, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и тому подобное. Примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть далее замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминокалкилами, карбонил-замещенными алкилами, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и тому подобное.

Термин « C_{x-y} », когда используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предназначен для включения групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин « C_{x-y} алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкил с прямой цепью и алкил с разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. C_0 алкил обозначает водород, где группа находится в концевом положении, связь является внутренней. Термины « C_{2-y} алкенил» и « C_{2-y} алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению на алкилах, описанных выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

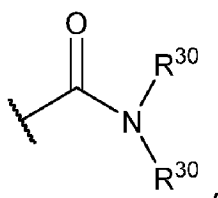
Термин «алкиламино», как используется в настоящем документе, относится к аминам, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин «алкилтио», как используется в настоящем документе, относится к тиоловой группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-.

Термин «алкинил», как используется в настоящем документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и предназначен для включения как «незамещенных алкинилов», так и «замещенных алкинилов», последние из которых относятся к алкинильным фрагментам, имеющим

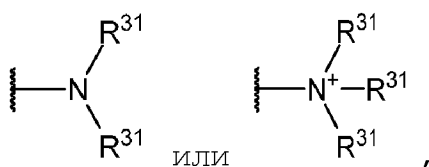
заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода алкинильной группы. Такие заместители могут быть на одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более тройных связей. Более того, такие заместители включают в себя все те, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждалось выше, за исключением случаев, когда не позволяет стабильность. Например, предполагается замещение алкенильной группы одним или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин «амид», как используется в настоящем документе, относится к группе



где каждый R^{30} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{30} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» являются известными в области техники и относятся как к незамещенным, так и замещенным аминам и их солям, например, к группе, которая может быть представлена



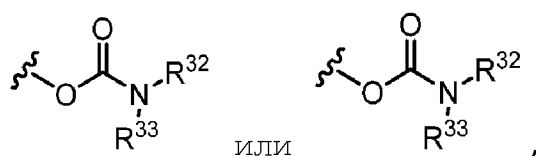
где каждый R^{31} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{31} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин «аминоалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенный амино группой.

Термин «аралкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенный арильной группой.

Термин «арил», как используется в настоящем документе,

включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно, кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно, 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и тому подобное.

Термин «карбамат» является принятым в данной области техники и относится к группе



где R^{32} и R^{33} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^{32} и R^{33} , взятые вместе с промежуточным атомом(ами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «карбоцикл» и «карбоциклический», как используется в настоящем документе, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь.

Термин «карбоцикл» включает 5-7 членные моноциклические и 8-12 членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к

бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец разделяет два соседних атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В примере варианта осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, цикlopентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, насколько позволяет валентность, включена в определение карбоциклический. Примеры «карбоциклов» включают цикlopентан, циклогексан, бицикло[2,2,1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4,2,0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4,2,0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4,1,0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены по любому или более положениям, способных нести атом водорода.

«Циклоалкильная» группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 10 атомов углерода, более обычно, от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два общих соседних атома с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. «Циклоалкильная» группа является циклической углеводородной, содержащей одну или более двойных связей.

Термин «карбоциклилалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» является принятым в данной области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2-\text{R}^{34}$, где R^{34} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «карбокси», как используется в настоящем документе, относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин «сложный эфир», как используется в настоящем документе, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, где R^{35} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «простой эфир», как используется в настоящем документе, относится к гидрокарбильной группе, соединенной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть либо симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но этим не ограничиваются, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галоген» и «галоген», как используются в настоящем документе, означают галоген и включает хлор, фтор, бром и йод.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил», как используются в настоящем документе, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин «гетероалкил», как используется в настоящем документе, относится к насыщенную или ненасыщенную цепь атомов углерода и по меньшей мере одному гетероатому, где два гетероатома не являются соседними.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно, 5-7-членные кольца, более предпочтительно, 5-6-членные кольца, где кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» включают также полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух

соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиафен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и тому подобное.

Термин «гетероатом», как используется в настоящем документе, означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно, 3-10-членным кольцам, более предпочтительно, 3-7-членным кольцам, где кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатом, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» включают также полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и тому подобное.

Термин «гетероциклилалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенный гетероциклической группой.

Термин «гидрокарбил», как используется в настоящем документе, относится к группе, которая связана через атом углерода, у которого не имеется заместителя =O или =S, и обычно содержит по меньшей мере одну углерод-водородную связь и, преимущественно, углеродный скелет, но, необязательно, может

включать гетероатомы. Таким образом, группы, подобные метилу, этоксиэтилу, 2-пиридилу и трифторметилу, рассматриваются как гидрокарбил в целях настоящей заявки, но не такие заместители, как ацетил (который имеет =O заместитель на связывающем атоме углерода) и этокси (который присоединен через атом кислорода, а не атом углерода). Гидрокарбильные группы включают, но этим не ограничиваются, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гидроксиалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Термин «низший», когда используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предназначен для включения групп, где в заместителе имеется десять или менее неводородных атомов, предпочтительно, шесть или менее. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно, шесть или менее. В некоторых вариантах осуществления ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил, или алкокси заместители, определенные в настоящем документе, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, представлены ли они сами по себе или в сочетании с другими заместителями, таких как гидроксиалкил и аралкил в описаниях (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно, от 5 до 7.

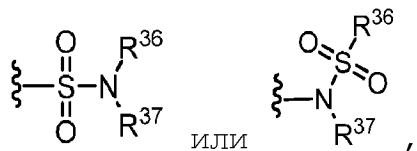
Термин «силлил» относится к группе кремния с тремя присоединенными к ней гидрокарбильными фрагментами.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Понятно, что «замещение» или «замещенный» включает в себя неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т. д. Как используется в настоящем документе, термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органические соединения. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящем документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиацетат или тиоформиат) алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероцикллил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области будет понятно, что заместители сами могут быть замещены, если это необходимо. Если специально не указано, что они являются «незамещенными», ссылки на химические фрагменты в данном описании понимаются как включающие замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно

включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R^{36} и R^{37} независимо представляют водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R^{36} и R^{37} , взятые вместе с промежуточным атомом(ами) образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «сульфоксид» является принятым в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{38}$, где R^{38} представляет собой гидрокарбил.

Термин «сульфонат» является принятым в данной области техники и относится к группе $-\text{SO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

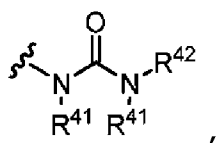
Термин «сульфон» является принятым в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{39}$, где R^{39} представляет собой гидрокарбил.

Термин «тиоалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной тиоловой группой.

Термин «сложный тиоэфир», как используется в настоящем документе, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{40}$ или $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{40}$, где R^{40} представляет собой гидрокарбил.

Термин «простой тиоэфир», как используется в настоящем документе, эквивалентен простому эфиру, где атом кислорода заменен на атом серы.

Термин «мочевина» является принятым в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^{41} и R^{42} независимо представляют собой водород или

гидрокарбил, такой как алкил, или любое наличие R^{41} , взятого вместе с R^{42} и промежуточным атомом(ами), образует гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «защитная группа» относится к группе атомов, которая, будучи присоединенной к реакционноспособной функциональной группе в молекуле, маскирует, уменьшает или предотвращает реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть выборочно удалена по желанию в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в обзорах Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Характерные азотзащитные группы включают, но этим не ограничиваются, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил («CBZ»), трет-бутоксикарбонил («Boc»), триметилсилил («TMS»), 2-триметилсилил-этансульфонил («TES»), тритильную и замещенную тритильную группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил («Fmoc»), нитро-вератрилоксикарбонил («NVOC») и тому подобное. Характерные гидроксилзащитные группы включают, но этим не ограничиваются, такие, где гидроксильная группа является либо ацилированной (этерифицированной), либо алкилированной, такой как бензиловый и тритиловый простые эфиры, а также простые алкиловые эфиры, простые тетрагидропираниловые эфиры, простые триалкилсилиловые эфиры (например, TMS или TIPS группы), простые гликолевые эфиры, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля и простые аллиловые эфиры.

В графическом представлении соединений, приведенных в настоящей заявке, утолщенная коническая линия () обозначает заместитель, который находится над плоскостью кольца, к которому относится асимметричный атом углерода, а пунктирная линия () обозначает заместитель, который находится ниже плоскости кольца, к которому относится асимметричный атом углерода.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть рацемическими. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению

могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может иметь э.и. более чем примерно 30% э.и., примерно 40% э.и., примерно 50% э.и., примерно 60% э.и., примерно 70% э.и., примерно 80% э.и., примерно 90% э.и. или даже примерно 95% э.и. или более. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут иметь более одного стереоцентра. В некоторых таких вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение по изобретению может иметь ди более чем примерно 30% д.и., примерно 40% д.и., примерно 50% д.и., примерно 60% д.и., примерно 70% д.и., примерно 80% д.и., примерно 90% д.и. или даже примерно 95% д.и. или более.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен, чтобы обеспечить преимущественное содержание одного энантиомера соединения (например, формулы (I)). Энантиомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере, около 60 мольных процентов одного энантиомера или, более предпочтительно, по меньшей мере, около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, обогащенное одним энантиомером, по существу не содержит другого энантиомера, где «по существу не содержит» означает, что рассматриваемое вещество составляет менее чем около 10%, или менее чем около 5%, или менее чем около 4%, или менее чем около 3%, или менее чем около 2%, или менее чем около 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит около 98 г первого энантиомера и около 2 г второго энантиомера, можно сказать, что она содержит около 98 мольных процентов первого энантиомера и только около 2% второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен, чтобы обеспечить преимущественное содержание одного диастереомера соединения (например, формулы (I)). Диастереомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере, около 60 мольных процентов одного диастереомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около

75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов.

Термин «субъект», к которому применяют введение, включает, но не ограничивается этим, людей (то есть мужчины или женщины любой возрастной группы, например, педиатрический субъект (например, младенцы, дети, подростки) или взрослые (например, молодой взрослый, взрослый среднего возраста или пожилой)) и/или других приматов (например, яванские макаки, макаки-резус); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индюки. Предпочтительными субъектами являются люди.

Как используется в настоящем документе, терапевтический агент, который «предупреждает» расстройство или патологическое состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке приводит к снижению случаев возникновения расстройства или патологического состояния в обработанном образце относительно необработанного контрольного образца, или задерживает возникновение, или снижает тяжесть одного или более симптомов расстройства или патологического состояния относительно необработанного контрольного образца.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение известен в данной области техники и включает введение субъекту одной или более описанных композиций. При введении до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или иного нежелательного состояния субъекта) лечение является профилактическим (то есть защищает субъекта от развития нежелательного состояния), а при введении после проявления нежелательного состояния лечение является терапевтическим (то есть предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

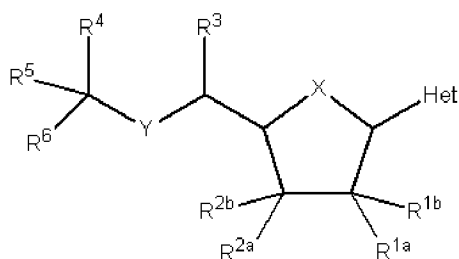
Термин «пролекарство» предназначен для охвата соединений, которые при физиологических условиях преобразуются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению

(например, соединение формулы I). Общий способ получения пролекарства заключается во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая желаемую молекулу. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется в результате ферментативной активности у субъекта. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира либо карбоната, либо карбоновой кислоты.

«Эффективное количество», как используется в настоящем документе, относится к количеству, которое является достаточным для достижения желаемого биологического эффекта. «Терапевтически эффективное количество», как используется в настоящем документе, относится к количеству, которое является достаточным для достижения желаемого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, которое является достаточным для улучшения по меньшей мере одного признака или симптома злокачественного новообразования.

«Ответ» на метод лечения может включать, среди прочего, уменьшение или ослабление негативных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, увеличение благоприятных симптомов или клинических исходов, уменьшение побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение от болезни.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям и/или пролекарствам, где

X представляет собой O, NR^7 или CR^7R^8 ;

Y представляет собой O или S;

Z представляет собой NR^{19} , O или S;

Het представляет собой гетероциклил или гетероарил;

R^{1a} выбран из H, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, амино, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы- C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

R^{1b} выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы- C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; или

R^{1a} и R^{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{CH}_2$ или $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^{2a} выбран из H, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, амино, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы- C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{2b} выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы- C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; или

R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{CH}_2$ или $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^3 выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила и $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$;

R^4 выбран из гетероарила, алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ и $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{NR}^{13}\text{R}^{15})$;

R^5 выбран из H, циано, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила, гетероаралкила и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$;

R^6 выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ и $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$;

каждый из R^7 и R^8 представляет собой H;

R^9 независимо выбран из H, алкила, ацилоксиалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила и $-(\text{CHR}^{13})_m-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$;

каждый R^{10} независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, амино, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и

гетероаралкила; и

каждый из R^{11} и R^{12} независимо выбран из Н, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила и $-(CHR^{13})_m-Z-C(O)-R^{14}$; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членный гетероциклический; и

каждый R^{13} независимо представляет собой Н или алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из алкила, аминоалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

R^{15} выбран из алкила, аралкила, $-C(R^{16})(R^{17})-C(O)O-R^{18}$;

каждый из R^{16} и R^{17} выбран из Н, алкила, аминоалкила, гидроксилалкила, меркаптоалкила, сульфониалкила, циклоалкила, арила, аралкила, гетероциклилалкила, гетероаралкила и $-(CH_2)C(O)OR^9$;

R^{18} выбран из Н, алкила, алкоксилалкила, аминоалкила, галогеналкила, амидо, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила;

R^{19} представляет собой Н или алкил, предпочтительно, Н; и

m обозначает 1 или 2;

при условии, что либо R^4 представляет собой тетразолил, либо R^5 представляет собой аралкил или гетероаралкил, либо оба.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} выбран из Н, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, амино, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой фтор, хлор или бром, предпочтительно, фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой этинил или винил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой азидо. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой амино. В некоторых вариантах

осуществления R^{1a} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^{2a} выбран из H, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, аминогруппы, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, аминогруппы C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. В других вариантах осуществления R^{2a} представляет собой фтор, хлор или бром, предпочтительно, фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой гидроксигруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой азидо. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой аминогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_{1-6} ацилокси.

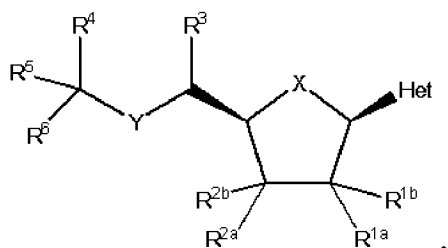
В некоторых вариантах осуществления R^{1b} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{1b} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^{1b} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{2b} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой фтор и R^{1b} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{2a} представляет собой фтор и R^{2b} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} и R^{1b} , каждый, представляют собой фтор. В других вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} , каждый, представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой фтор и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой фтор и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой гидроксигруппу и R^{2b} представляет собой метил.

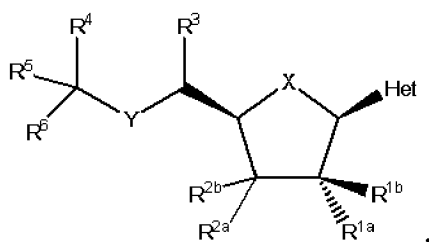
В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой фтор, и R^{2a} представляет собой гидроксигруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой хлор, и R^{2a} представляет собой гидроксигруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой водород. В

некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой фтор, и R^{2a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкокси, такой как метокси. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют этинил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой фтор, R^{2a} представляет собой фтор, и R^{2b} представляет собой гидроксигруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, R^{2a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2b} представляет собой C_{1-6} алкинил, такой как этинил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкинил, такой как этинил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой аминогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой азидогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой азидогруппу, и R^{2a} представляет собой гидроксигруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, и R^{2a} представляет собой гидроксигруппу.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую структуру:

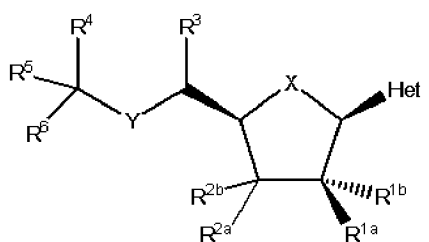


В некоторых вариантах осуществления R^{1a} имеет α -конфигурацию. В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (IA):



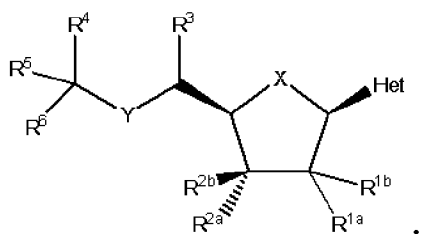
(IA)

В других вариантах осуществления R^{1a} имеет β -конфигурацию. В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (IB):



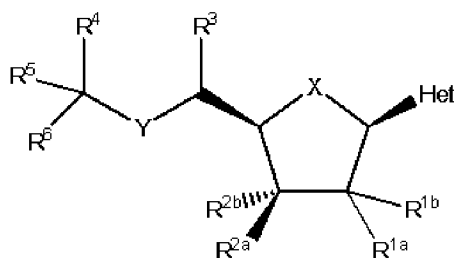
(IB)

В некоторых вариантах осуществления R^{2a} имеет α -конфигурацию. В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (IC):



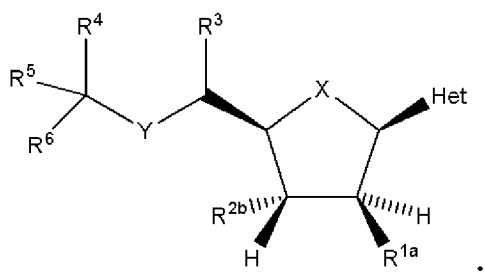
(IC)

В других вариантах осуществления R^{2a} имеет β -конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (ID):



(ID)

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (IE):



(IE)

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой алкил, и алкил является незамещенным или замещен, например, одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, NO₂, азидо, гидроксид, алкокси, алкилтио, тиаалкокси, карбонила, тиокарбонила, амидино, имино, амина, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамидо, сульфонамидо, сульфинила, сульфинамидо, сульфонила, фосфорила, фосфата, фосфоната и фосфината. В некоторых вариантах осуществления заместители выбраны из галогена, CN, азидо, алкокси, карбонила, амина, амидо и алкоксикарбонила. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R³ представляет собой H. В других предпочтительных вариантах осуществления R³ является незамещенным C₁₋₆алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой гетероарил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R⁴ представляет собой тетразолил.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)₂R¹⁰ и -P(O)(OR¹¹)(OR¹²). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R⁴ представляет собой -C(O)OR⁹. В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой H или C₁₋₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой -C(O)NR¹¹R¹². В некоторых таких вариантах осуществления R¹¹ и R¹², каждый, представляют собой алкил, такой как метил. В альтернативе таких вариантов осуществления R¹¹ представляет собой алкил, и R¹² представляет собой водород. В других вариантах осуществления R⁴ представляет собой алкил, замещенный карбоксильной или сложноэфирной группой (например, алкоксикарбонил).

В некоторых вариантах осуществления R⁵ выбран из H, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероаралкила.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H, аралкил или гетероаралкил. Например, R^5 может представлять собой $-\text{CH}_2$ -пиридинил, $-\text{CH}_2$ -тиофенил, бензил или β -нафтил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой гетероарил, такой как тетразолил, R^5 является незамещенным или замещенным бензилом и R^6 представляет собой $-\text{COOH}$.

В некоторых вариантах осуществления R_5 выбран из H, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероаралкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероаралкила, и, каждый, является незамещенным или замещен одним или более заместителями, например, выбранными из галогена, CN, NO_2 , азидо, гидроксид, алкокси, алкилтио, тиаалкокси, карбонила, тиокарбонила, амидино, имино, аминок, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамидо, сульфонамидо, сульфинила, сульфинамидо, сульфонил, фосфорил, фосфата, фосфоната, фосфината, циклоалкила, гетероарила, гетероциклила, арилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах осуществления заместители выбраны из галогена, CN, NO_2 , азидо, гидроксид, алкокси, алкилтио, тиаалкокси, карбонила, тиокарбонила, амидино, имино, аминок, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамидо, сульфонамидо, сульфинила, сульфинамидо, сульфонил, фосфорил, фосфата, фосфоната, фосфината, циклоалкила, гетероциклила, арилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах осуществления заместители выбраны из галогена, CN, азидо, алкокси, карбонила, аминок, амидо и алкоксикарбонила. В других вариантах осуществления заместители выбраны из хлора, трифторметила, трифторметокси, фенилокси, диметиламидо, метилсульфонил, CN и карбоновой кислоты. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R_5 представляет собой H или аралкил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой аралкил, например, где арильное кольцо представляет собой замещенный или незамещенный фенил или нафтил. В других вариантах осуществления R^5 представляет собой гетероаралкил, например, где

гетероарильное кольцо выбрано из замещенных или незамещенных бензофуранила, бензотиенила, бензотиазолила, пиридила, тиенила, фуранила, пиразолила, тиазолила, оксазолила и оксадиазолила.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой аралкил или гетероаралкил, где арильное или гетероарильное кольцо, соответственно, является незамещенным или замещено одним или более заместителями, например, выбранными из галогена, CN, OH, алкил, алкенила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилсульфонилла, сульфонамидо, амидо, амина, карбоксила, сложноэфирной группы (например, сложноэфирная группа низшего алкила), гетероциклила, гетероарила, арила, аралкила и гетероаралкила. В некоторых вариантах осуществления заместители выбраны из галогена, CN, OH, алкила, алкенила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилсульфонилла, сульфонамидо, амидо, амина, карбоксила, сложноэфирной группы (например, сложноэфирная группа низшего алкила), гетероарила, арила, аралкила и гетероаралкила. В некоторых таких вариантах осуществления заместители на арильном или гетероарильном кольце аралкила или гетероаралкила, соответственно, выбраны из галогена, CN, галогеналкила, галогеналкокси, карбокси, сложноэфирной группы (например, сложноэфирная группа низшего алкила) и арила. В других таких вариантах осуществления заместители на арильном или гетероарильном кольце аралкила или гетероаралкила, соответственно, выбраны из тетразолила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного бензила.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ и R^{11} и R^{12} , каждый, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил, такой как метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{12} ,

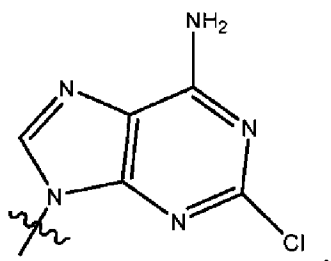
каждый, представляют собой Н.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила, и, каждый, является незамещенным или замещен, например, одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, NO_2 , азидо, гидроксигруппы, алкокси, алкилтио, тиаалкокси, карбонила, тиокарбонила, амидино, имино, амина, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамидо, сульфонамидо, сульфинила, сульфинамидо, сульфонила, фосфорила, фосфата, фосфоната и фосфината. В некоторых вариантах осуществления заместители выбраны из галогена, CN, азидо, алкокси, карбонила, амина, амидо и алкоксикарбонила.

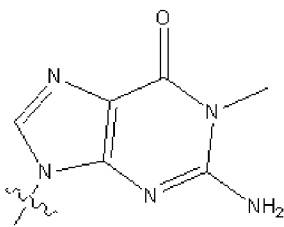
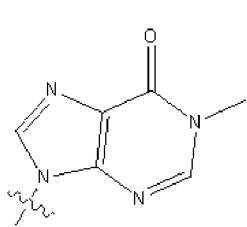
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления заместитель, несущий Y, имеет R-конфигурацию. В других вариантах осуществления заместитель, несущий Y, имеет S-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой О. В других вариантах осуществления Z представляет собой NH.

В некоторых вариантах осуществления Het представляет собой азотсодержащий гетероцикл или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Het присоединен через атом азота. В других вариантах осуществления Het присоединен через атом углерода. В некоторых вариантах осуществления Het представляет собой 5-8-членный моноциклический или 5-10-членный бициклический гетероарил и является незамещенным или замещен, например, одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, NO_2 , азидо, гидроксигруппы, алкокси, алкилтио, тиаалкокси, карбонила, тиокарбонила, циклотиаалкила, амидино, имино, амина, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамидо, сульфонамидо, сульфинила, сульфинамидо, сульфонила, фосфорила, фосфата, фосфоната и фосфината. В некоторых вариантах осуществления заместители выбраны из галогена, CN, NO_2 , азидо, гидроксигруппы, алкокси, алкилтио, тиаалкокси, карбонила,

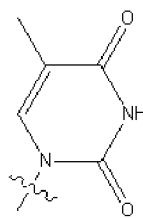
тиокарбонила, амидино, имино, amino, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамидо, сульфонамидо, сульфинила, сульфинамидо, сульфонила, фосфорила, фосфата, фосфоната и фосфината. В некоторых вариантах осуществления заместители выбраны из галогена, CN, азидо, алкокси, карбонила, amino, амидо и алкоксикарбонила. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления Het выбран из пуринила, имидазопиримидинила и пирролопиримидинила. В других вариантах осуществления Het замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, аралкила, amino, азидо и гидроксид. В некоторых вариантах осуществления Het замещен одним галогеном и одним amino заместителем. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления Het представляет собой



В некоторых вариантах осуществления Het выбран из

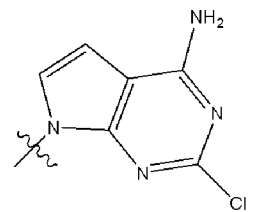


и

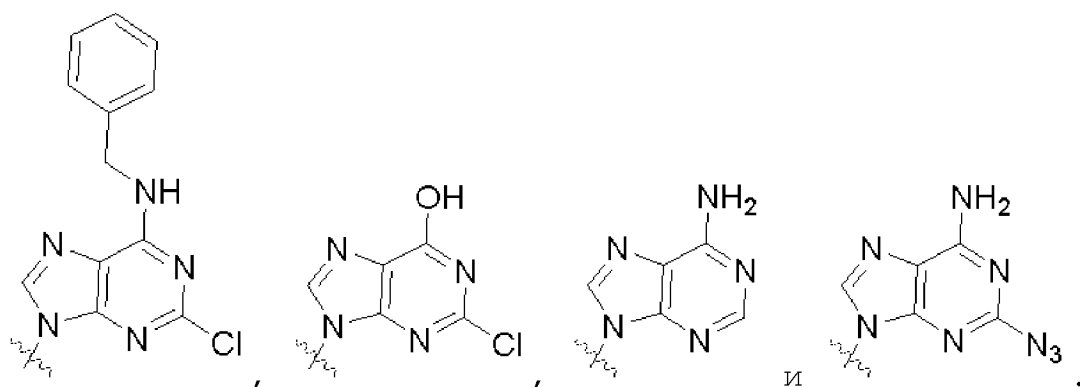


В некоторых

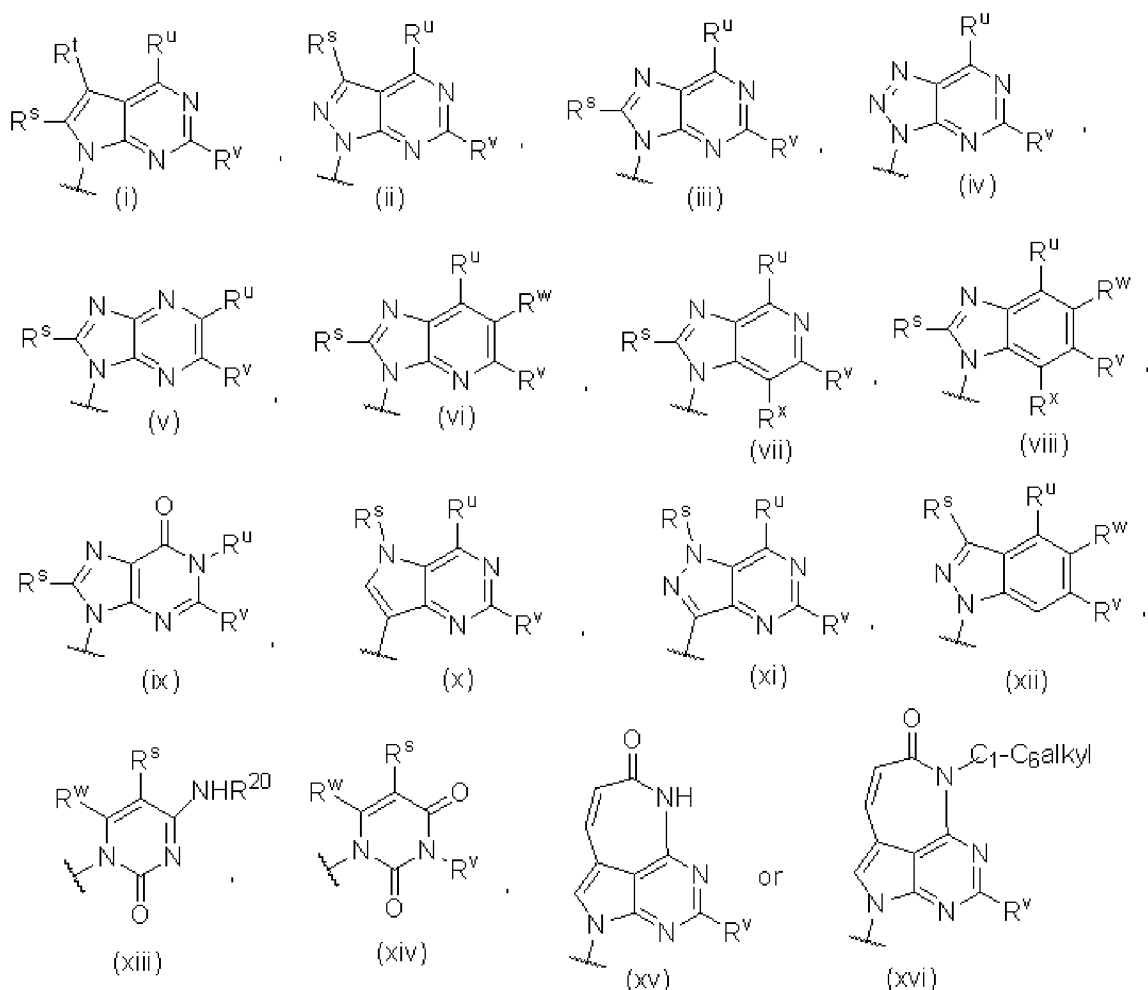
вариантах осуществления Het представляет собой



В некоторых вариантах осуществления Het выбран из



В некоторых вариантах осуществления Het представляет собой группу формулы (i)-(xiv) ниже:



где:

R^u представляет собой водород, галоген, циано, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{NHCOR}^{20}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{R}^{20}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{OH}$ и $-\text{OR}^{20}$;

R^w представляет собой водород, галоген, $-\text{NHR}^{22}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{R}^{22}$, $-\text{OH}$ и $-\text{OR}^{22}$;

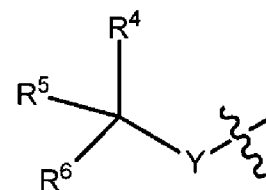
R^v и R^x независимо представляют собой водород, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{R}^{24}$, $-\text{SR}^{24}$, циано, $-\text{OH}$, $-$

OR^{24} , $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленNH}_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленNHR}^{24}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленNR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{R}^{24}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленSR}^{24}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленOH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленOR}^{24}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленSO}_2\text{R}^{24}$,

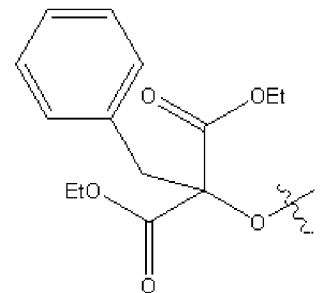
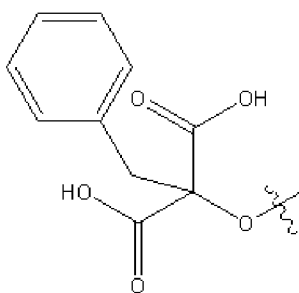
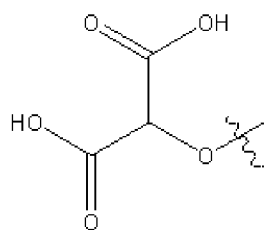
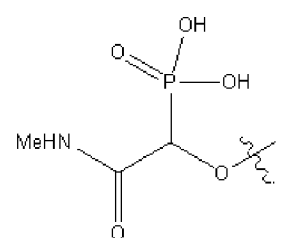
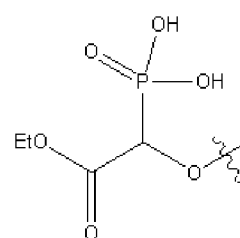
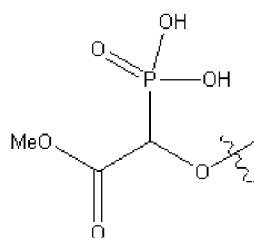
R^s и R^t независимо представляют собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; и где:

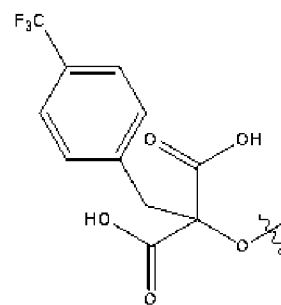
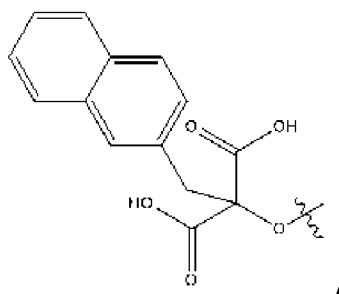
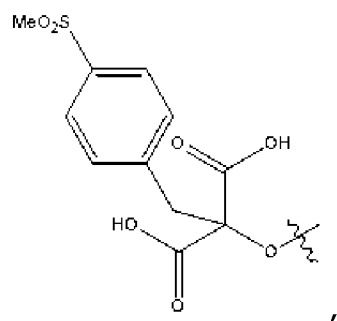
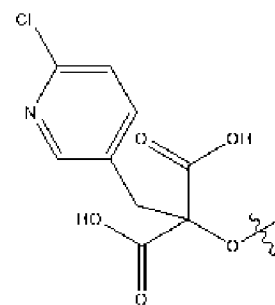
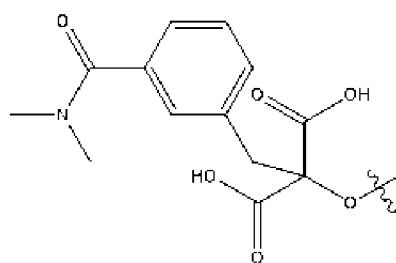
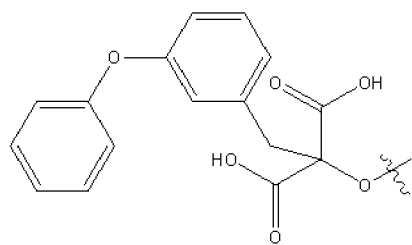
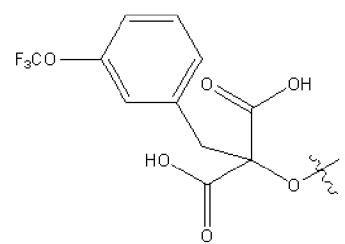
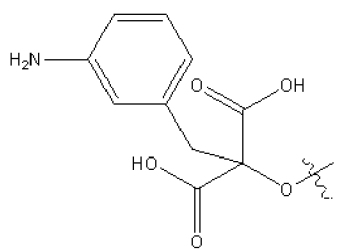
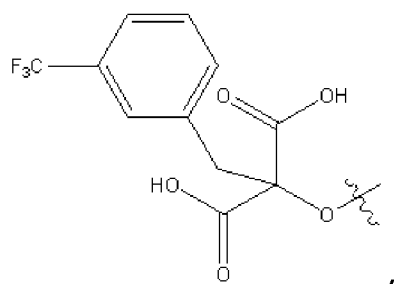
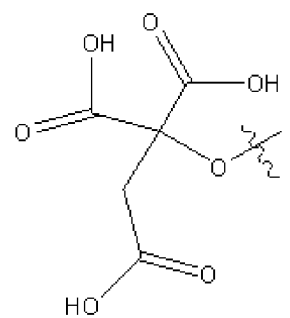
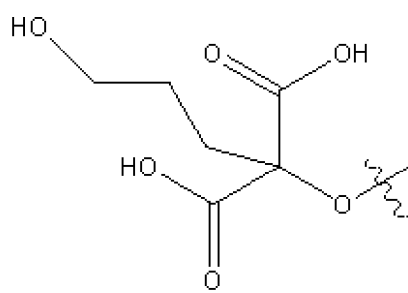
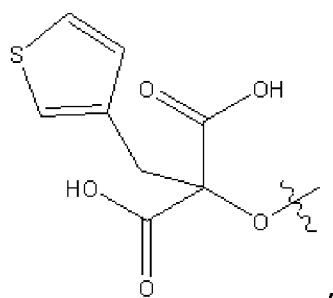
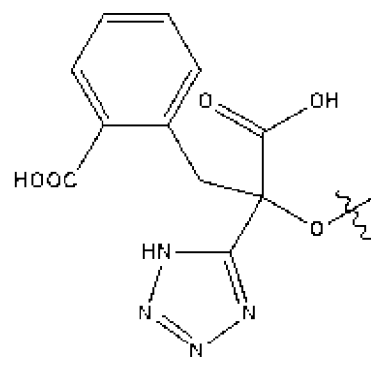
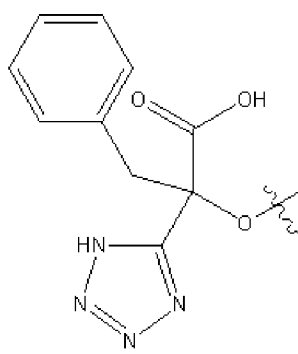
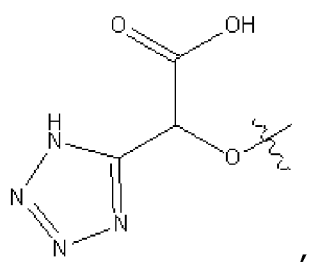
R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и R^{25} необязательно независимо представляют собой C_{1-6} алкил, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкенил, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероцикл C_{1-6} алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарил C_{1-6} алкил; или R^{20} и R^{21} , R^{22} и R^{23} и R^{24} и R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный азотсодержащий гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления

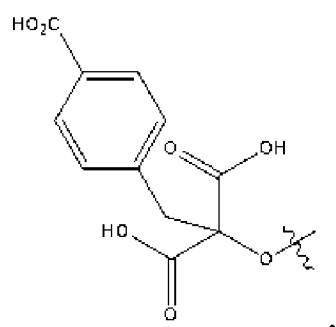


представляет собой

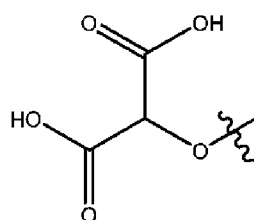
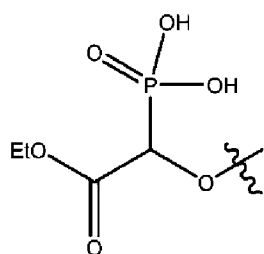
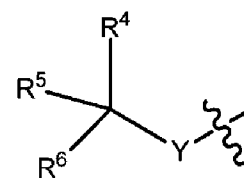




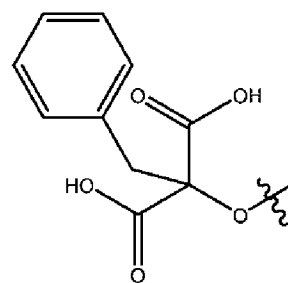
ИЛИ



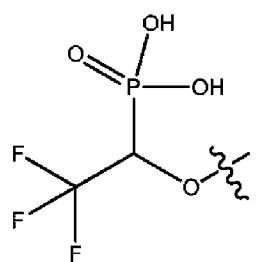
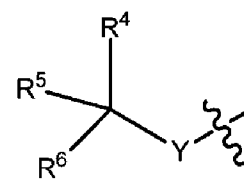
В некоторых вариантах осуществления представляет собой



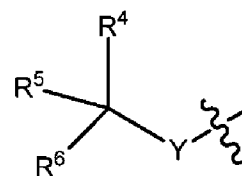
или



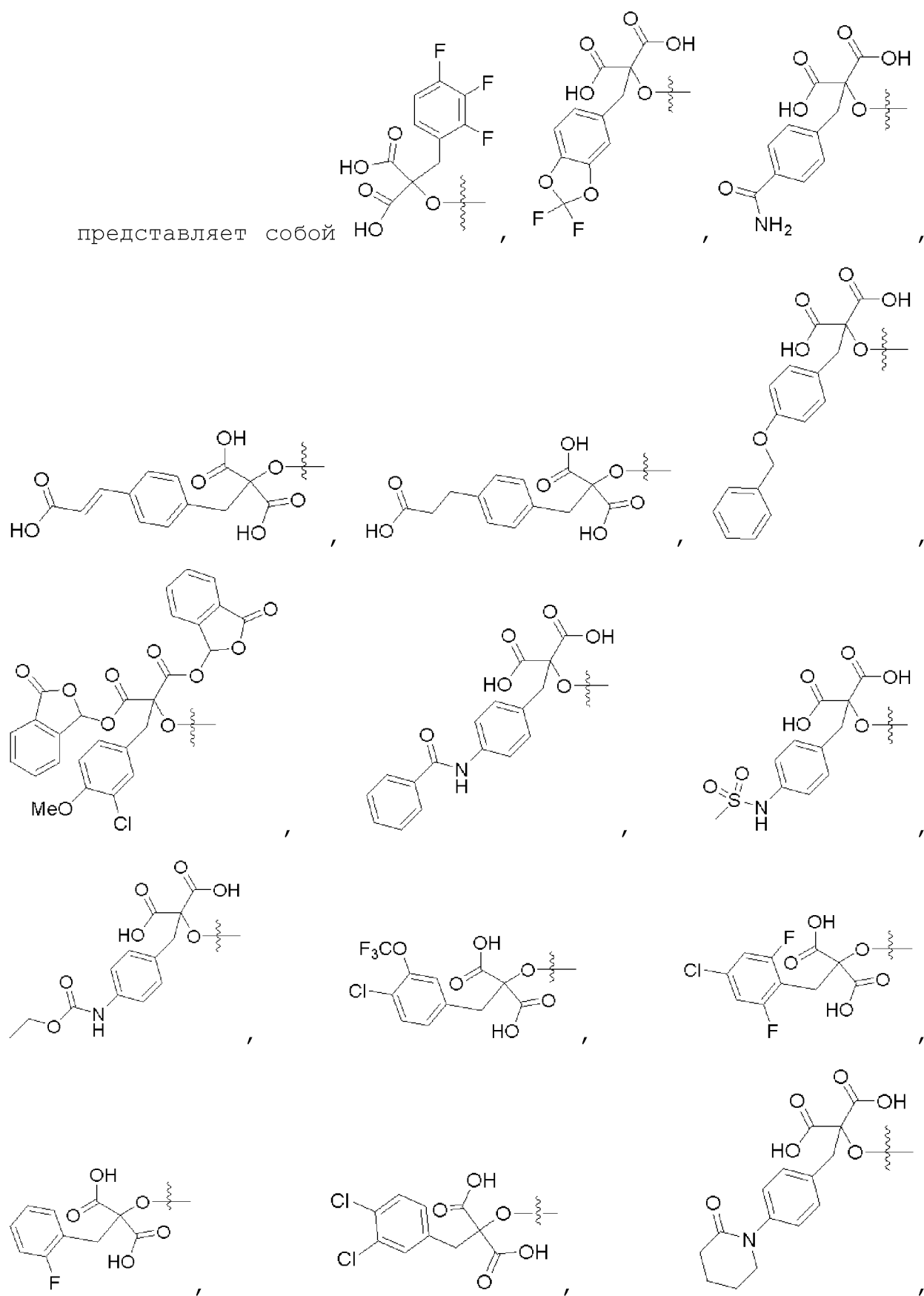
В некоторых вариантах осуществления представляет собой

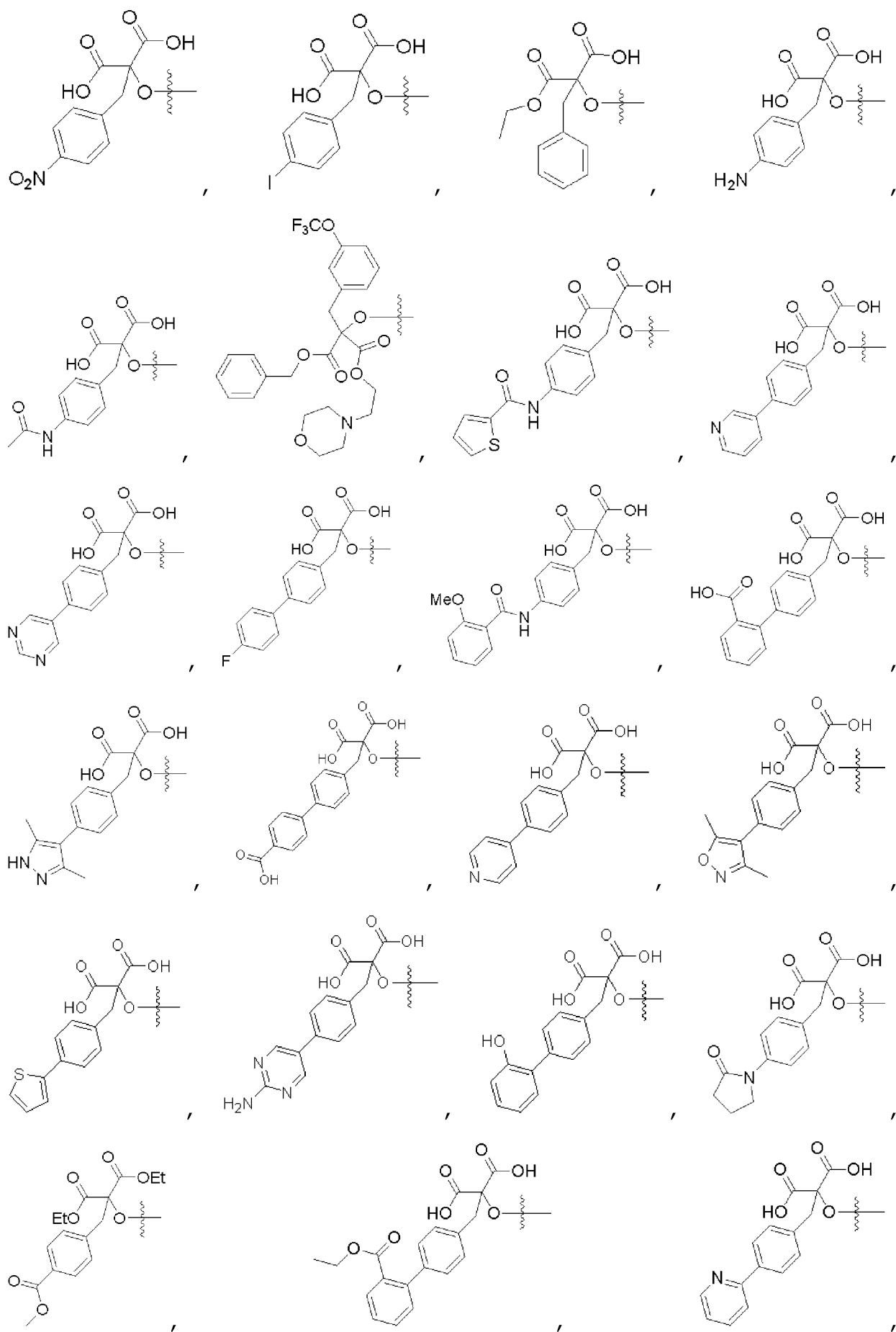


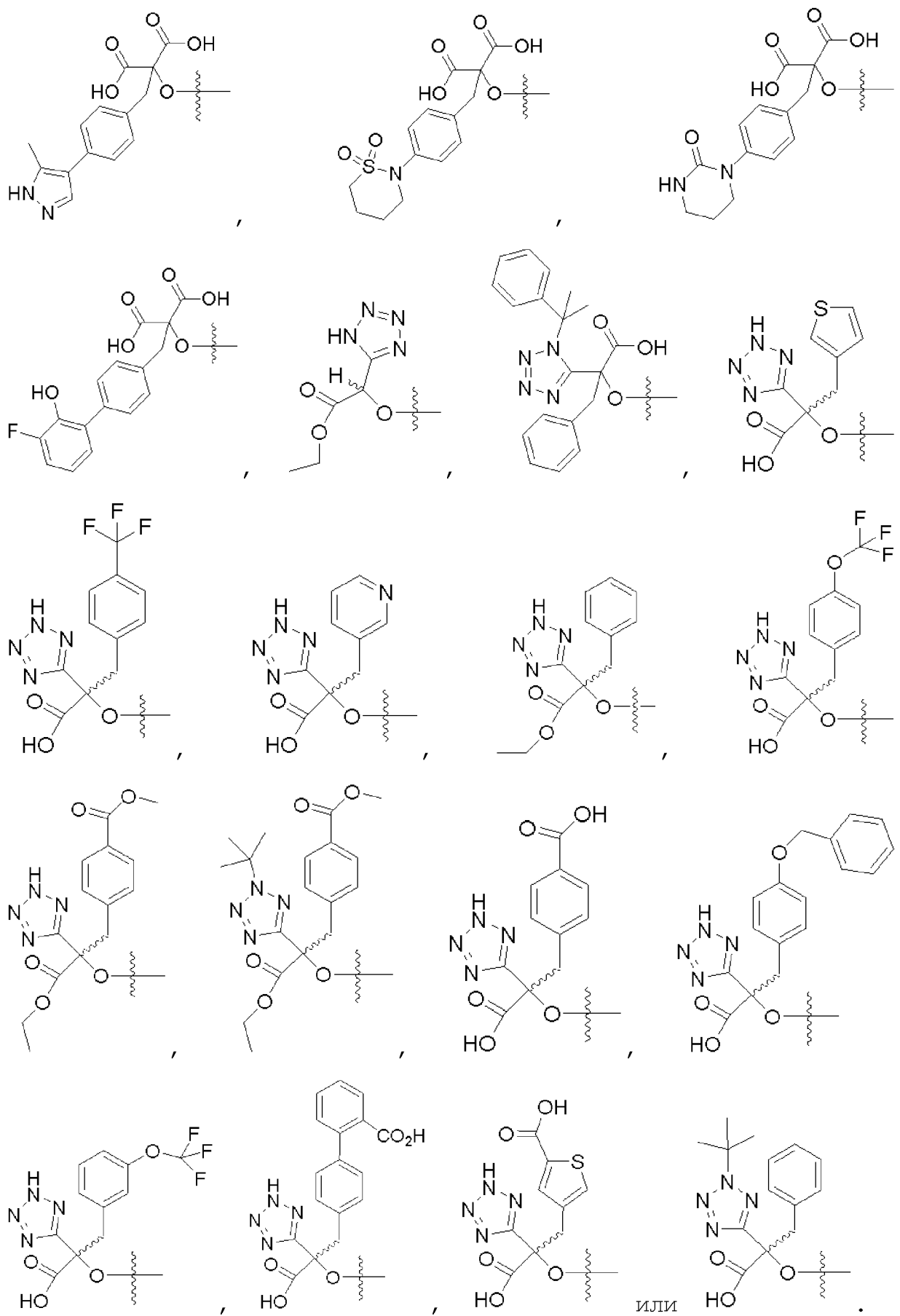
В некоторых вариантах осуществления

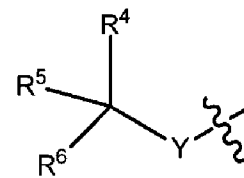


представляет собой

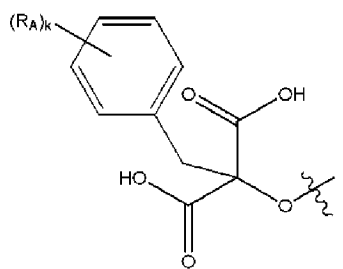








В некоторых вариантах осуществления



представляет собой

где

каждый R_A независимо выбран из галогена, CN, OH, алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси (например, замещенный или незамещенный бензилокси), алкилсульфонил, сульфонамидо, амидо, амина, гидроксикарбонил, алкоксикарбонил, гетероциклил, гетероарила, арила, аралкила и гетероаралкила; и

k обозначает 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления R_A выбран из галогена, CN, OH, алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси (например, замещенный или незамещенный бензилокси), алкилсульфонил, сульфонамидо, амидо, амина, гидроксикарбонил, алкоксикарбонил, гетероарила, арила, аралкила и гетероаралкила. В некоторых вариантах осуществления R_A выбран из пиридила, пирозолила, пирролидиноила, азапанонила, морфолинонила, пиперазонила, тетрагидропиримидиноила, фенила и бензилокси.

Дальнейшие варианты осуществления:

В следующих пронумерованных вариантах осуществления, если не указано иное:

C_{1-6} алкил является незамещенным;

C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкилокси является незамещенным;

галоген C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный от одного до пяти атомами галогена;

галоген C_{1-6} алкилокси представляет собой C_{1-6} алкилокси, замещенный от одного до пяти атомами галогена;

C_{2-6} алкенил является незамещенным;

C_{2-6} алкинил является незамещенным;

C_{1-6} алкиленовая группа является незамещенной;

C_{2-6} алкениленовая группа является незамещенной;

необязательно замещенный C_{1-6} алкил обязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$, обязательно замещенного карбоциклила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила и обязательно замещенного гетероциклила;

карбоциклил представляет собой незамещенное насыщенное или частично ненасыщенное моно или бициклическое кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода;

необязательно замещенный карбоциклил обязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, гидрокси или C_{1-6} алкокси;

арил представляет собой фенил или нафтил;

необязательно замещенный арил обязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$, обязательно замещенного карбоциклила, арила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, и $-N(C_{1-6}алкил)_2$], гетероарила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$] и гетероциклила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(незамещенный\ C_{1-6}алкил)_2$];

гетероарил представляет собой незамещенное от пяти- до десяти-членное или от пяти- до шести-членное ароматическое

кольцо, содержащее от одного до четырех или от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где остальные члены кольца представляют собой углерод;

необязательно замещенный гетероарил представляет собой пяти-десяти-членное ароматическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных N, O и S, где остальные члены кольца представляют собой углерод, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$, необязательно замещенного карбоциклила, арила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$ и $-N(C_{1-6}алкил)_2$], гетероарила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$] и гетероциклила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$];

гетероциклил представляет собой незамещенное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное 4-8-членное кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O, S, SO и SO_2 , и необязательно содержащее один или два CO, где остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и которое необязательно конденсировано с фенилом или 5-6-членным карбоциклическим или 5 или 6-членным гетероарильным кольцом;

азотсодержащий гетероциклил представляет собой гетероциклильное кольцо, которое содержит по меньшей мере один атом азота;

необязательно замещенный гетероциклил представляет собой гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя или

тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$, необязательно замещенного карбоциклила, арила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, и $-N(C_{1-6}алкил)_2$], гетероарила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$] и гетероциклила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$];

необязательно замещенный карбоциклил C_{1-6} алкил представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, присоединенный через C_{1-6} алкил;

необязательно замещенный гетероциклил C_{1-6} алкил представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, присоединенный через C_{1-6} алкил;

необязательно замещенный арил C_{1-6} алкил представляет собой необязательно замещенный арил, присоединенный через C_{1-6} алкил; и

необязательно замещенный гетероарил C_{1-6} алкил представляет собой необязательно замещенный гетероарил, присоединенный через C_{1-6} алкил.

Вариант осуществления 1:

В варианте осуществления 1 соединение формулы (I) определено в разделе сущность изобретения.

В подварианте осуществления варианта осуществления 1 соединения формулы (I) являются такими, где, когда R^5 представляет собой водород, R^{1a} и R^{1b} независимо представляют собой водород, гидроксигруппу, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси, C_2 - C_3 алкенил или C_2 - C_3 алкинил, R^{2a} , R^{2b} и R^3 представляют собой водород, тогда Het не представляет собой 2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидинил, 2,4-диоксо-3,4,5,6-тетрагидропиримидинил, 6-

оксопуринил, 6-амино-9Н-пурин-9-ил или оксопиримидинил, где каждое кольцо из вышеуказанных колец необязательно замещено C₁₋₆алкилом.

Вариант осуществления 2:

В варианте осуществления 2 соединения варианта осуществления 1 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R⁵ представляет собой фенилC₁₋₆алкил или нафтилC₁₋₆алкил, предпочтительно, бензил, где фенил и нафтил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти заместителями фтор, -OC₁₋₆алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенилен-CO₂H, -OC₁₋₆алкилен-CO₂H, -OC₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя заместителями гидроксид, -OC₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя гидроксид, -C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя -OC₁₋₆алкилами, -OC₁₋₆алкила (замещенного одним или двумя -OC₁₋₆алкилами), -CO₂H, -COOC₁₋₆алкила, гидроксид, галогена, нитро, -PO₃H₂, циано, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CONR^eR^f (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил или -C₁₋₆алкилен-, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, NH₂, -NHC₁₋₆алкила или -N(C₁₋₆алкил)₂), -SO₂(C₁₋₆алкил), -SO₂NR^gR^h (где R^g и R^h независимо представляют собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H или -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил), -SC₁₋₆алкила, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂NHCOR^j (где R^j представляет собой -C₁₋₆алкил, -NHC₁₋₆алкил или -N(C₁₋₆алкил)₂), фенила, -C₁₋₆алкиленфенила, феноксид, -OC₁₋₆алкиленфенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, -CO₂H, -COOC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), -OC₁₋₆алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, тетразолила, -SO₂C₁₋

$_6$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}$ алкила и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{OR}^i$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- R^i , $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- R^i , $-\text{SR}^i$, $-\text{SC}_{1-6}$ алкилен- R^i , гетероциклила, $-\text{C}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{SC}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}$ алкилен- NR^oR^p , $-\text{NR}^m\text{CO}$ гетероциклила, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{CO}$ гетероциклила, $-\text{CONR}^m\text{R}^i$, $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}$ алкилен- R^i , $-\text{OCONR}^m\text{R}^m$, $-\text{NR}^m-\text{COR}^y$, $-\text{NR}^m-\text{CO}-\text{NR}^m\text{R}^y$, $-\text{NR}^m-\text{SO}_2-\text{R}^y$, $-\text{NR}^m-\text{SO}_2-\text{NR}^m\text{R}^y$ и $-\text{CONHSO}_2\text{R}^z$; где:

каждый R^m представляет собой водород или $-\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^o , R^p , и R^y независимо представляют собой водород или $-\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^z представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{NHC}_{1-6}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$;

фенил сам по себе или как часть $-\text{C}_{1-6}$ алкиленфенила, фенокси, или $-\text{OC}_{1-6}$ алкиленфенила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти заместителями фтор, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}$ алкила и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$;

каждый R^i независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти заместителями фтор, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H и $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}$ алкила и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$;

гетероциклил сам по себе или как часть $-\text{C}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{SC}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}$

$_6$ алкиленгетероциклила, $-\text{CO}$ гетероциклила или $-\text{NR}^m\text{CO}$ гетероциклила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, $-\text{COOC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила или $-\text{C}_{1-6}$ алкила (замещенного гидроксигруппой или $-\text{OC}_{1-6}$ алкилом).

Вариант осуществления 3:

В варианте осуществления 3 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой фенил C_{1-6} алкил или нафтил C_{1-6} алкил, предпочтительно, бензил, где фенил и нафтил (также упоминаемые ниже как R^5 фенильные и нафтильные кольца, соответственно) необязательно замещены, предпочтительно, замещенными одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти заместителями фтора, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя гидроксигруппами, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя гидроксигруппами, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (замещенного одним или двумя $-\text{OC}_{1-6}$ алкилами), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}$ алкила, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, цианогруппы, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{C}_{1-6}$ алкил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-6}$ алкила или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g и R^h независимо представляют собой водород, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H или $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{SC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SOC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^j$ (где R^j представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{NHC}_{1-6}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$), фенила, феноксигруппы, бензила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкиленфенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}$

$_6$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$, $-OR^i$, $-C_{1-6}алкилен-R^i$, $-OC_{1-6}алкилен-R^i$, $-SR^i$, $-SC_{1-6}алкилен-R^i$, гетероциклила, $-C_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-OC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-SC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-CONR^mC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-NR^mCOC_{1-6}алкиленNR^oR^p$, $-NR^mCO-$ гетероциклила, $-NR^mCOC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-CO$ гетероциклила, $-CONR^mR^i$, $-CONR^mалкилен-R^i$ и $-CONHSO_2R^z$; и

кроме того, R^5 фенильные и нафтильные кольца необязательно замещены третьим заместителем, выбранным из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-NH_2$ и гидрокси; где:

каждый R^m представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

R^o и R^p независимо представляют собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

R^z представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-NHC_{1-6}алкил$ или $-N(C_{1-6}алкил)_2$;

фенил сам по себе или как часть фенокси, бензила или $-OC_{1-6}алкиленфенила$ необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN , $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}алкила$, $-C_{1-6}алкила$, $-OC_{1-6}алкила$, $-C_{1-6}алкила$, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}алкила$ (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}алкилен-CO_2H$, $-C_{1-6}алкилен-CO_2C_{1-6}алкила$, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}алкила$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}алкила$, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}алкила$ и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$;

каждый R^i независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O , N и S , и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN , $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}алкила$, $-C_{1-6}алкила$, $-OC_{1-6}алкила$, $-C_{1-6}алкила$, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}алкила$

(замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H и $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$;

гетероциклил сам по себе или как часть $-C_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-OC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-SC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-CONR^mC_{1-6}$ алкилен-гетероциклила, $-NR^mCO$ гетероциклила, $-CO$ гетероциклила или $-NR^mCOC_{1-6}$ алкиленгетероциклила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила или $-C_{1-6}$ алкила (замещенного гидрокси или $-OC_{1-6}$ алкил).

Вариант осуществления 4:

В варианте осуществления 4 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой фенил C_{1-6} алкил, предпочтительно, бензил, где фенил замещен одним заместителем в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-C_{1-6}$ алкилу в $-C_{1-6}$ алкилфениле или к $-CH_2-$ в бензиле, соответственно, где один заместитель выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, $-OC_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-OC_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, галогена, гидрокси, циано, нитро, $-PO_3H_2$, $-CONR^eR^f$ (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкил или $-C_{1-6}$ алкил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, NH_2 , $-NHC_{1-6}$ алкила или $-N(C_{1-6}алкил)_2$), $-SO_2(C_{1-6}алкил)$, $-SO_2NR^gR^h$ (где R^g и R^h независимо представляют собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H или $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкил), фенила, фенокси, бензила, бензилокси, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидрокси,

галогена, CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{OR}^i$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{R}^i$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{R}^i$, $-\text{SR}^i$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{R}^i$, гетероциклила, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{алкиленNR}^o\text{R}^p$, $-\text{NR}^m\text{COгетероциклила}$, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{COгетероциклила}$, $-\text{CONR}^m\text{R}^i$ и $-\text{CONR}^m\text{алкилен}-\text{R}^i$; и

R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-\text{NH}_2$ и гидрокси; где

каждый R^m представляет собой водород или $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$;

R^o и R^p независимо представляют собой водород или $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$;

фенил сам по себе или как часть бензила, фенокси или бензилокси необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$;

каждый R^i независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$ и $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$;

$\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$;

гетероциклил сам по себе или как часть $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{NR}^m\text{COгетероциклила}$, $-\text{COгетероциклила}$ или $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$ необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, $-\text{COOC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ или $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (замещенного гидроксигруппой или $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилом}$).

Вариант осуществления 5:

В варианте осуществления 5 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{фенил}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{фенил}$, предпочтительно, $-\text{CH}_2\text{фенил}$ (бензил), где фенил необязательно замещен, предпочтительно, замещен одним заместителем в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-\text{C}_{1-6}\text{алкилу}$ в $-\text{C}_{1-6}\text{алкилфениле}$ и к $-\text{CH}_2-$ в $-\text{CH}_2\text{фениле}$ (бензиле), соответственно, где один заместитель выбран из $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного гидроксигруппой, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, нитро, $-\text{COOC}_{1-6}\text{алкила}$, галогена, гидроксигруппы, циано, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e представляет собой водород или $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ и R^f представляет собой $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ или $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, замещенный одним или двумя заместителями гидроксигруппой, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}\text{алкил}$ или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g представляет собой водород или $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ и R^h представляет собой водород, $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$ или $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкил}$), оксадиазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, пиазолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуранила, тиенила, пирролила или изоксазолила (где каждое из вышеуказанных гетероарильных колец необязательно замещено одним или двумя

заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$, и

R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксиды.

Вариант осуществления 6:

В варианте осуществления 6 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой фенил C_{1-6} алкил, предпочтительно, бензил, где фенильное кольцо в фенил C_{1-6} алкиле и бензиле замещено в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-C_{1-6}$ алкилу в $-C_{1-6}$ алкилфениле и к $-CH_2-$ в бензиле, соответственно, фенилом, бензилом, бензилокси или феноксиды [где фенильное кольцо либо само по себе либо как часть бензила, бензилокси и феноксиды необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$]; и

R^5 фенил необязательно дополнительно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксиды.

Вариант осуществления 7:

В варианте осуществления 7 соединения варианта

осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -нафтил, $-(\text{CH}_2)_2$ -фенил или $-(\text{CH}_2)_2$ -нафтил, предпочтительно, $-\text{CH}_2$ -фенил, где фенильные и нафтильные кольца необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из метила, этила, метокси, этокси, дифторметила, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ этил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ этил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COO}$ метил, $-\text{CO}_2$ этил, гидроксид, нитро, PO_3H_2 , метилтио, этилтио, метилсульфоксида, этилсульфоксида, метилкарбониламиносульфонила, этилкарбониламиносульфонила, фтора, хлора, циано, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}$ этил, $-\text{N}$ (метил) $_2$, $-\text{N}$ (этил) $_2$, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^f представляет собой водород, метил, этил, пропил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2$ этил, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2$ этил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHMe}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHMe}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^h представляет собой водород, метил, этил, пропил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2$ этил или $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2$ этил), фенил, фенокси, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{OCH}_2$ -фенил или $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$ -фенил [где фенильное кольцо, само по себе или как часть фенокси, $-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{OCH}_2$ -фенила и $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$ -фенила необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, хлора, фтора, $-\text{CO}_2\text{H}$, CN , $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2$ этила, метила, этила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторметила, трифторметила, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2$ метила, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2$ этила, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ и $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$], 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, хлора, фтора, CN , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2$ этила, метила, этила, метокси,

этокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторметила, трифторметила, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{метила}$ и $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{этил}$], $-\text{OR}^i$, $-\text{SR}^i$, $-\text{OCH}_2\text{R}^i$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{R}^i$, $-\text{CH}_2\text{R}^i$ и $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^i$ [где каждый R^i независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, хлора, фтора, CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{этила}$, метила, этила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторметила, трифторметила, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{метила}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{этила}$, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ и $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$].

Вариант осуществления 8:

В варианте осуществления 8 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -нафтил, $-(\text{CH}_2)_2$ -фенил или $-(\text{CH}_2)_2$ -нафтил, предпочтительно, $-\text{CH}_2$ -фенил, где фенильные и нафтильные кольца замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из дифторметила, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{этила}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{этила}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOметила}$, $-\text{CO}_2\text{этила}$, гидрокси, нитро, PO_3H_2 , метилтио, этилтио, метилсульфоксида, этилсульфоксида, метилкарбониламиносульфонила, этилкарбониламиносульфонила, фтора, хлора, циано, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHэтила}$, $-\text{N}(\text{метил})_2$, $-\text{N}(\text{этил})_2$, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^f представляет собой водород, метил, этил, пропил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{этил}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{этил}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHMe}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHMe}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^h представляет собой водород, метил, этил, пропил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{этил}$ или $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{этил}$), фенил, фенокси, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{OCH}_2$ -фенил или $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$ -фенил [где

фенильное кольцо само по себе или как часть фенокси, $-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -фенила, $-\text{OCH}_2$ -фенила и $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2$ -фенила необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, хлора, фтора, $-\text{CO}_2\text{H}$, CN , $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2$ этила, метила, этила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторметила, трифторметила, $-\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{-CO}_2$ метила, $-\text{CH}_2\text{-CO}_2$ этила, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ и $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$], 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, хлора, фтора, CN , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2$ этила, метила, этила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторметила, трифторметила, $-\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{-CO}_2$ метила, $-\text{CH}_2\text{-CO}_2$ этила, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ и $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$], $-\text{OR}^i$, $-\text{SR}^i$, $-\text{OCH}_2\text{R}^i$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-R}^i$, $-\text{CH}_2\text{R}^i$ и $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}^i$ [где каждый R^i независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, хлора, фтора, CN , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2$ этила, метила, этила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторметила, трифторметила, $-\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{-CO}_2$ метила и $-\text{CH}_2\text{-CO}_2$ этила]; и

R^5 фенильные и нафтильные кольца необязательно замещены третьим заместителем, независимо выбранным из метила, этила, фтора, хлора, метокси, этокси, гидроксид, $-\text{NH}_2$ и циано.

Вариант осуществления 9:

В варианте осуществления 9 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил или $-(\text{CH}_2)_2$ -фенил, предпочтительно, $-\text{CH}_2$ -фенил, где фенил замещен одним заместителем в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-\text{CH}_2$ - или к $-(\text{CH}_2)_2$ - в $-\text{CH}_2$ -фениле или -

(CH₂)₂-фениле, соответственно, и выбран из трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -OCH₂CO₂H, -OCH₂CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂этил, -CH₂CH₂CO₂этила, -CH₂ОН, -CH₂CH₂ОН, -OCH₂CH₂ОН, -OCH₂ОСН₃, -OCH₂CH₂ОСН₃, -CO₂H, -COOметила, -COOэтила, гидроксид, фтора, хлора, циано, -CONR^eR^f (где R^e представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^f представляет собой водород, метил, этил, пропил, -(CH₂)₂-CO₂H, -(CH₂)₃-CO₂H, -(CH₂)₂-CO₂Me, -(CH₂)₃-CO₂Me, -(CH₂)₂-CO₂этил, -(CH₂)₃-CO₂этил, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₃-NH₂, -(CH₂)₂-NHMe, -(CH₂)₃-NHMe, -(CH₂)₂-NHCH₃, -(CH₂)₃-N(CH₃)₂), -SO₂Me или -SO₂NR^gR^h (где R^g представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^h представляет собой водород, метил, этил, пропил, -(CH₂)₂-CO₂H, -(CH₂)₃-CO₂H, -(CH₂)₂-CO₂Me, -(CH₂)₃-CO₂Me, -(CH₂)₂-CO₂этил или -(CH₂)₃-CO₂этил), тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, пиазолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуранила, тиенила, пирролила или изоксазолила, где каждое из вышеуказанных гетероарильных колец необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, галогена, CN, -CO₂H, -COOC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, или -OC₁₋₆алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора); и

R⁵ фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из метила, этила, фтора, хлора, метокси, этокси, гидроксид, -NH₂, дифторметила, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси и циано.

Вариант осуществления 10:

В варианте осуществления 10 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R⁵ представляет собой -CH₂-фенил или -(CH₂)₂-фенил, предпочтительно, -CH₂-фенил, где фенильное кольцо в -CH₂-фениле и -(CH₂)₂-фениле замещено в мета или пара положении на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к -CH₂-группе в -CH₂-фениле и -(CH₂)₂-фенильном кольце галогенC₁₋₆алкокси или галогенC₁₋₆алкилом и R⁵ фенильное

кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 11:

В варианте осуществления 11 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил или $-(CH_2)_2$ -фенил, предпочтительно, $-CH_2$ -фенил, где фенил замещен заместителем в мета или пара положении, предпочтительно, пара положении, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ в $-CH_2$ -фениле или $-(CH_2)_2$ -фениле, где заместитель выбран из $-CONR^eR^f$ (где R^e представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил и R^f представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, NH_2 , $-NHC_{1-6}$ алкила или $-N(C_{1-6}алкил)_2$), $-OR^i$, $-C_{1-6}алкилен-R^i$, $-OC_{1-6}алкилен-R^i$, $-SR^i$, $-SC_{1-6}алкилен-R^i$, $-CONR^mR^i$, $-CONR^mC_{1-6}алкилен-R^i$ [где каждый R^i независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, CN, $-COOC_{1-6}алкила$, $-C_{1-6}алкила$, $-OC_{1-6}алкила$, $-C_{1-6}алкила$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора) или $-OC_{1-6}алкила$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), гетероциклила, $-C_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-OC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-SC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-CONR^mC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-NR^mCOгетероциклила$, $-COгетероциклила$, $-NR^mCOC_{1-6}алкиленгетероциклила$ [где каждый R^m представляет собой водород или $-C_{1-6}алкил$ и гетероциклическое кольцо само по себе или как часть $-C_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-OC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-SC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-CONR^mC_{1-6}алкиленгетероциклила$, $-COгетероциклила$, $-NR^mCOгетероциклила$ и $-NR^mCOC_{1-6}алкиленгетероциклила$ необязательно замещено одним, двумя или

тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, $-\text{COOC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ или $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен гидроксигруппой или $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилом}$) и $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{алкиленNR}^o\text{R}^p$ (где R^m , R^o и R^p независимо представляют собой водород или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$); и

R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-\text{NH}_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 12:

В варианте осуществления 12 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{-фенил}$, предпочтительно, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, где фенил замещен $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-\text{CH}_2\text{-}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{-}$ в $-\text{CH}_2\text{-фениле}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{-фениле}$; и

фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-\text{NH}_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 13:

В варианте осуществления 13 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{-фенил}$, предпочтительно, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, где фенил замещен $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{этилом}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{этилом}$ в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-\text{CH}_2\text{-}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{-}$ в $-\text{CH}_2\text{-фениле}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{-фениле}$; и

R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами

фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 14:

В варианте осуществления 14 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил или $-(CH_2)_2$ -фенил, предпочтительно, $-CH_2$ -фенил (бензил), где фенил замещен CO_2H в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ в $-CH_2$ -фениле (бензиле) или $-(CH_2)_2$ -фениле, и R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 15:

В варианте осуществления 15 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил (бензил) или $-(CH_2)_2$ -фенил, предпочтительно, $-CH_2$ -фенил (бензил), где фенил замещен $-COO$ метилом или $-COO$ этилом в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ в $-CH_2$ -фениле (бензиле) или $-(CH_2)_2$ -фениле, и R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 16:

В варианте осуществления 16 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил или $-(CH_2)_2$ -фенил, предпочтительно, $-CH_2$ -фенил, где фенил замещен фтором, хлором или циано в мета или пара

положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$ в $-\text{CH}_2$ -фениле или $-(\text{CH}_2)_2$ -фениле, и R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-\text{NH}_2$ и гидроксигруппы

Вариант осуществления 17:

В варианте осуществления 17 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил или $-(\text{CH}_2)_2$ -фенил, предпочтительно, $-\text{CH}_2$ -фенил, где фенил замещен $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^f представляет собой водород, метил, этил, пропил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2$ этил, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2$ этил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHMe}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHMe}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) или $-\text{CONHSO}_2\text{R}^z$, где R^z представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{NHC}_{1-6}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$ в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$ в $-\text{CH}_2$ -фениле или $-(\text{CH}_2)_2$ -фениле; и

R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-\text{NH}_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 18:

В варианте осуществления 18 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил или $-(\text{CH}_2)_2$ -фенил, предпочтительно, $-\text{CH}_2$ -фенил, где фенил замещен $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^h представляет собой водород, метил, этил, пропил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2$ этил или $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2$ этил) или $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^j$ (где R^j

представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-NHC_{1-6}$ алкил или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$) в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ в $-CH_2$ -фениле или $-(CH_2)_2$ -фениле; и

R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 19:

В варианте осуществления 19 соединения варианта осуществления 1 или 2 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил или $-(CH_2)_2$ -фенил, предпочтительно, $-CH_2$ -фенил, где фенил замещен тетразол-5-илом в мета или пара положении, предпочтительно, пара, на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ в $-CH_2$ -фениле или $-(CH_2)_2$ -фениле; и

R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 20:

В варианте осуществления 20 соединения варианта осуществления 1 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил C_{1-6} алкил (также упоминаемый ниже как R^5 гетероарил), предпочтительно, $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2$ -5-10-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещенный, предпочтительно, замещенный одним или двумя заместителями, более предпочтительно, одним заместителем, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, $-C_2-$

C_6 алкенилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, замещенного гидроксид, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя $-\text{OC}_{1-6}$ алкилами, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (замещенного одним или двумя $-\text{OC}_{1-6}$ алкилами), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}$ алкила, гидроксид, галогена, нитро, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, циано, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{C}_{1-6}$ алкил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, $-\text{NHC}_{1-6}$ алкила или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g и R^h независимо представляют собой водород, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H или $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{SC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SOC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^j$ (где R^j представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, фенила, $-\text{C}_{1-6}$ алкиленфенила, феноксид, $-\text{OC}_{1-6}$ алкиленфенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}$ алкила и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$], $-\text{OR}^i$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- R^i , $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- R^i , $-\text{SR}^i$, $-\text{SC}_{1-6}$ алкилен- R^i , гетероциклила, $-\text{C}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{SC}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}$ алкилен NR^oR^p , $-\text{NR}^m\text{COгетероциклила}$, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-\text{COгетероциклила}$, $-\text{CONR}^m\text{R}^i$, $-\text{CONR}^m\text{алкилен-}\text{R}^i$, $-\text{OCONR}^m\text{R}^m$, $-\text{NR}^m-\text{COR}^y$, $-\text{NR}^m-\text{CO}-\text{NR}^m\text{R}^y$, $-\text{NR}^m-\text{SO}_2-\text{R}^y$, $-\text{NR}^m-\text{SO}_2-\text{NR}^m\text{R}^y$ и $-\text{CONHSO}_2\text{R}^z$; и

R^5 гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено дополнительным заместителем, выбранным из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-\text{NH}_2$ и гидроксид; где:

каждый R^m представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

R^o , R^p , и R^y независимо представляют собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

R^z представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-NHC_{1-6}$ алкил или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

фенил сам по себе или как часть $-C_{1-6}$ алкиленфенила, фенокси, или $-OC_{1-6}$ алкиленфенила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^i независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , и $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

гетероциклил сам по себе или как часть $-C_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-OC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-SC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-CONR^mC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-NR^mCO$ гетероциклила, $-CO$ гетероциклила и $-NR^mCOC_{1-6}$ алкиленгетероциклила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила или $-C_{1-6}$ алкила (замещенного гидроксид или $-OC_{1-6}$ алкилом).

Вариант осуществления 21:

В варианте осуществления 21 соединения варианта осуществления 1 или 20 и подвариантов осуществлений,

содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$ (5-9-членное гетероарильное кольцо), где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, предпочтительно, одним заместителем, независимо выбранными из дифторметила, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ этила, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ этила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COO}$ метила, $-\text{CO}_2$ этила, гидроксид, нитро, PO_3H_2 , метилтио, этилтио, метилсульфоксида, этилсульфоксида, метилкарбониламиносульфонила, этилкарбониламиносульфонила, фтора, хлора, циано, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}$ этила, $-\text{N}(\text{метил})_2$, $-\text{N}(\text{этил})_2$, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^f представляет собой водород, метил, этил, пропил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2$ этил, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2$ этил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHMe}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHMe}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g представляет собой водород, метил, этил или пропил и R^h представляет собой водород, метил, этил, пропил, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2$ этил, или $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2$ этил), фенила, фенокси, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{OCH}_2$ -фенила или $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$ -фенила [где фенильное кольцо само по себе или как часть фенокси, $-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{OCH}_2$ -фенила и $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$ -фенила необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, хлора, фтора, $-\text{CO}_2\text{H}$, CN , $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2$ этила, метила, этила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторметила, трифторметила, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2$ метила, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2$ этила, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ и $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$], 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, хлора, фтора, CN , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2$ этила, метила, этила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторметила, трифторметила, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2$ метила, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2$ этила,

тетразолила, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ и $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OR}^i$, $-\text{SR}^i$, $-\text{OCH}_2\text{R}^i$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{R}^i$, $-\text{CH}_2\text{R}^i$ и $-(\text{CH}_2)_2\text{R}^i$ [где каждый R^i , независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, хлора, фтора, CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2$ этила, метила, этила, метокси, этокси, диформетокси, триформетокси, диформетила, триформетила, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ метила и $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ этила]; и

R^5 гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено заместителем, выбранным из метила, этила, фтора, хлора, метокси, этокси, гидроксид, $-\text{NH}$ и циано.

Вариант осуществления 22:

В варианте осуществления 22 соединения варианта осуществления 1 или 20 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(5-10-членное гетероарильное кольцо) содержащее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, предпочтительно, $-\text{CH}_2$ -(5-9-членное гетероарильное кольцо), имеющее от одного до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где гетероарильное кольцо замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{CO}_2\text{H}$, нитро, $-\text{COOC}_{1-6}$ алкила, галогена, гидроксид, циано, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e представляет собой водород или $-\text{C}_{1-6}$ алкил и R^f представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H или $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g представляет собой водород или $-\text{C}_{1-6}$ алкил и R^h представляет собой водород, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H или $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил), тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пиазолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуранила, тиенила, пирролила или изоксазолила (где каждое из вышеуказанных гетероарильных колец необязательно замещено одним или двумя

заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$); и

R^5 гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 23:

В варианте осуществления 23 соединения варианта осуществления 1 или 20 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил C_{1-6} алкил, имеющий от одного до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где гетероарильное кольцо замещено фенилом [где фенильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$]; и

R^5 гетероарильное кольцо, кроме того, необязательно замещено двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 24:

В варианте осуществления 24 соединения варианта осуществления 1, 20, 21, 22, или 23 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где гетероарильное кольцо в $-CH_2-$ (5-10-членное

гетероарильное кольцо) в R^5 выбрано из тиенила, фуриила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пиридирила, пиразинила, пиридазинила, пиримидинила, оксазолила, оксадиазолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, бензимидазолила, бензофуриила, бензоксазолила, индолила и бензотиенила. В одном подварианте осуществления варианта осуществления 24 гетероарильное кольцо представляет собой 9- или 10-членное гетероарильное кольцо, выбранное из бензимидазол-5-ила, бензоксазол-5-ила, индол-5-ила, бензимидазол-2-ила, бензоксазол-2-ила, бензофуран-5-ила, индол-2-ила, хинолинила или изохинолинила. В одном подварианте осуществления варианта осуществления 24 гетероарильное кольцо представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое предпочтительно замещено в 3-положении относительно атома кольца 5-членного кольца, который связан с $-CH_2-$, и 6-членное гетероарильное кольцо замещено в мета или пара положении относительно атома кольца, который связан с $-CH_2-$ и, более того, вышеупомянутые кольца необязательно замещены, предпочтительно, замещены одним или более заместителями, как указано в вариантах осуществления 20, 21, 22 или 23 выше.

Вариант осуществления 25:

В варианте осуществления 25 соединения по любому из вариантов осуществления 1-24 и подвариантов осуществления, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^3 представляет собой водород, X представляет собой O и Y представляет собой O.

Вариант осуществления 26:

В варианте осуществления 26 соединения по любому из вариантов осуществления 1-24 и подвариантов осуществления, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или бензил, X представляет собой CH_2 и Y представляет собой O. В одной группе соединений в варианте осуществления 26 R^3 представляет собой водород, X представляет собой CH_2 и Y представляет собой O.

Вариант осуществления 27:

В варианте осуществления 27 соединения по любому из

вариантов осуществлений 1-24 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^3 представляет собой водород, X представляет собой N. В варианте осуществления 27 в одной группе соединений Y представляет собой O. В варианте осуществления 27, в другой группе соединений Y представляет собой S.

Вариант осуществления 28:

В варианте осуществления 28 соединения по любому из вариантов осуществлений 1-24 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^3 представляет собой водород, X представляет собой O и Y представляет собой S.

Вариант осуществления 29:

В варианте осуществления 29 соединения по любому из вариантов осуществлений 1-24 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, и группы, содержащиеся в настоящем документе, являются такими, где R^3 представляет собой водород, X представляет собой CH_2 и Y представляет собой S.

Вариант осуществления 30:

В варианте осуществления 30 соединения по любому из вариантов осуществлений 1-29 и подвариантов осуществлений, содержащихся в настоящем документе, и группы, содержащиеся в настоящем документе, являются такими, где:

R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, галоген, C_{1-6} алкил, циано, азидо, NH_2 , C_{1-6} алкилкарбонил, этинил или винил; предпочтительно, гидроксигруппа, фтор, хлор, циано, азидо, NH_2 или метил;

R^{1b} представляет собой водород;

R^{2a} представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, C_{1-6} алкил, NH_2 , циано, азидо, этинил или винил; и

R^{2b} представляет собой водород.

Вариант осуществления 31:

В варианте осуществления 31 соединения варианта осуществления 30 являются такими, где:

R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, фтор или метил;

R^{1b} представляет собой водород;

R^{2a} представляет собой гидроксигруппу, фтор или метил; и

R^{2b} представляет собой водород.

Вариант осуществления 32:

В варианте осуществления 32 соединения варианта осуществления 30 являются такими, где:

R^{1a} представляет собой фтор;

R^{1b} представляет собой водород;

R^{2a} представляет собой гидроксигруппу, водород, метил или NH_2 ; и

R^{2b} представляет собой водород.

В варианте осуществления 32 в одной группе соединений R^{2a} представляет собой водород.

В варианте осуществления 32 в другой группе соединений R^{2a} представляет собой гидроксигруппу.

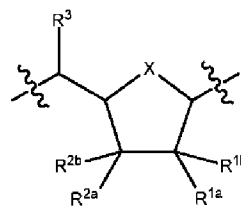
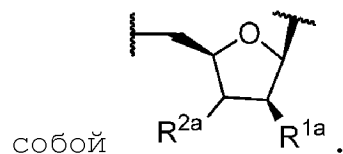
В варианте осуществления 32 в еще одной группе соединений R^{2a} представляет собой метил.

В варианте осуществления 32 в еще одной группе соединений R^{2a} представляет собой NH_2 .

Вариант осуществления 33:

В варианте осуществления 33 соединения вариантов осуществления 30, 31 и 32 и групп, содержащихся в настоящем

документе, являются такими, где:

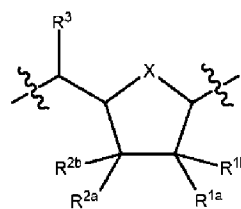


представляет

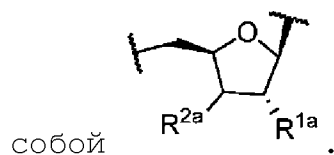
Вариант осуществления 34:

В варианте осуществления 34 соединения вариантов осуществления 30, 31 и 32 и групп, содержащихся в настоящем

документе, являются такими, где:



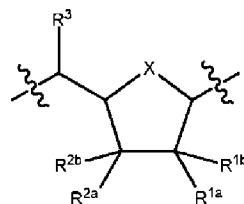
представляет



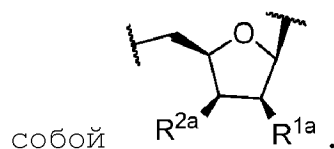
Вариант осуществления 35:

В варианте осуществления 35 соединения вариантов осуществления 30, 31 и 32 и групп, содержащихся в настоящем

документе, являются такими, где:



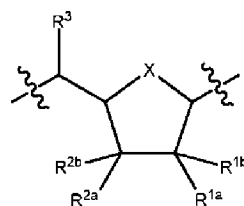
представляет



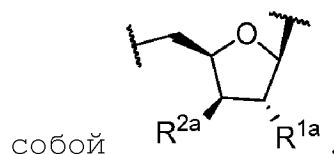
Вариант осуществления 36:

В варианте осуществления 36 соединения вариантов осуществления 30, 31 и 32 и групп, содержащихся в настоящем

документе, являются такими, где:



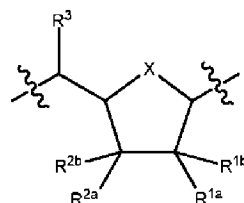
представляет



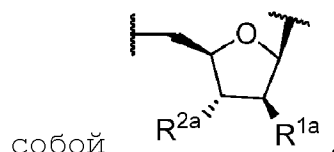
Вариант осуществления 37:

В варианте осуществления 37 соединения вариантов осуществления 30, 31 и 32 и групп, содержащихся в настоящем

документе, являются такими, где:



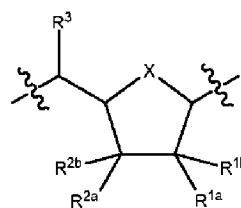
представляет



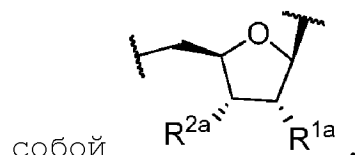
Вариант осуществления 38:

В варианте осуществления 38 соединения вариантов осуществления 30, 31 и 32 и групп, содержащихся в настоящем

документе, являются такими, где:



представляет



собой

Вариант осуществления 39:

В варианте осуществления 39 соединения по любому из вариантов осуществлений 1-29 являются такими, где:

R^{1a} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, циано, азидо, NH_2 , C_{1-6} алкилкарбонилокси, этинил или винил;

R^{1b} представляет собой гидроксид или фтор;

R^{2a} представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, NH_2 , этинил или винил; и

R^{2b} представляет собой водород.

Вариант осуществления 40:

В варианте осуществления 40 соединения варианта осуществления 39 являются такими, где:

R^{1a} представляет собой фтор или метил;

R^{1b} представляет собой фтор или гидроксид;

R^{2a} представляет собой водород, гидроксид, NH_2 , метил, метокси, этокси или пропокси; и

R^{2b} представляет собой водород.

Вариант осуществления 41:

В варианте осуществления 41 соединения вариантов осуществлений по любому из вариантов осуществлений 1-29 являются такими, где:

R^{1a} представляет собой гидроксид, галоген, C_{1-6} алкил или циано;

R^{1b} представляет собой водород;

R^{2a} представляет собой гидроксид, галоген, C_{1-6} алкил, циано, этинил или винил; и

R^{2b} представляет собой галоген, гидроксильную группу или C_{1-6} алкил.

Вариант осуществления 42:

В варианте осуществления 42 соединения варианта осуществления 42 являются такими, где:

R^{1a} представляет собой гидроксильную группу, фтор или метил;

R^{1b} представляет собой водород;

R^{2a} представляет собой метил, фтор, циано или гидроксильную группу; и

R^{2b} представляет собой фтор, гидроксильную группу или метил.

Вариант осуществления 43:

В варианте осуществления 43 соединения варианта осуществления 42 являются такими, где:

R^{1a} представляет собой фтор или метил;

R^{1b} представляет собой водород;

R^{2a} представляет собой метил; и

R^{2b} представляет собой фтор, гидроксильную группу или метил.

Вариант осуществления 44:

В варианте осуществления 44 соединение по любому из вариантов осуществления 1-29 и подвариантов осуществления и групп соединений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где:

R^{1a} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, циано, азидо, NH_2 , C_{1-6} алкилкарбонил, этинил или винил;

R^{1b} представляет собой гидроксильную группу или фтор;

R^{2a} представляет собой гидроксильную группу, галоген, C_{1-6} алкил или циано; и

R^{2b} представляет собой галоген, гидроксильную группу или C_{1-6} алкил.

Вариант осуществления 45:

В варианте осуществления 45 соединения по любому из вариантов осуществления от 1 до 45 и подвариантов осуществления и групп соединений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где:

R^4 выбран из $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ и $-P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{15})$; и

R^6 выбран из $-C(O)OR^9$ и $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$; где: R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{15} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

В группах соединений в варианте осуществления 46 в одной группе соединений R^4 и R^6 представляют собой $-C(O)OR^9$, где R^9 имеет значения, определенные выше, предпочтительно, R^9 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

В группах соединений в варианте осуществления 46 в другой группе соединений R^4 и R^6 представляют собой $-C(O)OH$.

В группах соединений в варианте осуществления 46 в еще одной группе соединений R^4 выбран из $-C(O)NR^{11}R^{12}$ или $-S(O)_2R^{11}$; и

R^6 выбран из $-C(O)OR^9$ и $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$; где: R^9 , R^{11} и R^{12} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил. В одном подварианте осуществления, соединения являются такими, где R^9 , R^{11} и R^{12} независимо представляют собой водород, метил или этил.

В группах соединений в варианте осуществления 46 в еще одной группе соединений, R^4 представляет собой $P(O)(OR^{11})(OR^{12})$; и

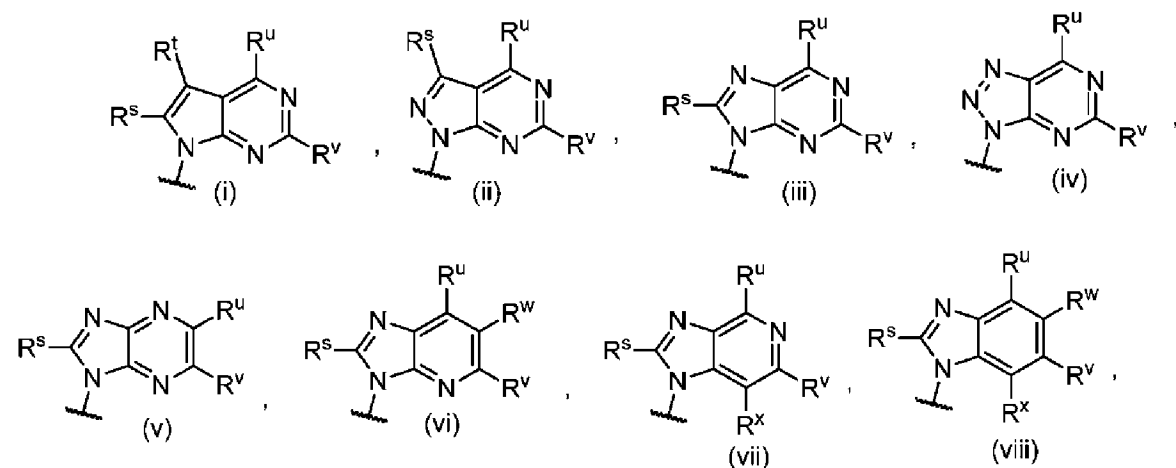
R^6 представляет собой $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$; где: R^{11} и R^{12} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил,

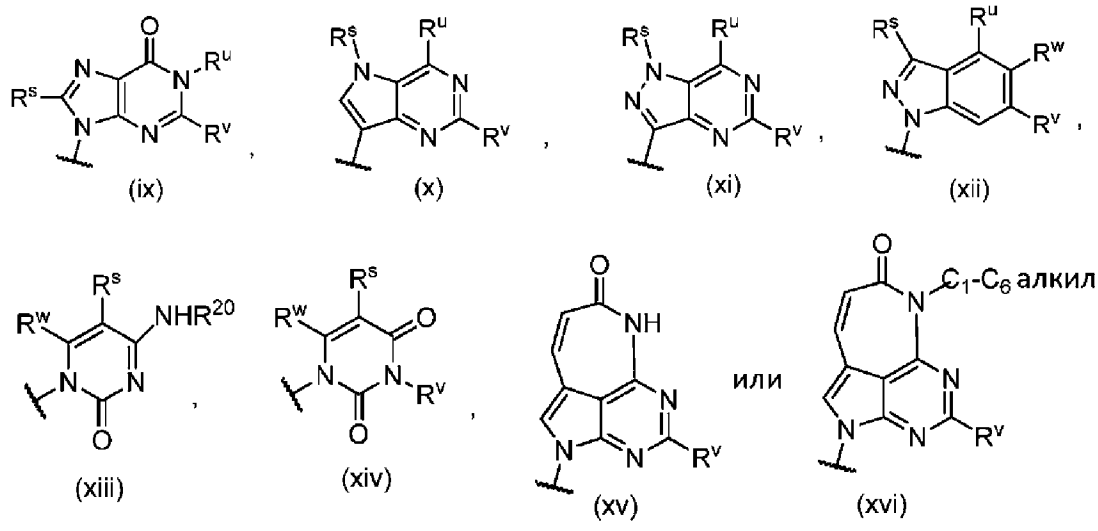
предпочтительно, R^{11} и R^{12} независимо представляют собой водород, метил, или этил.

Вариант осуществления 46:

В варианте осуществления 46 соединения вариантов осуществлений от 1 до 46 и подвариантов осуществлений и групп соединений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где:

Het представляет собой группу, выбранную из группы формул от (i) до (xiv) ниже:





где:

R^u представляет собой водород, галоген, циано, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{NHCOR}^{20}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{R}^{20}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{OH}$ и $-\text{OR}^{20}$;

R^w представляет собой водород, галоген, $-\text{NHR}^{22}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{R}^{22}$, $-\text{OH}$ и $-\text{OR}^{22}$;

R^v и R^x независимо представляют собой водород, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{R}^{24}$, $-\text{SR}^{24}$, циано, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен NH_2 , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен NHR^{24} , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{R}^{24}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен SR^{24} , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен OH , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен OR^{24} , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен SO_2R^{24} ,

R^s и R^t независимо представляют собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; и где:

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и R^{25} необязательно независимо представляют собой C_{1-6} алкил, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкенил, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероцикл C_{1-6} алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарил C_{1-6} алкил; или R^{20} и R^{21} , R^{22} и R^{23} и R^{24} и R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный азотсодержащий гетероцикл.

Вариант осуществления 47:

В варианте осуществления 47 соединения варианта осуществления 47 являются такими, где Het представляет собой

группу формулы (i).

Вариант осуществления 48:

В варианте осуществления 48 соединения варианта осуществления 47 являются такими, где Het представляет собой группу формулы (ii).

Вариант осуществления 49:

В варианте осуществления 49 соединения варианта осуществления 47 являются такими, где Het представляет собой группу формулы (iii).

Вариант осуществления 50:

В варианте осуществления 50 соединения варианта осуществления 47 являются такими, где Het представляет собой группу формулы (iv).

Вариант осуществления 51:

В варианте осуществления 51 соединения варианта осуществления 47 являются такими, где Het представляет собой группу формулы (v).

Вариант осуществления 52:

В варианте осуществления 52 соединения варианта осуществления 47 являются такими, где Het представляет собой группу формулы (vi).

Вариант осуществления 53:

В варианте осуществления 53 соединения варианта осуществления 47 являются такими, где Het представляет собой группу формулы (vii).

Вариант осуществления 54:

В варианте осуществления 54 соединения по любому из вариантов осуществлений 47-54 и подвариантов осуществлений и групп соединений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^s представляет собой водород.

Вариант осуществления 55:

В варианте осуществления 55 соединения по любому из вариантов осуществлений 47-55 и подвариантов осуществлений и групп соединений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где R^w и R^d представляют собой водород.

Вариант осуществления 56:

В варианте осуществления 56 соединения по любому из вариантов осуществлений 47-56 и вариантах осуществлений и групп соединений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где:

R^u представляет собой водород, галоген, циано, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-NHCOR^{20}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-R^{20}$, $-SR^{20}$ или $-OR^{20}$, где R^{20} и R^{21} необязательно независимо представляют собой замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарил C_{1-6} алкил; или R^{20} и R^{21} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный азотсодержащий гетероциклил;

R^v представляет собой водород, галоген, галоген C_{1-6} алкил, циано, $-R^{24}$, $-SR^{24}$, $-OR^{24}$ или $-SO_2R^{24}$; где:

R^{24} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарил C_{1-6} алкил.

Вариант осуществления 57:

В варианте осуществления 57 соединения по любому из вариантов осуществлений 47-56 и подвариантов осуществлений и групп соединений, содержащихся в настоящем документе, являются такими, где:

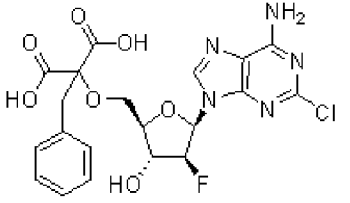
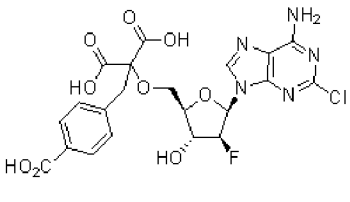
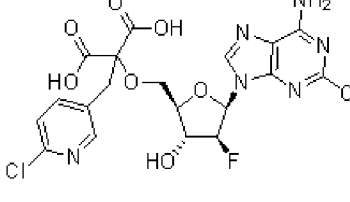
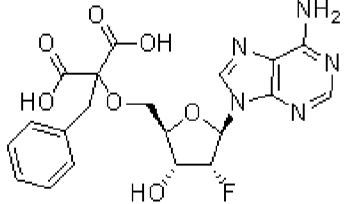
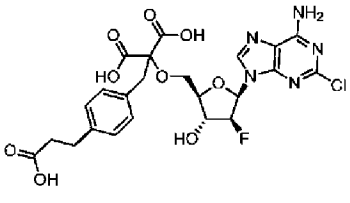
R^u представляет собой $-NH_2$, $-NHR^{20}$ или $-NR^{20}R^{21}$, где R^{20} и R^{21} необязательно независимо представляют собой замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарил C_{1-6} алкил; или R^{20} и R^{21} вместе с атомом азота, к

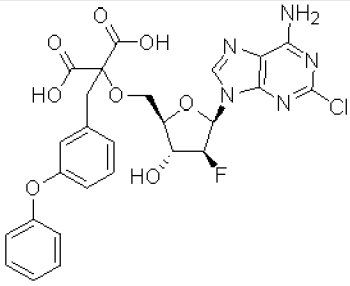
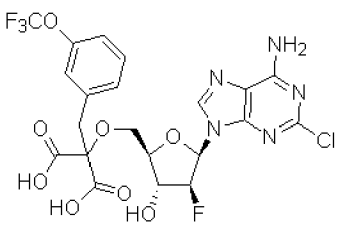
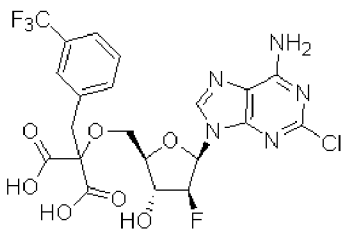
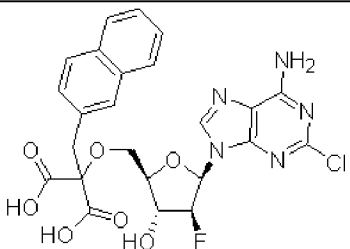
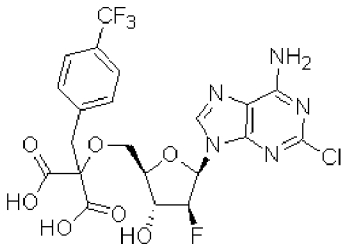
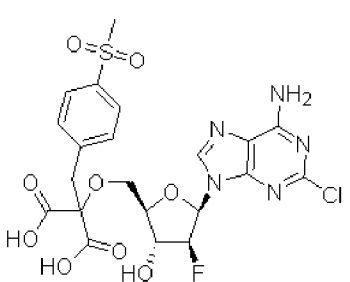
которому они присоединены, образуют необязательно замещенный азотсодержащий гетероцикл; предпочтительно, $-\text{NH}_2$, и

R^v представляет собой галоген, предпочтительно, хлор.

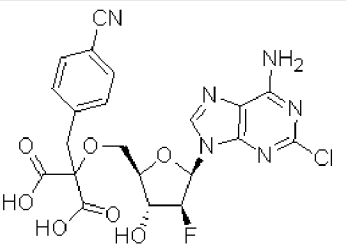
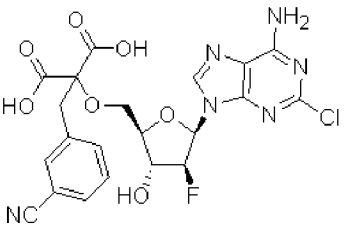
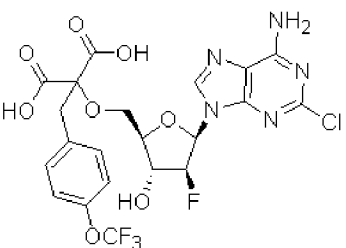
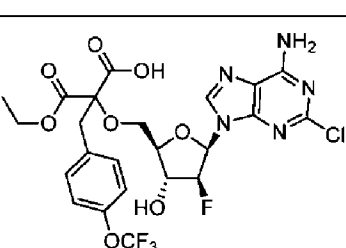
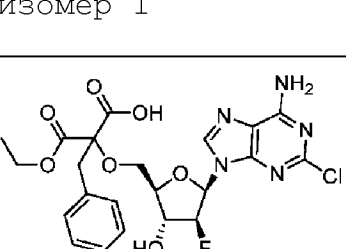
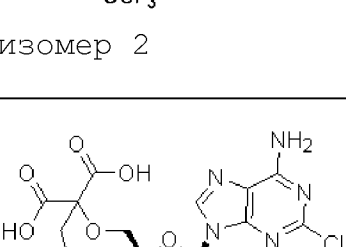
Показательные соединения формулы (I) включают соединения, представленные в таблице 1А:

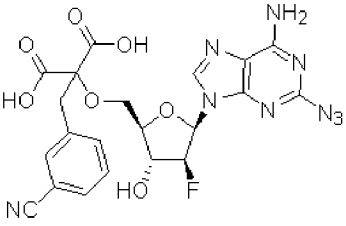
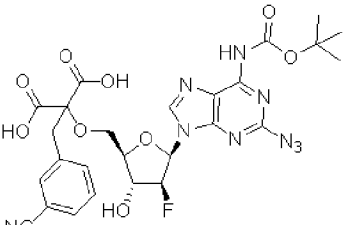
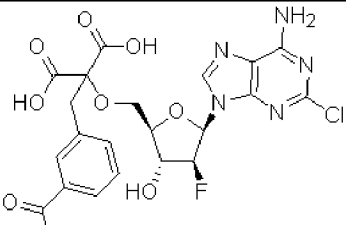
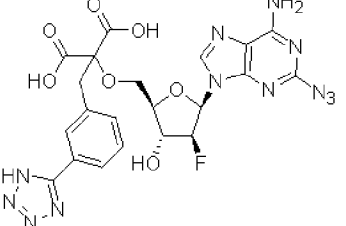
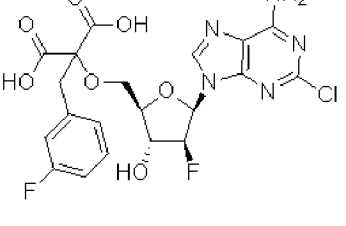
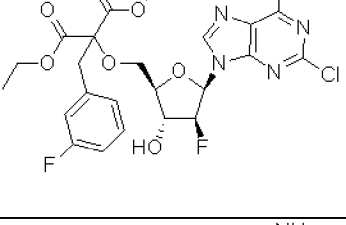
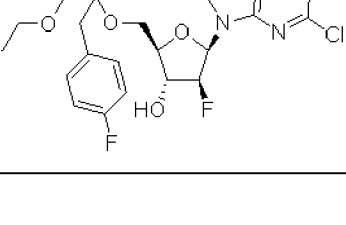
Таблица 1А

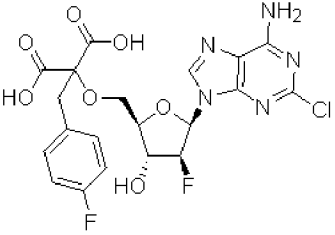
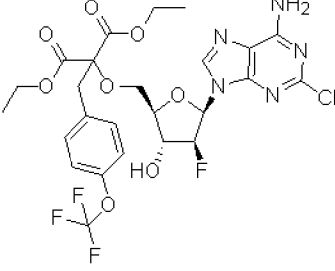
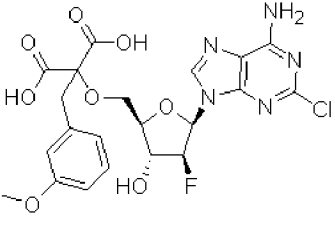
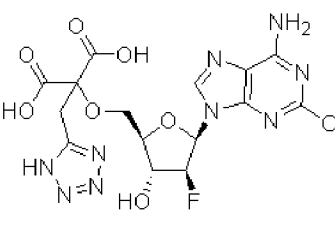
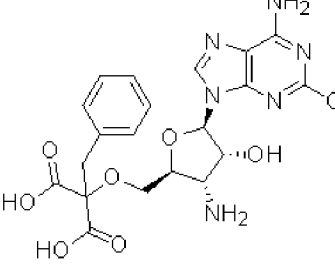
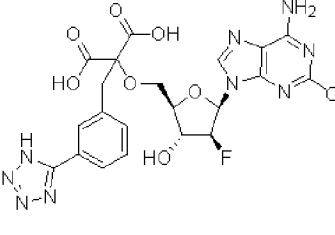
№ соед.	Соединение	Название
6		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси) -2-бензилмалоновая кислота
7		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси) -2-(4-карбоксибензил) -малоновая кислота
8		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси) -2-(6-хлорпиридин-3-ил) метил) малоновая кислота
10		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-бензилмалоновая кислота
12		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(4-(2-карбоксиэтил) бензил) малоновая кислота

13		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-феноксibenзил)малоновая кислота
15		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметокси)бензил)малоновая кислота
16		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметил)бензил)малоновая кислота
17		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(нафталин-2-илметил)малоновая кислота
20		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметил)бензил)малоновая кислота
21		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метилсульфонил)бензил)малоновая кислота

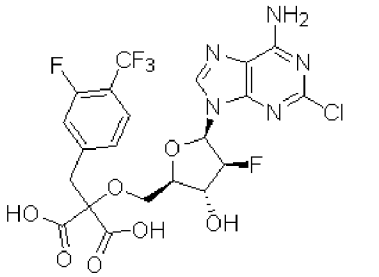
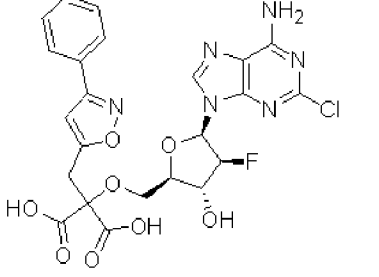
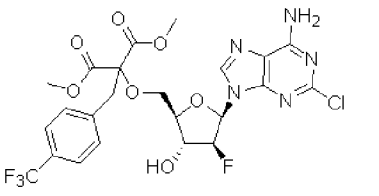
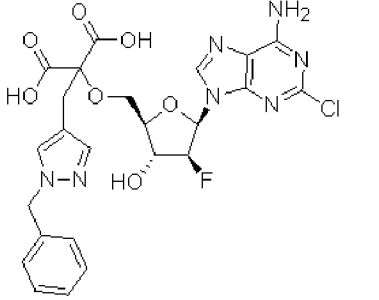
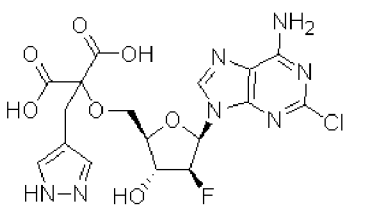
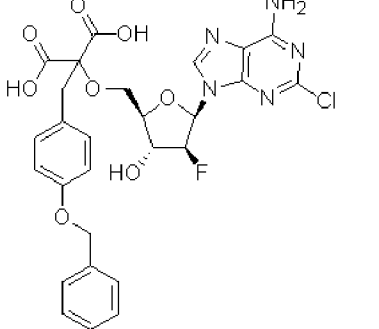
22		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(диметилкарбамоил)бензил)малоновая кислота
23		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(тиофен-3-илметил)малоновая кислота
25		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-(изобутирилокси)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметокси)бензил)малонат
27		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-аминобензил)малоновая кислота
28		2-бензил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
32		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)малоновая кислота

34		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-цианобензил)малоновая кислота
35		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малоновая кислота
36		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметокси)бензил)малоновая кислота
37	 изомер 1	2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксо-2-(4-(трифторметокси)бензил)пропановая кислота
38	 изомер 2	2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксо-2-(4-(трифторметокси)бензил)пропановая кислота
39		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(гидроксиметил)бензил)малоновая кислота

40		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-азидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малоновая кислота
41		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2-азидо-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малоновая кислота
42		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-(3-карбоксибензил)-малоновая кислота
43		2-(3-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-азидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
44		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-фторбензил)малоновая кислота
45		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-фторбензил)малонат
46		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-

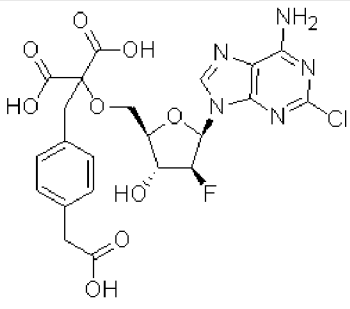
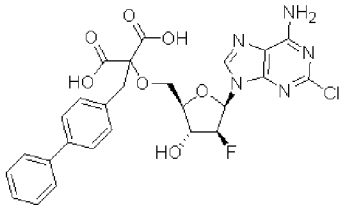
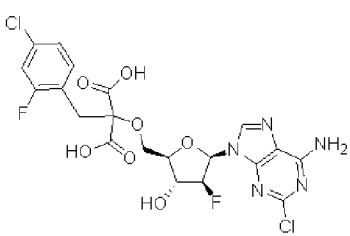
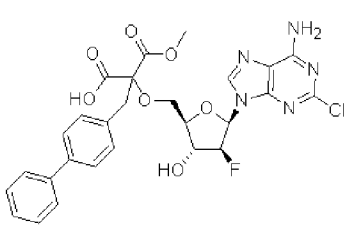
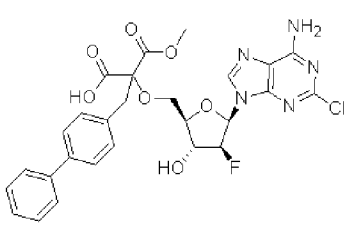
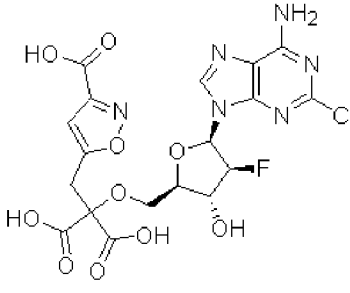
		фторбензил) малонат
47		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-фторбензил)малоновая кислота
48		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметокси)бензил)малонат
49		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-метоксибензил)малоновая кислота
50		2-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
51		2-(((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-амино-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновая кислота
53		2-(3-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота

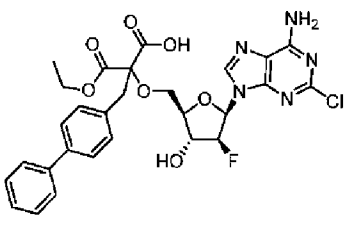
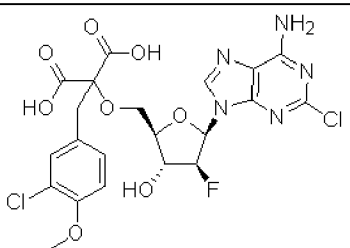
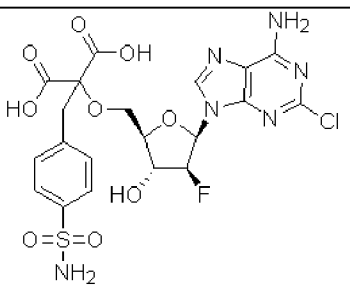
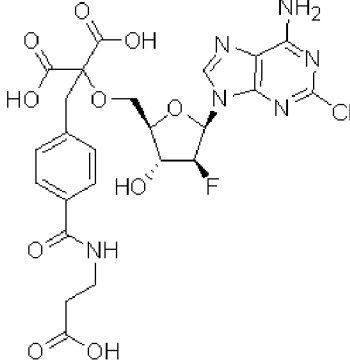
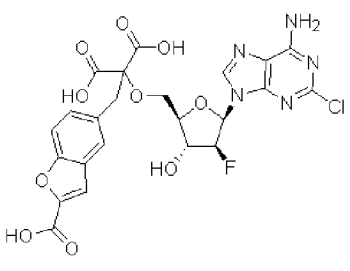
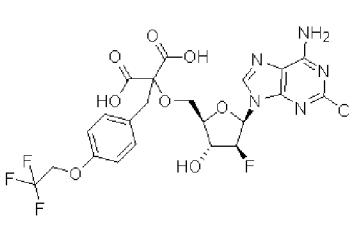
54		2- (4- (1H-тетразол-5-ил) бензил) -2- (((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5- (6-амино-2-хлор- 9H-пурин-9-ил) -4-фтор-3- гидрокситетрагидро-фуран-2- ил) метокси) малоновая кислота
55		2- (((2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>) -4-амино-5- (6- амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил) -3- гидрокситетрагидрофуран-2- ил) метокси) -2-бензилмалоновая кислота
56		2- (((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5- (6-амино-2- хлор-9H-пурин-9-ил) -4-фтор-3- гидрокситетрагидрофуран-2- ил) метокси) -2- (3- гидроксибензил) малоновая кислота
57		2- (((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5- (6-амино-2- хлор-9H-пурин-9-ил) -4-фтор-3- гидрокситетрагидрофуран-2- ил) метокси) -2- (4-карбокси-2- фторбензил) малоновая кислота
58		2- (((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5- (6-амино-2- хлор-9H-пурин-9-ил) -4-фтор-3- гидрокситетрагидро-фуран-2- ил) метокси) -2- (4-карбокси-3- фторбензил) малоновая кислота
59		2- (((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5- (6-амино-2- хлор-9H-пурин-9-ил) -4-фтор-3- гидрокситетрагидро-фуран-2- ил) метокси) -2- ((5- (трифторметил) - фуран-2-ил) метил) малоновая кислота

60		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси) -2-(3-фтор-4-(трифторметил) бензил) малоновая кислота
61		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-((3-фенилизоксазол-5-ил) метил) малоновая кислота
62		диметил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(4-(трифторметил) бензил) малонат
63		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси) -2-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил) метил) малоновая кислота
64		2-((1Н-пиразол-4-ил) метил) -2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоновая кислота
65		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(4-(бензилокси) бензил) малоновая кислота

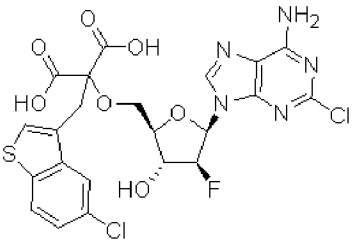
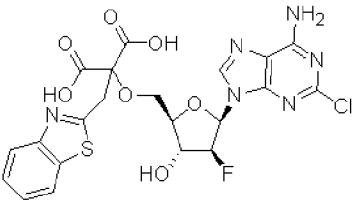
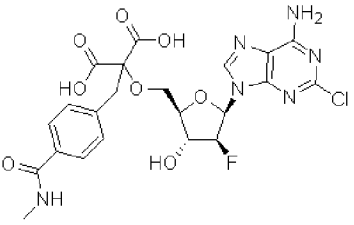
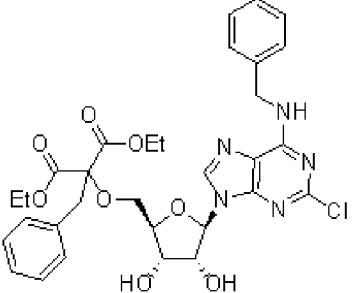
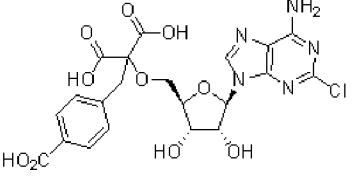
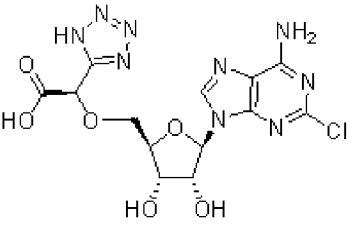
66		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-гидроксибензил)малоновая кислота
67		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-((2-карбокситиазол-5-ил)метил)малоновая кислота
68		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-((2-карбокситиазол-4-ил)метил)малоновая кислота
69	 изомер 1	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксoproпановая кислота
70		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-метокси-2-оксoэтил)бензил)малонат
71		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-(изобутирилокси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(5-(метоксикарбонил)тиофен-3-ил)метил)малонат

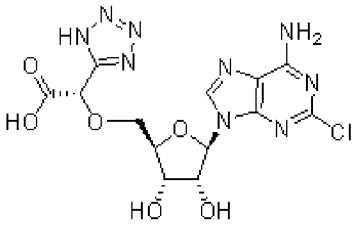
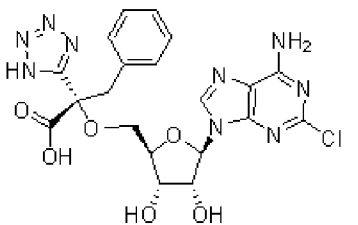
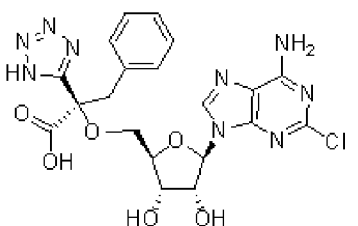
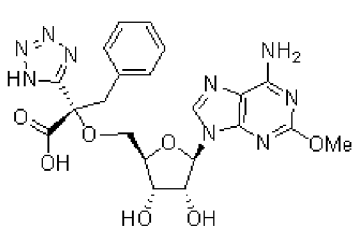
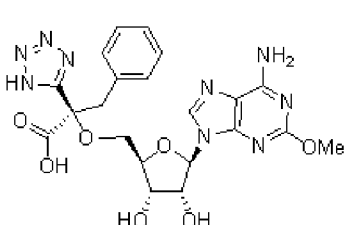
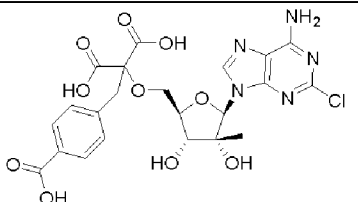
72		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)малонат
73		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((5-карбокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)малоновая кислота
74		2-бензил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2-хлор-6-гидрокси-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
75		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((4-циано-3-фторбензил)малоновая кислота
76		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-((5-карбокситиофен-3-ил)метил)малоновая кислота
77		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-((5-карбокситиофен-2-ил)метил)малоновая кислота

78		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(карбоксиметил) бензил) малоновая кислота
79		2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоновая кислота
80		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-хлор-2-фторбензил) малоновая кислота
81	 изомер 1	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-метокси-3-оксопропановая кислота
82	 изомер 2	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-метокси-3-оксопропановая кислота
83		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-((3-карбоксиизоксазол-5-ил) метил) малоновая кислота

84	 изомер 2	2- ([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси)-3-этокси-3-оксопропановая кислота
85		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)малоновая кислота
86		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-сульфамоилбензил)малоновая кислота
87		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси)-2-(4-((2-карбокси-этил) карбамоил) бензил) малоновая кислота
88		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси)-2-(2-карбоксибензофуран-5-ил) метил) малоновая кислота
89		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси) бензил) малоновая

		кислота
90		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-((E)-2-карбоксивинил)бензил)малоновая кислота
91		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоновая кислота
92		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(карбоксиметокси)бензил)малоновая кислота
93		2-бензил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
94		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)малоновая кислота
95		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-метил)малоновая кислота

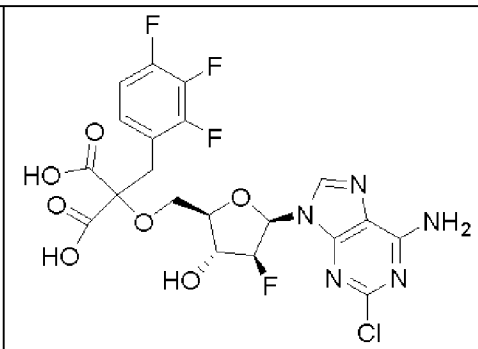
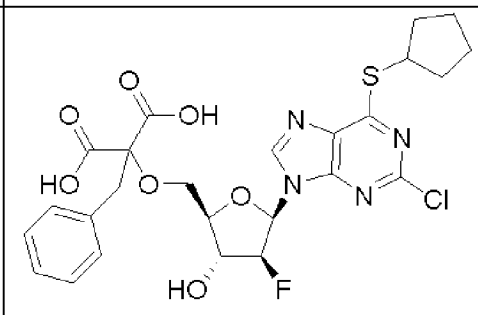
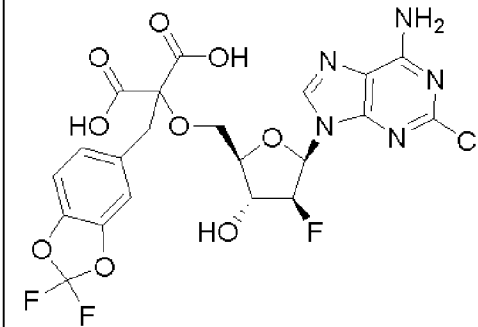
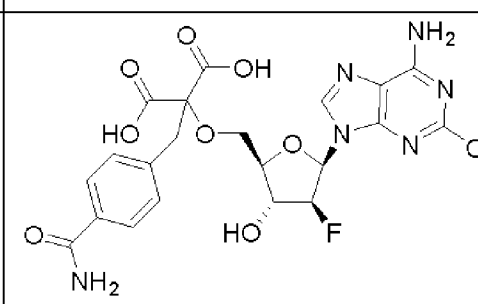
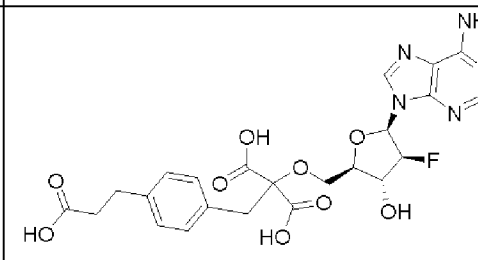
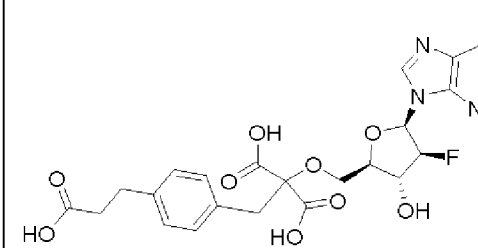
96		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(5-хлорбензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил) метил)-малоновая кислота
97		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)метил)малоновая кислота
98		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(метилкарбамоил)бензил)малоновая кислота
99		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалонат
100		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновая кислота
101		(<i>S</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)уксусная кислота

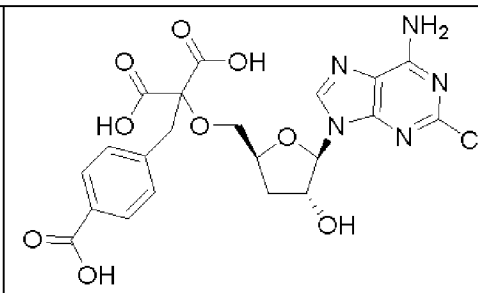
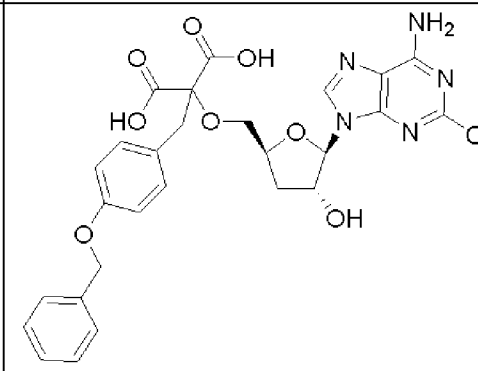
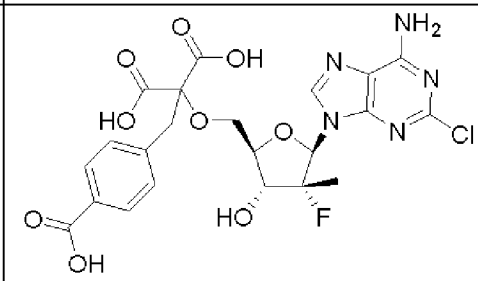
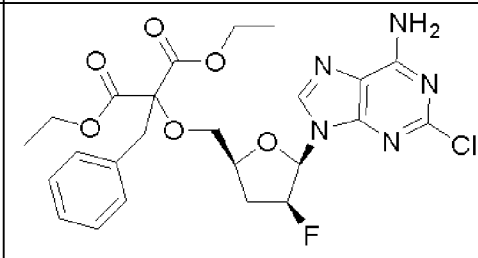
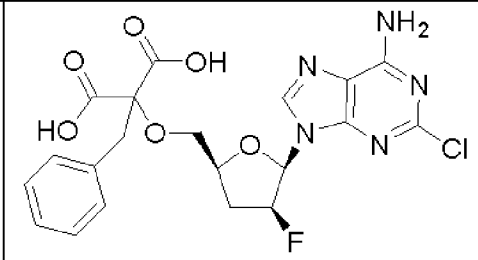
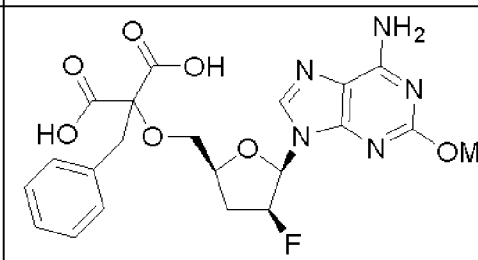
102		(<i>R</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)уксусная кислота
103		(<i>S</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-фенил-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)пропановая кислота
104		(<i>R</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-фенил-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)пропановая кислота
105		(<i>S</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-метокси-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-фенил-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)пропановая кислота
106		(<i>R</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-метокси-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-фенил-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)пропановая кислота
107		

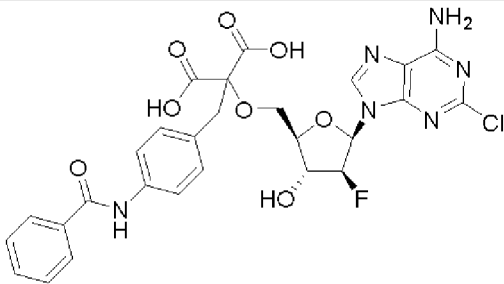
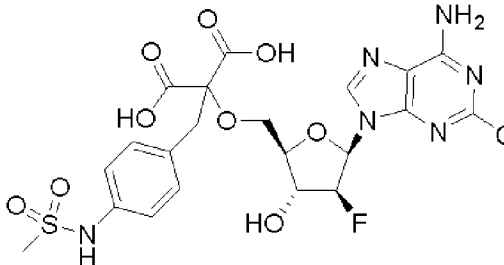
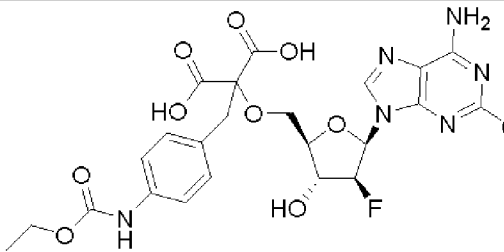
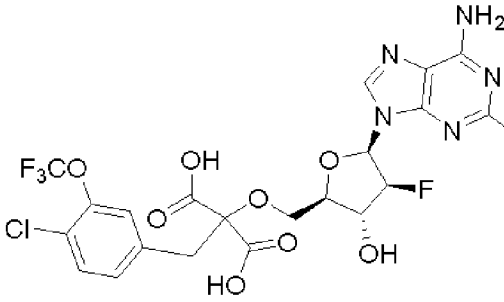
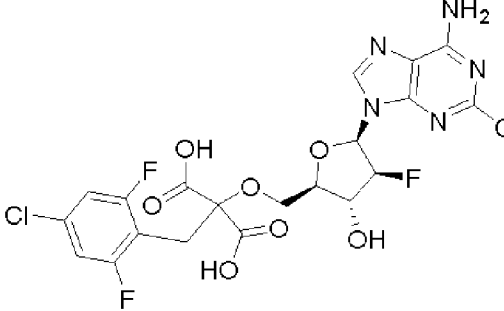
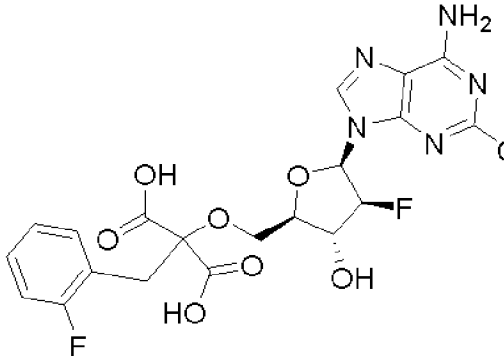
Представительные соединения формулы (I) включают соединения, представленные в таблице 1В:

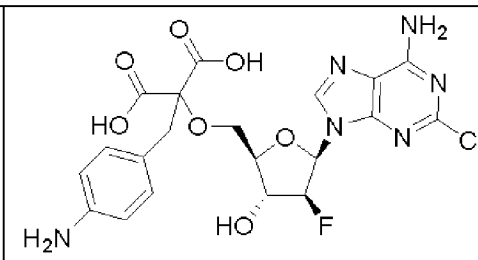
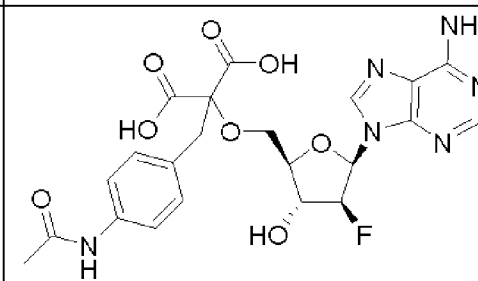
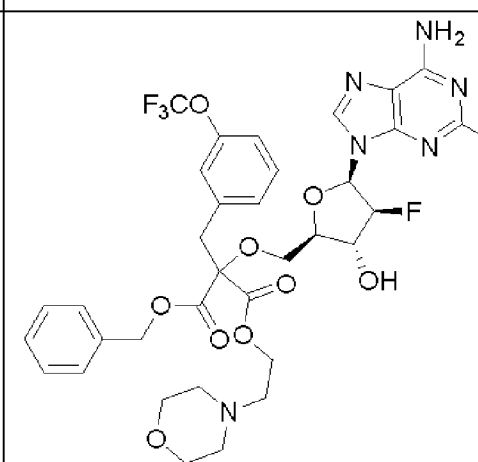
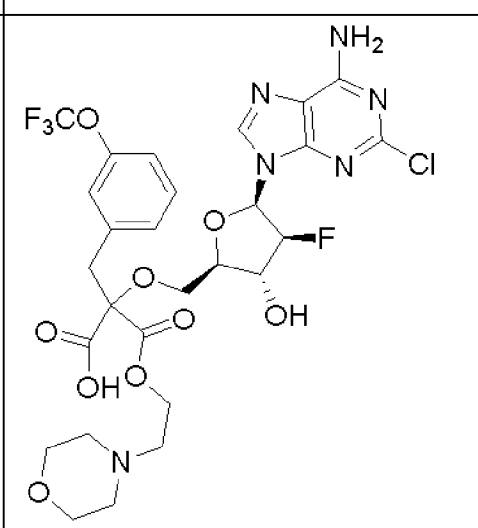
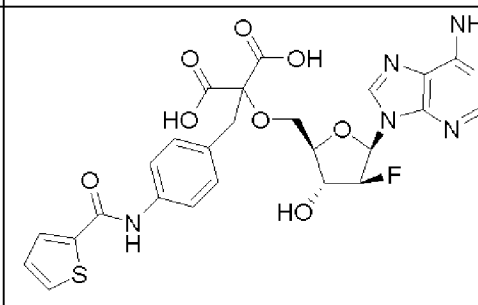
Таблица 1В

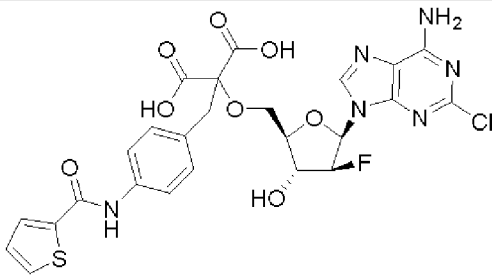
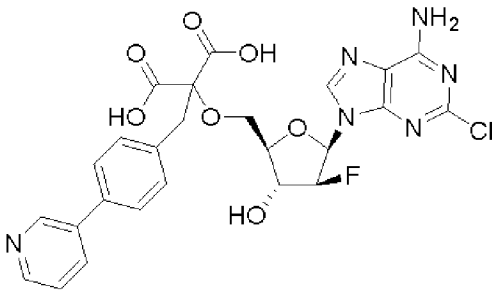
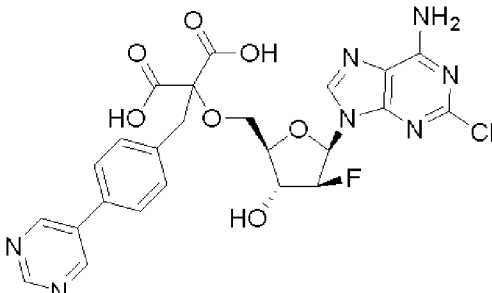
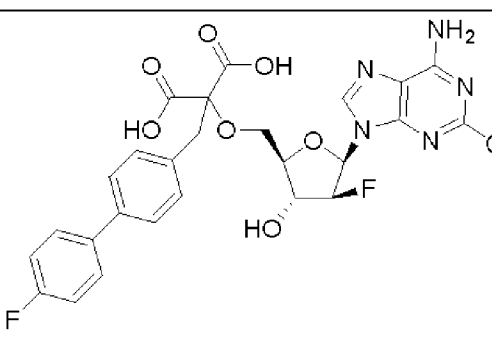
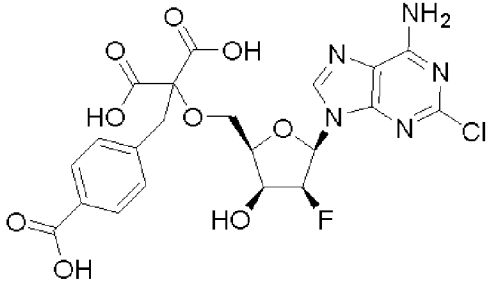
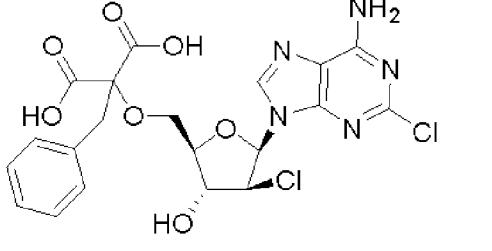
№ соедин.	Соединение
-----------	------------

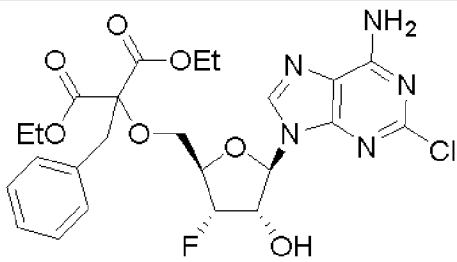
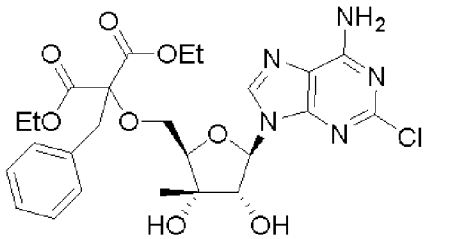
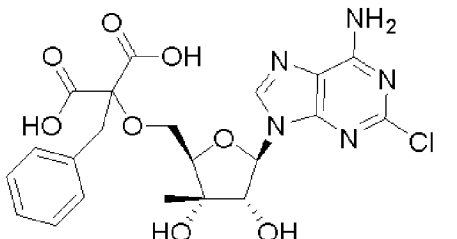
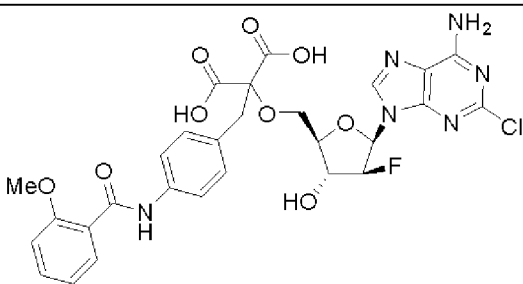
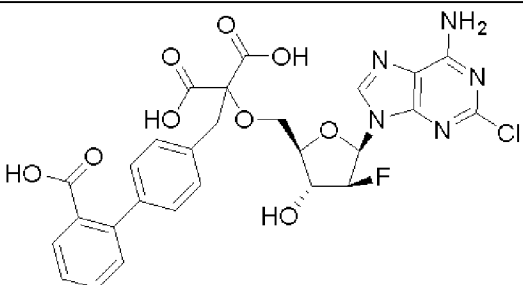
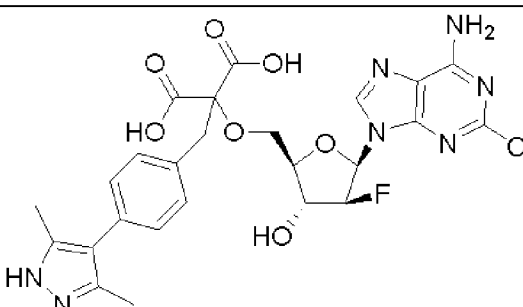
108	
109	
110	
111	
113	
114	

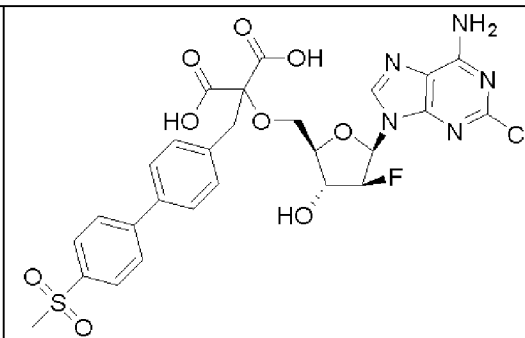
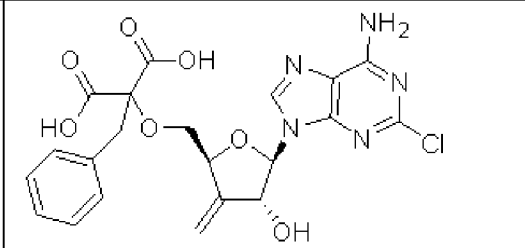
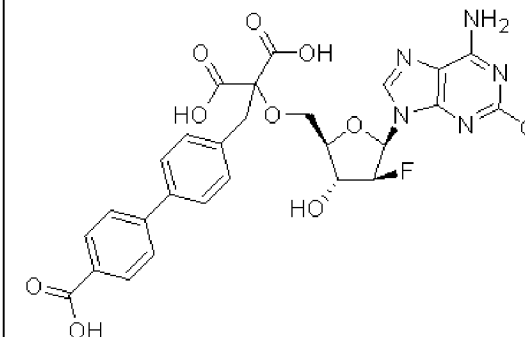
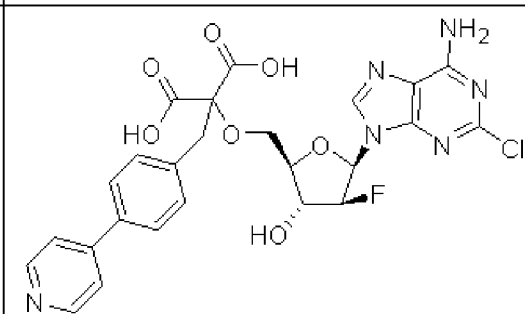
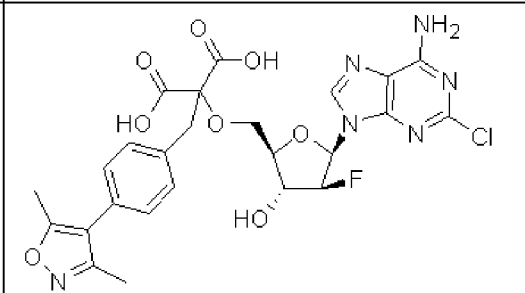
115	
116	
117	
118	
119	
120	

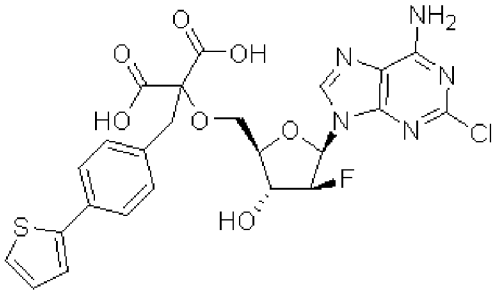
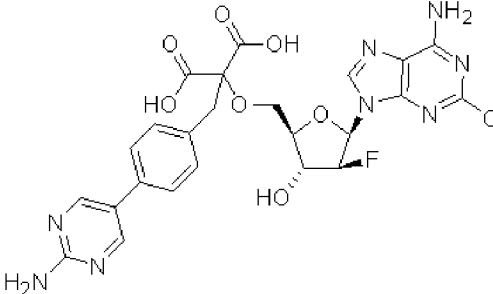
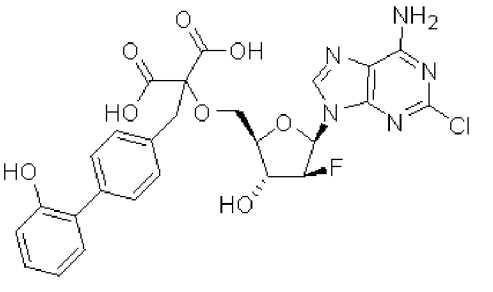
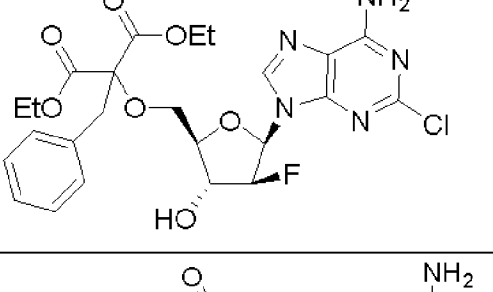
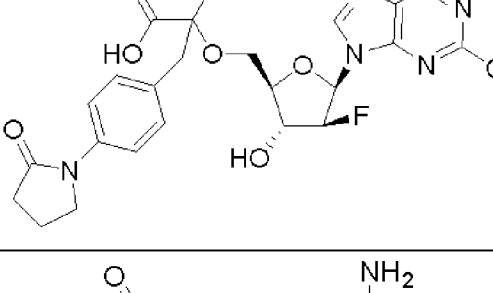
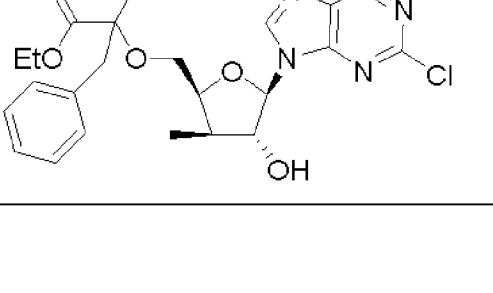
122	
123	
124	
125	
126	
127	

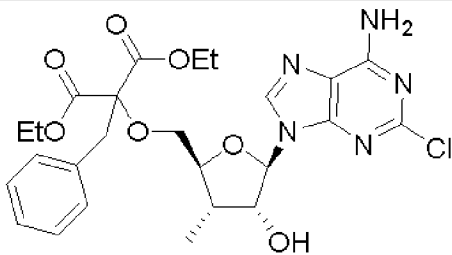
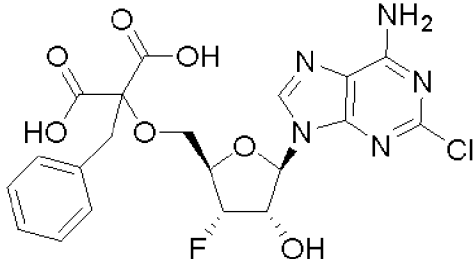
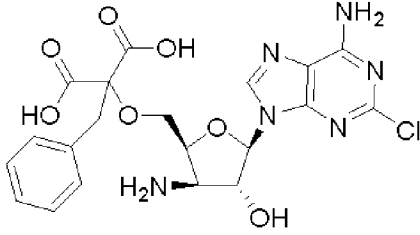
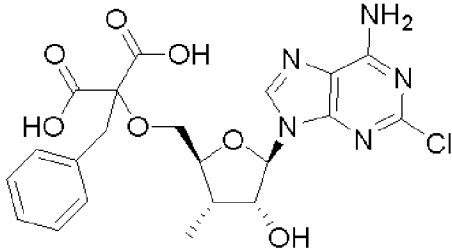
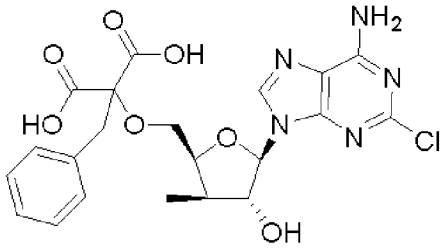
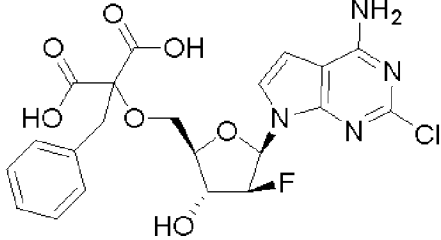
135	
136	
138	
139	
140	

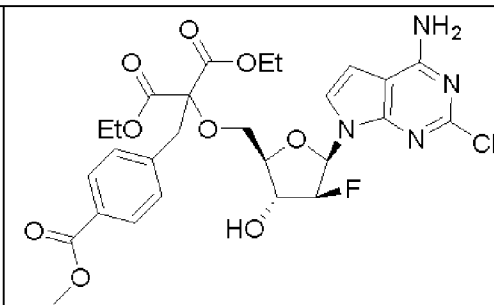
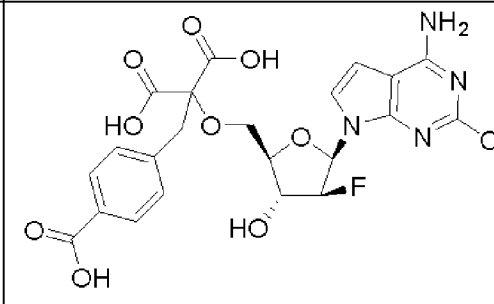
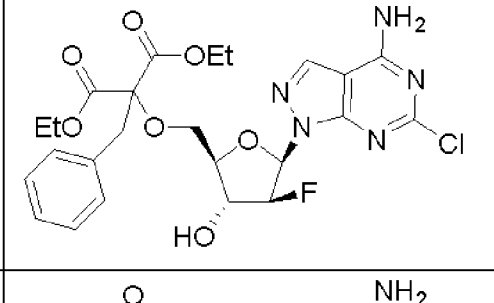
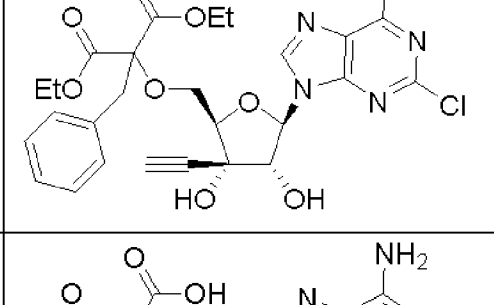
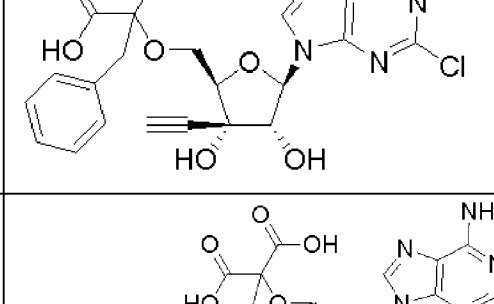
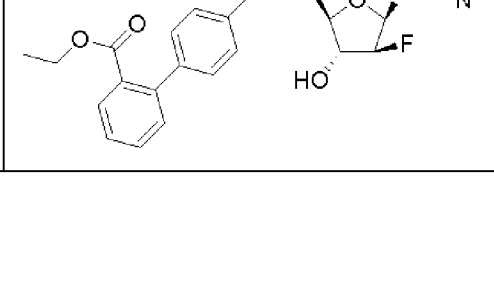
141	
142	
143	
144	
145	
146	

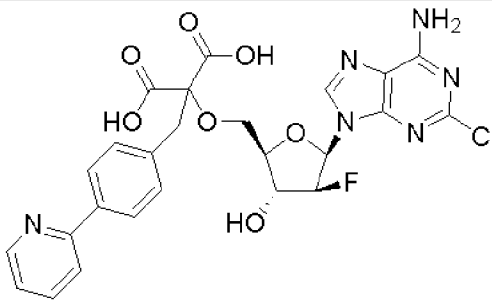
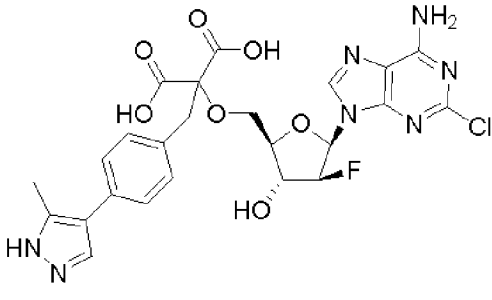
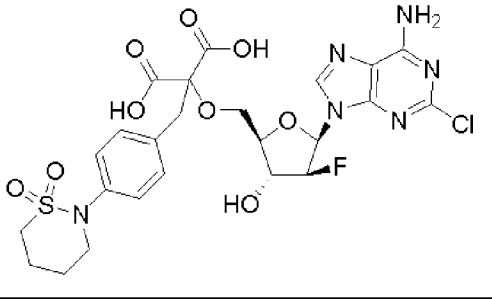
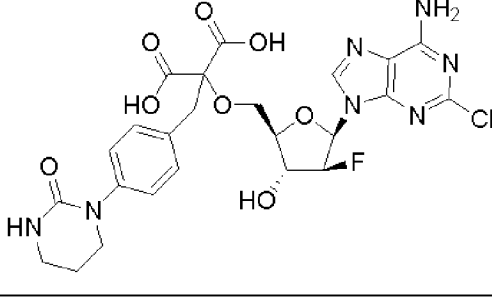
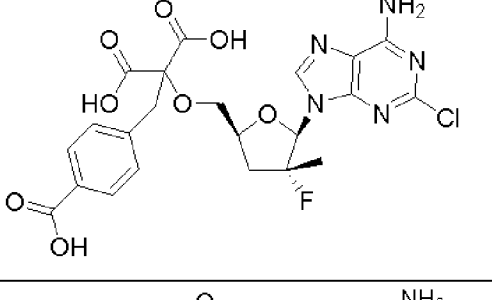
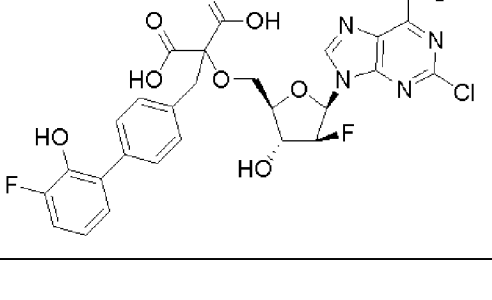
147	
148	
149	
150	
151	
152	

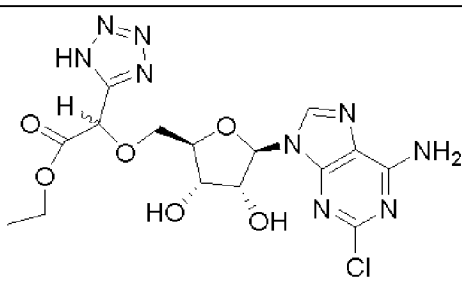
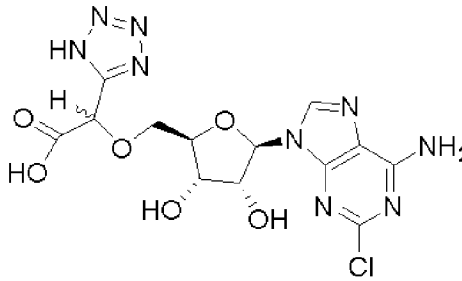
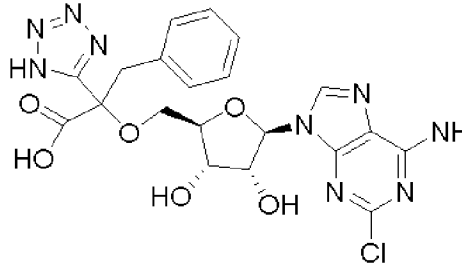
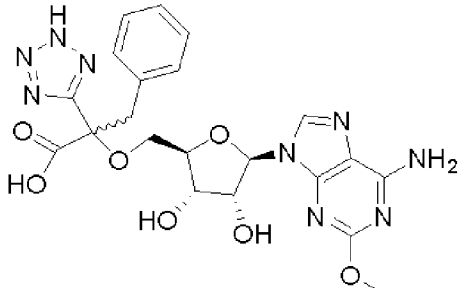
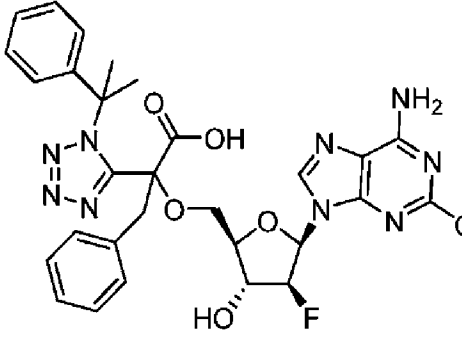
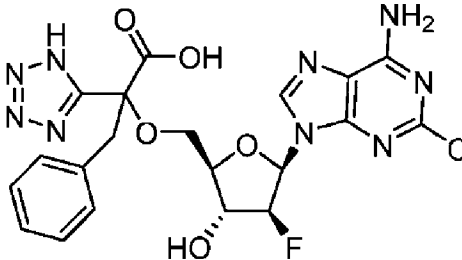
153	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(O)C(=O)O[C@@H]3O[C@H](C[C@@H](O)[C@H]3O[C@H]4[C@@H](F)[C@H](N5C=NC(=C(N)C(=C5)Cl)N4)C(=O)O</chem>
154	 <chem>C[C@H](O)C=C[C@@H]1O[C@H](C[C@@H](O)[C@H]1O[C@H]2[C@@H](F)[C@H](N3C=NC(=C(N)C(=C3)Cl)N2)C(=O)O</chem>
155	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(O)C(=O)O[C@@H]3O[C@H](C[C@@H](O)[C@H]3O[C@H]4[C@@H](F)[C@H](N5C=NC(=C(N)C(=C5)Cl)N4)C(=O)O</chem>
156	 <chem>c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(O)C(=O)O[C@@H]3O[C@H](C[C@@H](O)[C@H]3O[C@H]4[C@@H](F)[C@H](N5C=NC(=C(N)C(=C5)Cl)N4)C(=O)O</chem>
157	 <chem>Cc1nc(C)o[nH]1-c2ccc(cc2)C(O)C(=O)O[C@@H]3O[C@H](C[C@@H](O)[C@H]3O[C@H]4[C@@H](F)[C@H](N5C=NC(=C(N)C(=C5)Cl)N4)C(=O)O</chem>

158	
159	
160	
161	
162	
163	

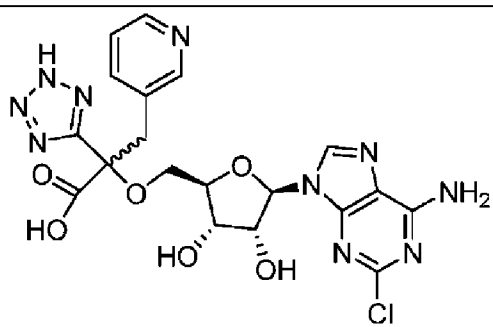
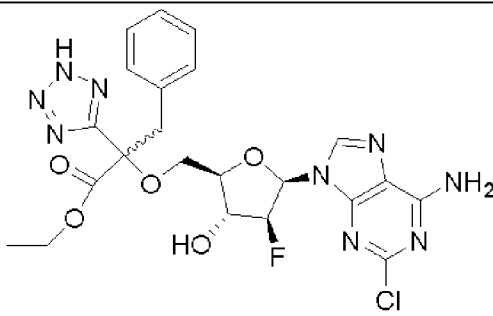
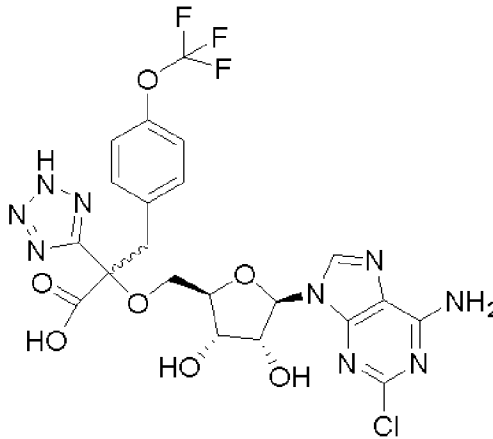
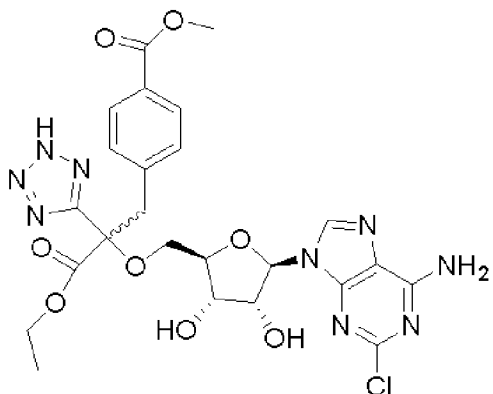
164	
165	
166	
167	
168	
169	

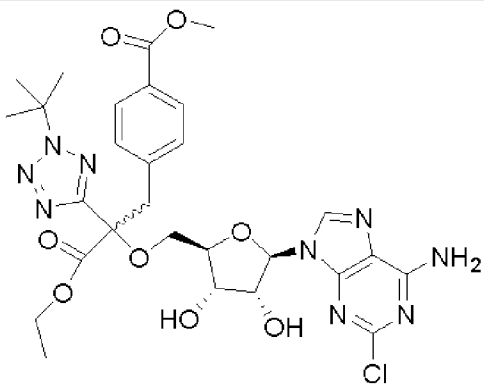
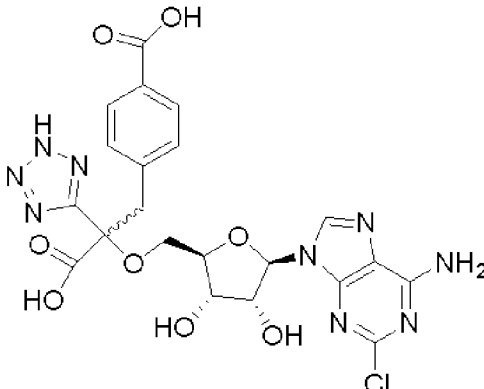
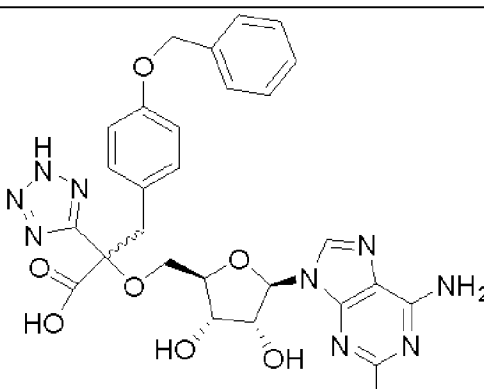
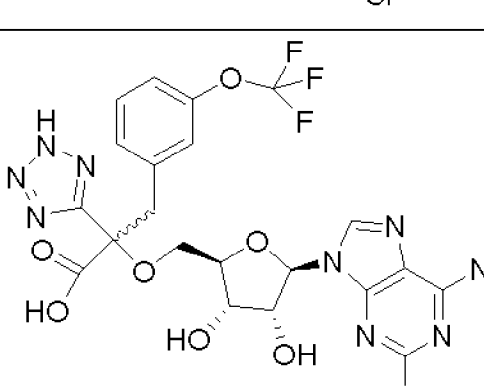
170	
171	
172	
173	
174	
175	

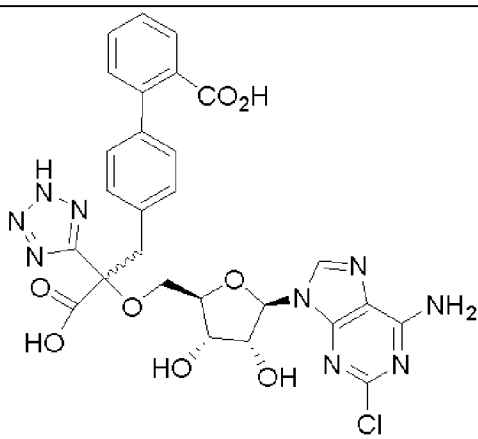
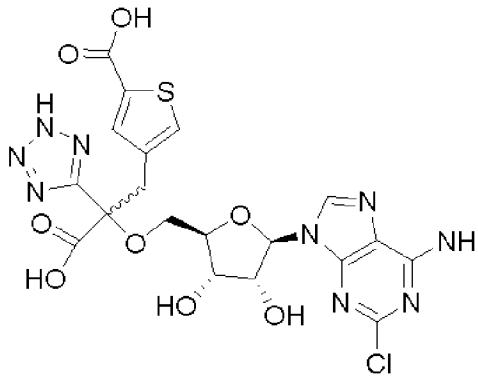
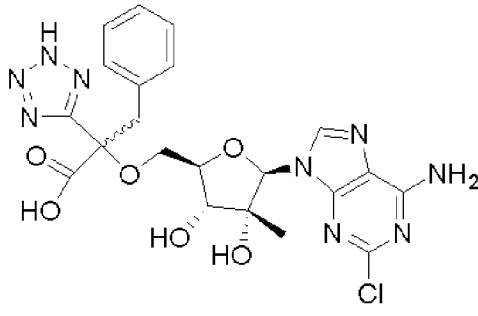
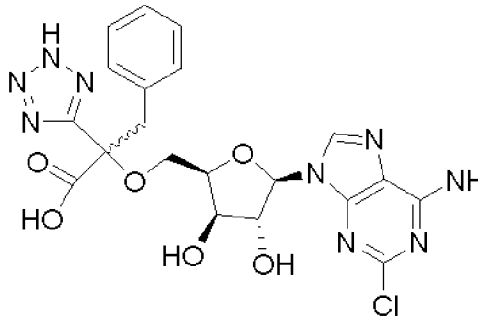
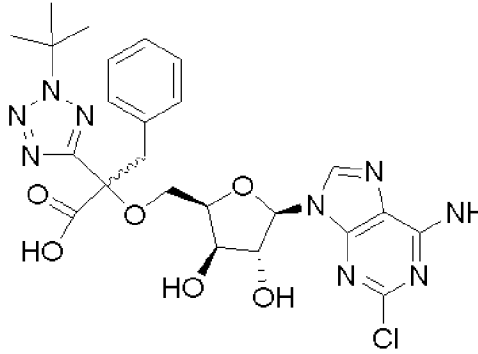
176	
177	
178	
179	
180	
181	

182	
183	
184	
185	
186	 смесь диастереомеров
187	

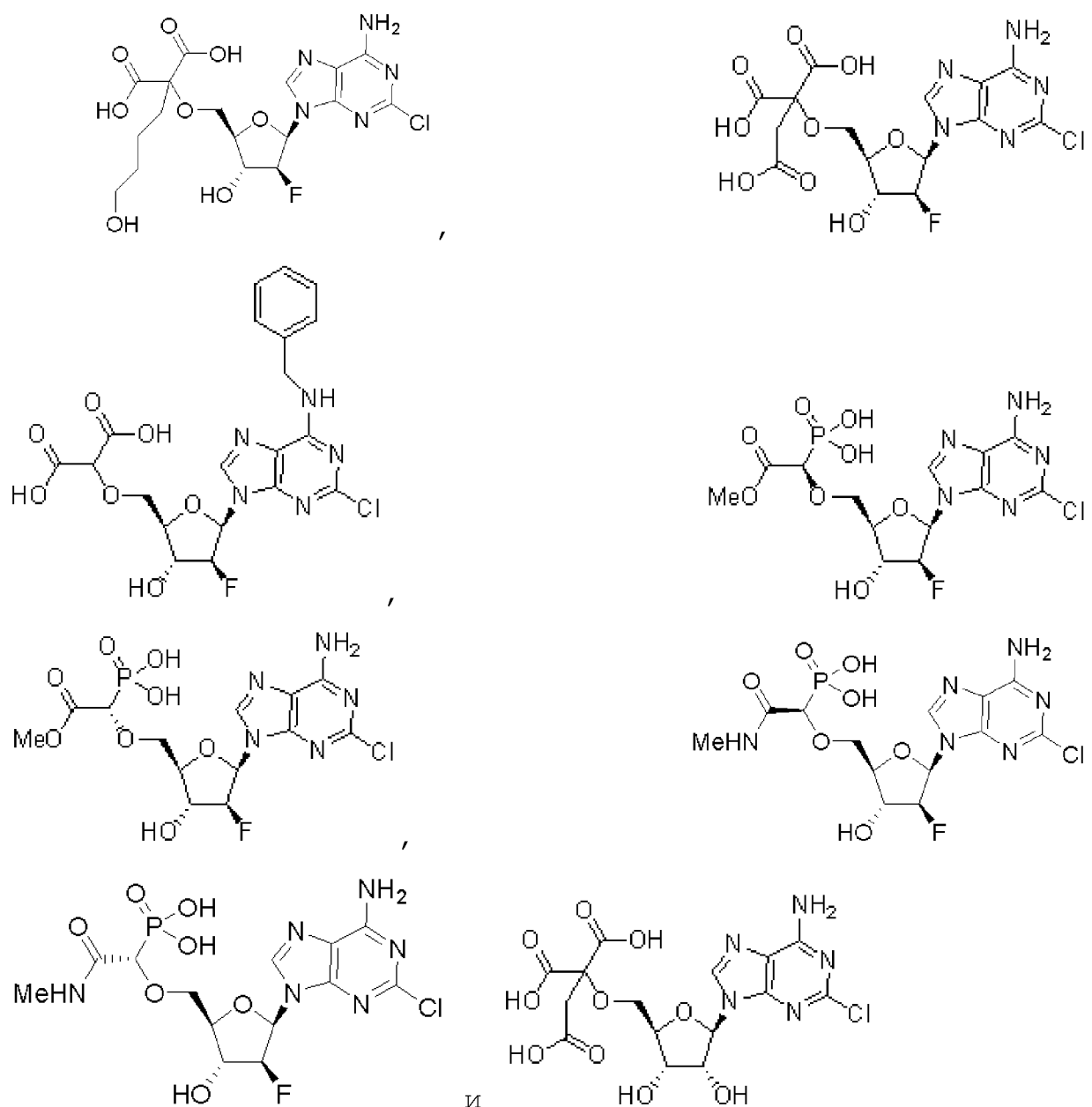
	смесь диастереомеров
188	смесь диастереомеров
189	смесь диастереомеров
190	смесь диастереомеров
191	смесь диастереомеров

192	 смесь диастереомеров
193	
194	
195	

196	
197	
198	
199	

200	
201	
202	
203	
204	

Другие соединения по изобретению включают:



или их фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтические препараты

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату, подходящему для применения у пациента-человека, содержащему какое-либо из соединений, показанных выше (например, соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I)), и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть использованы для лечения или профилактики состояния или заболевания, описанных в настоящем документе.

Любое из описанных соединений может быть использовано при

изготовлении лекарственных средств для лечения любых заболеваний или состояний, описанных здесь.

Способы применения

В настоящем документе представлены способы ингибирования CD73 в клетке, включающие контактирование клетки с соединением по изобретению, таким как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления контакт с клеткой проводят у субъекта, нуждающегося в этом, и, таким образом, происходит лечение заболевания или расстройства, опосредованное аденозином.

Также в настоящем документе описаны способы лечения заболевания или расстройства, опосредуемого аденозином, включающие введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Аденозин действует на различные иммунные клетки, вызывая иммуносупрессию, и иммуносупрессивные эффекты эктонуклеотидаз, повышающие уровень аденозина, также связаны с усилением инфекции клеток млекопитающих паразитами, грибами, бактериями и вирусами. Помимо иммуносупрессивных эффектов, аденозин также играет роль в модулировании сердечно-сосудистой системы (в качестве вазодилататора и сердечного депрессора), центральной нервной системы (ЦНС) (вызывая седативный, анксиолитический и противозепилептический эффекты), дыхательной системы (вызывая бронхоконстрикцию), почек (обладая двухфазным действием; вызывая вазоконстрикцию в низких концентрациях и вазодилатацию в высоких дозах), жировых клеток (ингибируя липолиз) и тромбоцитов (в качестве антиагреганта). Кроме того, аденозин также способствует фиброзу (избыточной продукции матрикса) в различных тканях. Следовательно, улучшенное лечение, нацеленное на CD73, предоставит препараты для лечения широкого спектра состояний, помимо злокачественного новообразования, включая церебральную и сердечную ишемическую болезнь, фиброз, иммунные и воспалительные расстройства (например, воспалительное нарушение моторики кишечника), неврологические, нейродегенеративные и ЦНС расстройства и заболевания (например, депрессия, болезнь Паркинсона) и нарушения сна.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, опосредованное аденозином, выбрано из церебральной ишемической болезни, злокачественного новообразования, ишемической болезни сердца, депрессии, фиброза, иммунного расстройства, воспалительного расстройства (например, воспалительного нарушения моторики кишечника), неврологического расстройства или заболевания, нейродегенеративного расстройства или заболевания (например, болезнь Паркинсона), расстройств и заболеваний ЦНС и нарушений сна.

Описанные в настоящем документе способы могут быть использованы для лечения широкого спектра злокачественных новообразований, включая рак мочевого пузыря, рак костей, рак головного мозга (включая глиобластому), рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, фибросаркому, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, рак головы и шеи, саркому Капоши, рак почки (включая почечно-клеточную аденокарциному), лейкоз, рак печени, рак легких (включая немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких и слизисто-эпидермоидный рак легких), лимфому, меланому, миелому, рак яичников (включая аденокарциному яичников), рак поджелудочной железы, рак полового члена, рак предстательной железы, рак зародышевых клеток яичка, тимому и карциному тимуса.

В некоторых вариантах осуществления субъект страдает злокачественным новообразованием, выбранным из рака молочной железы, рака головного мозга, рака толстой кишки, фибросаркомы, рака почки, рака легкого, меланомы, рака яичника и рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает злокачественным новообразованием, выбранным из рака молочной железы, рака толстой кишки, фибросаркомы, меланомы, рака яичников и рака предстательной железы. В других вариантах осуществления субъект страдает злокачественным новообразованием, выбранным из рака головного мозга, рака молочной железы, рака почки, рака легкого, меланомы и рака яичников. В еще других вариантах осуществления субъект страдает раком молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой аденокарциному молочной

железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения или профилактики злокачественного новообразования могут быть продемонстрированы одним или более ответами, такими как повышенный апоптоз, ингибирование роста опухоли, уменьшение метастазирования опухоли, ингибирование метастазирования опухоли, уменьшение плотности микрососудов, уменьшение неоваскуляризации, ингибирование миграции опухоли, регрессия опухоли и увеличение выживаемости субъекта.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство, опосредованное аденозином, представляет собой заболевание или расстройство, опосредованное активностью CD73. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению, такие как соединения формулы (I), могут быть использованы в качестве ингибиторов CD73.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, позволяют лечить или предотвращают сердечно-сосудистые заболевания с использованием ингибиторов CD73. Мутантные гены, кодирующие CD73, приводят к обширной кальцификации артерий нижних конечностей и мелких суставных капсул, что связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (Hilaire *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 364(5): 432-442, 2011).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, позволяют лечить или предотвращать злокачественное новообразование с использованием ингибиторов CD73. Малая интерферирующая РНК CD73 и моноклональные антитела против CD73 показали значительный эффект при лечении или профилактике злокачественного новообразования (Antonioli *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 13: 842-857, 2013). Существует тесная корреляция между экспрессией CD73 и способностью раковых клеток мигрировать, проникать и прилипать к внеклеточному матриксу (ECM) (Antonioli 2013; Antonioli *et al.*, *Trends Cancer*, 2(2): 95-109, 2016).

В некоторых вариантах осуществления лечение или

профилактика злокачественного новообразования с помощью ингибиторов CD73 могут быть продемонстрированы одним или более ответами, выбранными из активации, клональной экспансии и хомингом Т-клеток, специфичных к опухоли (Antonioli 2016). В других вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, увеличивают количество эффекторных Т-лимфоцитов (например, цитолитических эффекторных Т-лимфоцитов).

Комбинированное лечение

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики рака может включать введение ингибитора CD39 совместно с одним или более другими химиотерапевтическими агентами. В одном варианте осуществления ингибитор CD73 представляет собой соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I). Другие химиотерапевтические агенты могут включать CD73-специфические моноклональные антитела, которые усиливают действие других антител и препаратов из-за повышенной общей активности иммунной системы (более низкая Т-регуляторная функция и более высокая Т-эффекторная функция и т.д.) (Antonioli 2016).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики злокачественного новообразования может включать введение соединения по изобретению вместе с одним или более другими химиотерапевтическими агентами.

Химиотерапевтические агенты, которые можно совместно вводить с соединениями по изобретению, включают следующие: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислотный синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацетиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АВТ-263, дималеат афатиниба, акситиниб, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, АРСР, аспарагиназа, AZD5363, вакцина бацилл Кальметта-Герена

(БЦЖ), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, β -метилтен-ADP (АОРСП), бусерелин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладибин, клодронат, кобиметинбин, колхицин, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гефитиниб, гемцитабин, генистеин, гозерелин, GSK1120212, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефозин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, мутамицин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиойл) пиваламид, NF279, NF449, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пемексетред, пентостатин, перифозин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфимер, PPADS, прокарбазин, кверцетин, ралтитрексед, рамуцирумаб, реактивный синий 2, ритуксимаб, ролофин, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сиролимус, 2,4-динитробензолсульфонат натрия, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, дихлорид титаноцена, тонапофиллин, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SANA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают: АВТ-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромидепсин и вориностат (SANA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые могут быть введены вместе с

соединениями по изобретению, включают: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислота синяя 25), 1-амино-4-[4-гидроксифенил-амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АРСР, β -метилден-АДР (АОРСР), капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабин, доксорубицин, гемцитабин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиол) пиваламид, NF279, NF449, PPADS, кверцетин, реактив синий 2, ролофин натрия 2,4-динитробензолсульфонат, сумарин и тонапофиллин.

Для лечения злокачественного новообразования были разработаны многие комбинированные препараты. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению (например, соединения формулы (I)) могут вводиться совместно с комбинированной терапией. Примеры комбинированных препаратов, с которыми могут вводиться соединения по изобретению, включены в таблицу 1.

Таблица 1: Пример комбинаторной терапии для лечения рака

Название	Терапевтические агенты
ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
АС (молочная железа)	доксорубицин, циклофосфамид
АС (саркома)	доксорубицин, цисплатин
АС (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
АСЕ	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
АСе	циклофосфамид, доксорубицин
AD	доксорубицин, дакарбазин
AP	доксорубицин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабин, даунорубицин
B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубицин,

	винбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим
BEF	блеомицин, этопозид, цисплатин
BIP	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	цитарабин, аспарагиназа
CABO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CAV	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
CC	циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид
CEF	циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил
CEPP (B)	циклофосфамид, этопозид, преднизон, вместе или без/блеомицина
CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфамид или циклофосфамид, альтретамин, доксорубицин, цисплатин
ChlVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин,

	преднизон
CHOP-BLEO	добавка блеомицина к CHOP
CISCA	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CLD-BOMP	блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
CMFVP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
CMV	цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
COB	цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
COMLA	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
COMP	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон
Схема Купера	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
CORE	циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
CORP	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфолейкоз)	хлорамбуцил, преднизон
CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон

CYVADIC	циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дакарбазин
DA	даунорубицин, цитарабин
DAT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DAV	даунорубицин, цитарабин, этопозид
DCT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	доксорубицин, ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубицин, винкристин, преднизон
EAP	этопозид, доксорубицин, цисплатин
EC	этопозид, карбоплатин
EFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	этопозид, лейковорин, фторурацил
EMA 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	этопозид, цисплатин
EVA	этопозид, винбластин
FAC	фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид
FAM	фторурацил, доксорубицин, митомицин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубицин
FAP	фторурацил, доксорубицин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубицин
FED	фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	флутамид, лейпролид
FZ	флутамид, имплант гозерелина ацетата
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	альтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	ифосфамид, этопозид, месна
IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
IPA	ифосфамид, цисплатин, доксорубицин
M-2	винкристин, кармустин, циклофосфамид,

	преднизон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MASS	метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, ломустин
MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	митоксантрон, цитарабин
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
мини-BEAM	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	мехлорэетамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	мехлорэетамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	мехлорэетамин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
MP (рак простаты)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин

MV (рак молочной железы)	митоминин, винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	митоксантрон, этопозид
M-VACМетотрексат	винбластин, доксорубин, цисплатин
MVP Митоминин	винбластин, цисплатин
MVPP	мехлорэетамин, винбластин, прокарбазин, преднизон
NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	митоксантрон, винбластин, винкрестин
OPA	винкрестин, преднизон, доксорубин
OPPA	добавка прокарбазина к OPA.
PAC	цисплатин, доксорубин
PAC-I	цисплатин, доксорубин, циклофосфамид
PA-CI	цисплатин, доксорубин
PCV	ломустин, прокарбазин, винкрестин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднизон, винкрестин, ломустин
ProMACE	преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	преднизон, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкрестин, метотрексат, лейковорин, ко-тримоксазол
ProMACE/MOPP	преднизон, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэетамин, винкрестин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, тенипозид
PVA	преднизон, винкрестин, аспарагиназа
PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	преднизон, винкрестин, даунорубин, аспарагиназа
SMF	стрептозоцин, митоминин, фторурацил
TAD	мехлорэетамин, доксорубин, винбластин,

	винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TTT	метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Торо/CTX	циклофосфамид, топотекан, месна
VAB-6	циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACAdr	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дактиномицин, винкристин
VAD	винкристин, доксорубицин, дексаметазон
VATH	винбластин, доксорубицин, тиотепа, флюоксиместерон
VBAP	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VC	винорелбин, цисплатин
VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон
VD	винорелбин, доксорубицин
VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	митомицин, винбластин
VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубицин, цитарабин
5+2	цитарабин, даунорубицин, митоксантрон
7+3	цитарабин вместе с/ даунорубицином или идарубицином или митоксантроном
«8 в 1»	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические

агенты, которые могут быть введены вместе с соединениями по изобретению, такие как соединение формулы (I), включают ингибитор CD39. CD39 или экто-нуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (E-NTPDase1 или ENTPD 1) представляет собой мембраносвязанный фермент, который катализирует преобразование внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) и/или АДФ (аденозиндифосфата) в аденозинмонофосфат (АМФ). В одном варианте осуществления ингибитор CD39 представляет собой полиоксометалат-1 (POM-1).

В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые могут быть введены вместе с соединениями по изобретению, таким как соединение формулы (I), включают известные ингибиторы CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой производное антрахинона (Baqi *et al.*, *J. Med. Chem.*, 53(5): 2076-2086, 2010, включено в настоящий документ в качестве ссылки). В других вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой производное сульфоновой кислоты (Raza *et al.*, *Med. Chem.*, 8: 1133-1139, 2012, включено в настоящий документ в качестве ссылки). В еще других вариантах осуществления ингибитор CD73 выбран из 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната (кислота синяя 25), 1-амино-4-[4-гидроксифенил-амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, натрий 2,4-динитробензолсульфоната, N-(4-сульфамоилфенилкарбамотиоил) пиваламида, APCP, β -метилден-ADP (АОРCP), PPADS, NF279, NF449, кверцетина, реактива синего 2 и сумарина (Baqi 2010; Raza 2012).

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), со вторым ингибитором CD73 или ингибитором CD39 может оказывать синергетический эффект при лечении злокачественного

новообразования и других заболеваний или расстройств, опосредованных аденозином. Не желая быть связанными какой-либо теорией, эта синергия может наблюдаться, потому что CD39 и CD73 часто находятся на разных типах клеток. Микросреда гипоксической опухоли также индуцирует повышенные уровни CD39 и CD73.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно совместно вводить с соединениями по изобретению, такими как соединение формулы (I), включают ингибитор аденозинового рецептора. В других вариантах ингибитор аденозинового рецептора выбран из ролофилина, тонапофиллина, ATL-444, истрадефиллина, MSX-3, преладенанта, SCH-58261, SCH-412348, SCH-442416, ST-1535, VER-6623, VER-6947, VER-7835, випаденанта и ZM-241385. В некоторых вариантах осуществления ингибитор аденозинового рецептора нацелен на рецептор A_{2A} , поскольку этот подтип преимущественно экспрессируется в большинстве иммунных клеток.

В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, такими как соединение формулы (I), включают лекарственное средство на основе нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство на основе нуклеозидов выбрано из гемцитабина, капецитабина, цитарабина, флударабина и кладрибина.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I), вводимое совместно с антрациклином. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I), вводимое совместно с доксорубицином. Комбинированное лечение анти-CD73-антителом и доксорубицином продемонстрировало значительный химиотерапевтический эффект (Young *et al.*, *Cancer Discov.*, 4(8): 1-10, 2014, включено в настоящий документ в качестве ссылки).

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I), вводимое совместно с ингибитором рецептора A_{2A} и антрациклином. В некоторых вариантах осуществления антрациклин

представляет собой доксорубицин. Комбинированное лечение анти-CD73 антителом, ингибитором рецептора A_{2A} и доксорубицином продемонстрировало усиленный химиотерапевтический эффект (Antonioli 2013).

В некоторых вариантах осуществления совместные терапии по изобретению включают совместное введение с другими типами химиотерапевтических агентов, таких как иммуноонкологические агенты. Раковые клетки часто имеют специфические антигены клеточной поверхности, которые могут распознаваться иммунной системой. Таким образом, иммуноонкологические агенты, такие как моноклональные антитела, могут избирательно связываться с антигенами раковых клеток и влиять на гибель клеток. Другие иммуноонкологические агенты могут подавлять опосредованное опухолью ингибирование нативного иммунного ответа или иным образом активировать иммунный ответ и, таким образом, облегчать распознавание опухоли иммунной системой. Типичные иммуноонкологические агенты на основе антител включают, но не ограничиваются ими, абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпикадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб, озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб и тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологические агенты на основе антител выбраны из моноклонального антитела (mAb) против CD73, mAb против CD39, mAb против PD-1 и mAb против CTLA4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы по изобретению включают совместное введение одного или более иммуноонкологических агентов, таких как агенты, упомянутые выше.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I), совместно вводимое с препаратом анти-PD-1 и препаратом анти-CTLA4. Комбинированное лечение моноклональными антителами против CD73 (mAb), mAb против PD-1 и mAb против CTLA4 показало

значительный химиотерапевтический эффект (Young 2014; Antonioli 2013).

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с нехимическими способами лечения рака. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению можно вводить совместно с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно вводить совместно с хирургическим вмешательством, с термоабляцией, с фокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по изобретению можно вводить совместно с одним или более другими соединениями по изобретению. Кроме того, такие комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими агентами, такими как другие агенты, подходящие для лечения злокачественного новообразования, иммунологических или неврологических заболеваний, такими как агенты, указанные выше. В некоторых вариантах осуществления совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов с соединением по изобретению обеспечивает синергетический эффект. В некоторых вариантах осуществления совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов обеспечивает аддитивный эффект.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение, предпочтительно, вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный физиологический раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин,

масла, такие как оливковое масло, или инъецируемые органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, особенно для инвазивных путей введения (то есть путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов, или практически не содержит пирогенов. Например, для осуществления отсроченного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов могут быть подобраны эксципиенты. Фармацевтическая композиция может быть в форме единичной дозы, такой как таблетка, капсула (включая капсулу с покрытыми частицами и желатиновую капсулу), гранула, лиофилизат для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или тому подобное. Композиция может также присутствовать в трансдермальной системе доставки, например, трансдермальный пластырь. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, карбогидраты, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарств или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарств. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может включать в себя, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, которые включают фосфолипиды или другие липиды,

являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в приготовлении и введении.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используют в настоящем документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или стандартных лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», как используется в настоящем документе, обозначает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апиrogenную воду; (17) изотонический раствор хлорида натрия; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических препаратах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить

субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, вливания как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбцию через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анальное, ректальное или вагинальное (например, в виде пессария, крема или пены); парентеральное (включая внутримышечное, внутривенное, подкожное или интратекальное в виде, например, стерильного раствора или суспензии); интраназальное; внутрибрюшинное; подкожное; трансдермальное (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местное (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу или в виде глазных капель). Соединение также может входить в состав для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробная информация о соответствующих путях введения и композициях, подходящих для них, может быть найдена, например, в патентах США № 610973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитированных в них патентах.

Составы могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с веществом носителя для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от субъекта, проходящего лечение, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с веществом носителя с целью получения разовой лекарственной формы обычно представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Обычно из ста процентов это количество будет составлять от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно, от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно, от около 10 до около 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение

по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним или более дополнительными ингредиентами. Обычно составы получают путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или ими обоими и затем, при необходимости, формованием продукта.

Композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в виде капсул (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), каше, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), лиофилизатов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахарозы и аравийской камеди), и/или в виде средств для полоскания рта и тому подобное, каждый из которых содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

При приготовлении твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или любое из следующих: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие

агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), таблеток и пиллюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Кроме того, твердые композиции подобного типа могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с применением таких эксципиентов как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетку можно изготовить прессованием или формованием, необязательно, с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить, применяя связующий агент (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающий агент, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, натрий крахмал гликолят или поперечно-сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), пиллюли и гранулы, могут быть необязательно заполнены или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия и другие покрытия, хорошо известный в области фармацевтики. Кроме того, они могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в варьирующих пропорциях, чтобы обеспечить желательный профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрацией

сквозь задерживающий бактерии фильтр или введением стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или в некоторой другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Такие композиции дополнительно могут необязательно содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают только активный(е) ингредиент(ы) или, предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, в замедленной форме. Примеры инкапсулированных композиций, которые могут применяться, включают полимерные субстанции и воски. Кроме того, активный ингредиент может находиться в микроинкапсулированной форме, если это уместно, с одним или более вышеописанными эксципиентами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в уровне техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, мета-гидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и

трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые могут быть изготовлены путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск или салицилат для суппозиториев, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождать активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта, или перорального спрея, или пероральной мази.

Альтернативно или дополнительно композиции могут быть приготовлены для доставки через катетер, стент, проволоку или другое внутрисветное устройство. Доставка посредством таких устройств может быть особенно эффективна для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Препараты, пригодные для вагинального введения, дополнительно включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или препараты в форме спрея, содержащие такие носители, которые известны из уровня техники как подходящие.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и импланты. Активный компонент может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферными агентами или пропеллентами, которые будут необходимыми.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевые кислоты, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединению, предложенному в данном описании, эксципиенты, такие как лактоза,

тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смесь этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, обеспечивающее контролируемую доставку соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или дозирования соединения в соответствующей среде. Дополнительно могут применяться усилители абсорбции, чтобы увеличить поступление соединения сквозь кожу. Скоростью такого поступления можно управлять с помощью контролирующей скорость мембраны или диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Примеры офтальмологических составов описаны в публикациях US 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки. При желании жидкие офтальмологические составы могут обладать свойствами, аналогичными свойствам слезных жидкостей, водной влаги или стекловидного тела или быть совместимыми с такими жидкостями. Предпочтительным способом введения является местное введение (например, местное введение, такое как глазные капли или введение через имплантат).

Как используется в настоящем документе, фразы «парентеральное введение» и «вводимые парентерально» означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекций, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную и внутрисуставную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут содержать одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые можно непосредственно перед применением разводить стерильными растворами или дисперсиями для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты, растворимые вещества, которые поддерживают изотоничность препарата с кровью предусмотренного реципиента, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, применением материалов покрытия, таких как лецитин, поддержанием необходимого размера частиц в случае дисперсий и применением поверхностно-активных веществ.

Кроме того, указанные носители могут содержать адъюванты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено введением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобное. Также может быть желательным введение в композиции агентов для поддержания изотоничности, таких как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть достигнута введением агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть

обеспечено путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания лекарственного средства далее зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедление абсорбции парентерально вводимой лекарственной формы осуществляется путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной несущей среде.

Формы для инъекционных депо изготавливаются путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера, а также природы конкретного применяемого полимера, можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других поддающихся биологическому разложению полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Также получают препараты для инъекционных депо включая лекарственное средство в липосомы, микроэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

Для использования в способах по данному изобретению активные соединения могут быть взяты сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и протестированы различные полимерные устройства с медленным высвобождением *in vivo* для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Для длительного высвобождения соединения в конкретном мишеневом участке при формировании имплантата могут быть использованы множество биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биodeградируемые, так и нерастворимые полимеры.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьировать таким образом,

чтобы получить количество активного ингредиента, которое будет эффективным для достижения желательного терапевтического ответа у конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений или его сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выделения конкретного соединения(ий), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или веществ, используемых в сочетании с конкретным соединением(ями), возрастом, полом, весом, состоянием, общим состоянием здоровья и предшествующей историей болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и назначить терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать прием доз фармацевтической композиции или соединения с уровнем ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, достаточная для достижения желаемого терапевтического эффекта. Обычно понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать в себя, но этим не ограничиваются, тяжесть состояния пациента, расстройство, подвергаемое лечению, стабильность соединения, и, при желании, другой тип терапевтического агента, вводимого с соединением по изобретению. Большую общую дозу можно доставлять несколькими приемами агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher *et al.* (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882,

включено в настоящий документ в качестве ссылки).

Обычно подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно, в виде стандартных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будет вводиться один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления дозирование соответствует схеме 3+3. Традиционная схема 3+3 не требует моделирования кривой доза-токсичность, выходящей за пределы классического предположения о цитотоксических препаратах о том, что токсичность увеличивается с дозой. Эта основанная на правилах схема работает с когортами трех пациентов; первая группа подвергается лечению в начальной дозе, которая считается безопасной на основе экстраполяции из токсикологических данных животных, а последующие группы обрабатываются при повышенных уровнях дозы, которые были зафиксированы заранее. В некоторых вариантах осуществления три дозы соединения формулы (I) варьируют от около 100 до около 1000 мг перорально, например, от около 200 до около 800 мг, например, от около 400 до около 700 мг, например, от около 100 до около 400 мг, например, от около 500 до около 1000 мг, и, кроме того, например, от около 500 до около 600 мг. Дозирование может быть три раза в день, когда принимается без еды, или два раза в день, когда принимается с едой. В некоторых вариантах осуществления три дозы соединения формулы (I) находятся в интервале от около 400 до около 800 мг, например, от около 400 до около 700 мг, например, от около 500 до около 800 мг, и, кроме того, например, от около 500 до около

600 мг два раза в день. В определенных предпочтительных вариантах осуществления дозу, превышающую около 600 мг, вводят два раза в день.

Если ни один из трех пациентов в когорте не испытывает токсичность, которая ограничивает дозу, еще три пациента будут получать лечение при следующем более высоком уровне дозы. Однако, если один из первых трех пациентов испытывает токсичность, которая ограничивает дозу, еще три пациента будут проходить лечение с тем же уровнем дозы. Повышение дозы продолжается до тех пор, пока, по меньшей мере, два пациента из группы от трех до шести пациентов не испытывают токсичности, которая ограничивает дозу (то есть $\geq$ около 33% пациентов с токсичностью, которая ограничивает дозу при этом уровне дозы). Рекомендуемая доза для испытаний фазы II обычно определяется как уровень дозы чуть ниже уровня токсической дозы.

В некоторых вариантах осуществления схема дозирования может составлять от около 40 мг/м² до около 100 мг/м², например, от около 50 мг/м² до около 80 мг/м², и, кроме того, например, от около 70 мг/м² до около 90 мг/м² внутривенно в течение 3 недель 4-недельного цикла.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут использоваться отдельно или совместно с терапевтическим агентом другого типа. Как используется в настоящем документе, выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так что второе соединение вводят в то время как ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны у субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одной и той же композиции, либо в отдельной композиции, либо одновременно, либо последовательно. В некоторых вариантах осуществления различные терапевтические соединения могут вводиться в интервале одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели относительно друг

друга. Таким образом, субъект, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений по изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими агентами (например, одним или более дополнительными химиотерапевтическими агентами) обеспечивает улучшенную эффективность относительно каждого отдельного введения соединения по изобретению (например, соединение формулы I или IA) или одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, где аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов индивидуального введения соединения по изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов.

Настоящее изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но этим не ограничиваются, алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмониевые соли. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но этим не ограничиваются, соли L-аргинина, бенетамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометамина и цинка. В некоторых вариантах реализации предусмотренные соли по изобретению включают, но этим не ограничиваются, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и тому подобное. Также могут быть получены смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации,

соответствующий растворителю при получении или кристаллизации, или случайный для такого растворителя.

В композициях могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие агенты, такие как натрий лаурилсульфат и стеарат магния, а также красители, разделительные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примерами фармацевтически приемлемых антиоксидантов являются: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) хелатные агенты для металлов, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Общий синтез

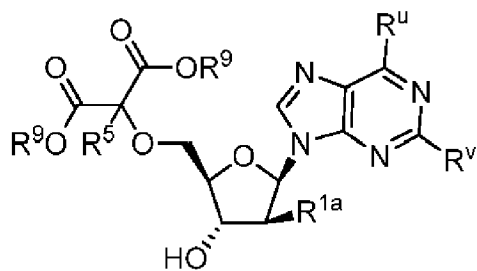
Соединения номеров 1-45, используемые в общем разделе синтеза ниже, относятся только к структурам рода в этом разделе и не относятся к соединениям, описанным в других разделах настоящей заявки. Описанные в настоящем документе соединения могут быть получены способами, изображенными на схемах реакций ниже.

Исходные вещества и реагенты, используемые при получении этих соединений, либо доступны от коммерческого поставщика, такого как Aldrich Chemical Co., Bachem, etc., либо могут быть получены способами, хорошо известными в данной области. Схемы являются просто иллюстрацией некоторых способов, с помощью которых могут быть синтезированы описанные в настоящем документе соединения, и могут быть проделаны различные модификации этих схем, и они будут предложены POSITA со ссылкой на это раскрытие. Исходные материалы и промежуточные продукты, а также конечные продукты реакции могут быть выделены и очищены, если желательно, с использованием общепринятых методов, включая, но не ограничиваясь, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию,

хроматографию и тому подобное, и могут быть охарактеризованы с использованием обычных средств, включая физические константы и спектральные данные.

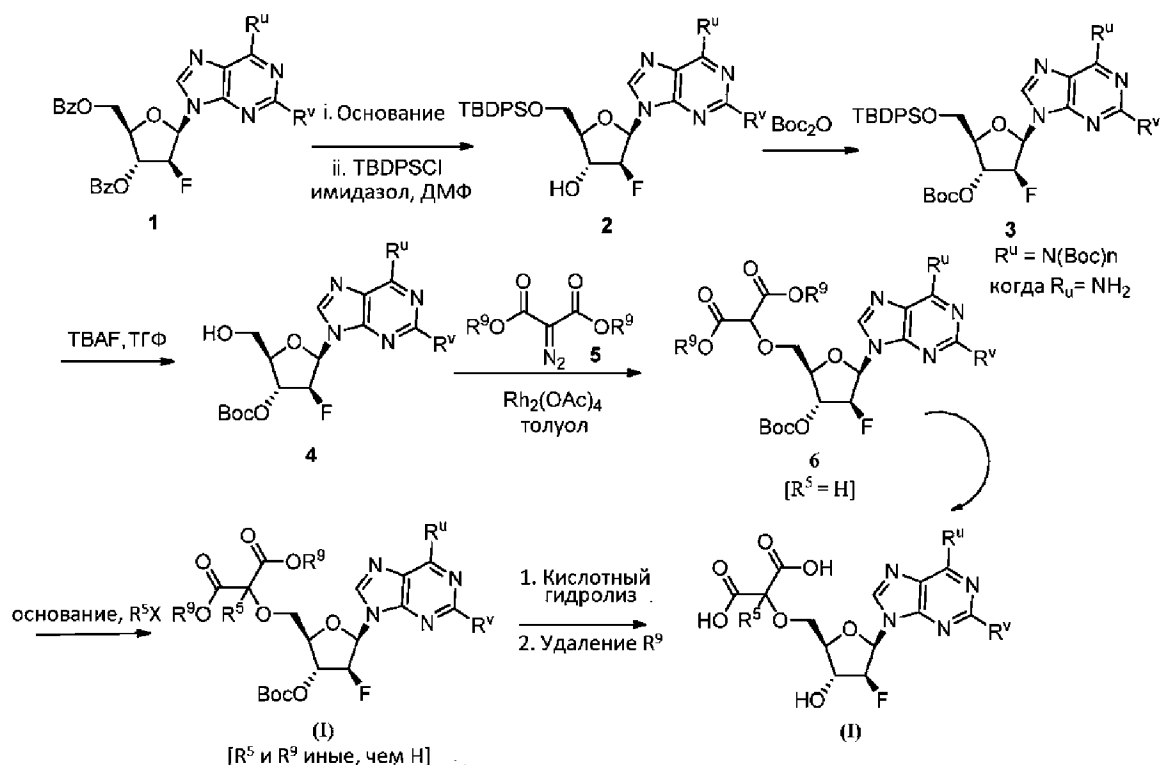
Если не указано иное, реакции, описанные в настоящем документе, протекают при атмосферном давлении в диапазоне температур от примерно -78°C до примерно 150°C .

Соединения формулы (I), имеющие структуру:



где R^u , R^v , R^5 и R^9 определены в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, как показано и описано на схеме 1 ниже.

Схема 1



Удаление бензоильных групп в соединении формулы 1 с подходящим основанием, таким как NH_3 в органическом спиртовом растворителе, таком как MeOH , или водн. LiOH или водн. раствор NaOH , с последующей селективной защитой 5'-ОН группы трет-

бутилдифенилсилильной группой дает соединение формулы 2.

Соединения формулы 1 являются либо коммерчески доступными, либо они могут быть получены способами, хорошо известными в области техники. Например, ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(бензоилокси)-5-(2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат и ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(бензоилокси)-5-(2-амино-6-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат являются коммерчески доступными. Соединения формулы 1, где R^u является иным, чем хлор или амино, и R^v является иным, чем хлор, могут быть получены из ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(бензоилокси)-5-(2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата, как описано в публикациях патентов PCT №№ WO 2015/164573 и WO 2017/120508.

Защита 3'-гидроксигруппы в соединении 2 подходящей гидроксизащитной группой, такой как Вос, с последующим удалением силильной группы в условиях, хорошо известных в области техники, таких как ТВАФ в ТГФ, дает соединение формулы 4. Взаимодействие соединения 4 с диазо реагентом формулы 5, где R⁹ является незамещенным алкилом или бензилом, в присутствии катализатора, такого как Rh₂(OAc)₄ или CuOAc₂, в подходящем органическом растворителе, таком как толуол, бензол, дихлорметан, дихлорэтан и ТГФ, дает соединение формулы 6, где R⁵ представляет собой водород. Соединение 6 затем может быть преобразовано в соединение формулы (I) удалением Вос группы в условиях кислотного гидролиза с последующим удалением группы R⁹ в условиях реакции основного гидролиза, например, водн. LiOH или NaOH (когда R⁹ представляет собой алкил), или путем гидролиза с помощью Pd/C или Pd(OH)₂/C (когда R⁹ представляет собой бензил).

Альтернативно, соединение 6 может быть подвергнуто взаимодействию с галогенидом формулы R⁵X, где X представляет собой галоген (предпочтительно, хлор, бром, йод, тозилат, мезилат или трифлат), и R⁵ имеет значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», кроме водорода, в условиях реакции алкилирования с получением соответствующего соединения формулы (I), где R⁵ и R⁹ являются иными, чем водород, которое затем может

быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), где R⁹ представляет собой водород, как описано выше.

Соединения формулы (I), где Het является иным, чем пурин, могут быть получены способами, хорошо известными в области техники. Например, соединения формулы (I), где группа формулы (i), (ii) или (vii) может быть получена из 2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина, 4,6-дихлор-1Н-пирразоло[3,4-*d*]пиримидина и 4,6-дихлор-1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридина, соответственно, синтетическими способами, описанными в патентной публикации РСТ № WO 2017/120508 и на схеме 1 выше.

Действуя, как описано выше, но заменяя соединение формулы 1 на (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-хлор-2-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3-ол (полученный в соответствии со способами, описанными Secrist, John A., III et al, Journal of Medicinal Chemistry, 31(2), 405-10; 1988, и Anderson, Bruce G. et al., Organic Process Research & Development, 12(6), 1229-1237; 2008), могут быть получены соединения формулы (I), где R^{1a} представляет собой хлор, R^{1b} и R^{2b} представляют собой водород и R^{2a} представляет собой гидроксигруппу, а Het представляет собой 2-хлор-9Н-пурин-6-амин. Специалисту в данной области будет очевидно, что аналоги таких соединений, то есть Het является иным, чем 2-хлор-9Н-пурин-6-амин, также могут быть получены на основе описания настоящей заявки и способов, известных в данной области техники.

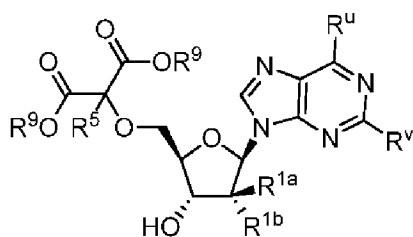
Действуя, как описано выше, но заменяя соединение формулы 1 на (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3-ол (полученный в соответствии со способами, описанными Ren, Hang et al Beilstein Journal of Organic Chemistry, 11, 2509-2520; 2015, и Schinazi, Raymond F. et al., Heterocyclic Communications, 21(5), 315-327; 2015), могут быть получены соединения формулы (I), где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, R^{1b} и R^{2b} представляют собой водород и R^{2a} представляет собой фтор, а Het представляет собой 2-хлор-9Н-пурин-6-амин. Специалисту в данной области будет очевидно, что аналоги таких соединений, то есть Het является иным, чем 2-хлор-9Н-пурин-6-амин, также могут быть получены на основе описания

настоящей заявки и способов, известных в данной области техники.

Действуя, как описано выше, но заменяя соединение формулы 1 на $((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6\text{-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил}) - 3, 4\text{-дифтортетрагидрофуран-2-ил})\text{метанол}$ (полученный в соответствии со способами, описанными Schinazi, Raymond F. et al., *Heterocyclic Communications*, 21(5), 315-327; 2015, и Sivets, Grigorii G. et al., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 28(5-7), 519-536; 2009), могут быть получены соединения формулы (I), где R^{1b} представляет собой фтор, R^{1a} и R^{2a} представляют собой водород и R^{2b} представляет собой фтор, а Het представляет собой 2-хлор-9H-пурин-6-амин. Специалисту в данной области будет очевидно, что аналоги таких соединений, то есть Het является иным, чем 2-хлор-9H-пурин-6-амин, также могут быть получены на основе описания настоящей заявки и способов, известных в данной области техники.

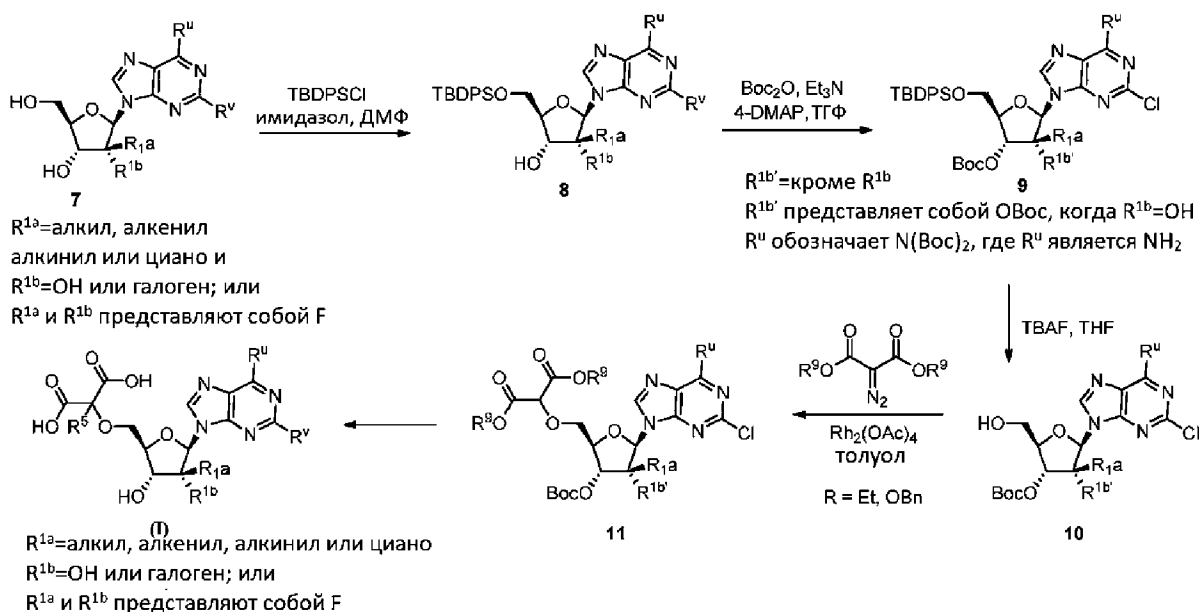
Действуя, как описано выше, но заменяя соединение формулы 1 на $(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6\text{-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил}) - 2\text{-(гидроксиметил)} - 3\text{-метилтетрагидрофуран-3, 4-диол}$ (полученный в соответствии со способами, описанными Franchetti, Palmarisa, et al., *J. Med. Chem.*, 48(15), 4983-4989, 2005) или $(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6\text{-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил}) - 3\text{-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3, 4-диол}$ (полученный в соответствии со способами, описанными Hulpia, Fabian et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(8), 1970-1972; 2016), могут быть получены соединения формулы (I), где R^{1a} и R^{2a} представляют собой гидроксигруппы, R^{1b} представляет собой водород и R^{2b} представляет собой метил или этинил, соответственно, а Het представляет собой 2-хлор-9H-пурин-6-амин. Специалисту в данной области будет очевидно, что аналоги таких соединений, то есть Het является иным, чем 2-хлор-9H-пурин-6-амин, также могут быть получены на основе описания настоящей заявки и способов, известных в данной области техники.

Соединения формулы (I), имеющие структуру:



где R^{1a} представляет собой галоген, алкил, алкинил, алкенил или циано, R^{1b} представляет собой галоген или гидроксигруппу, или R^{1a} и R^{1b} представляют собой фтор, Het представляет собой кольцо формулы (iii), где R^s представляет собой водород, и R^u и R^v имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», и R^5 и R^9 имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, действуя, как показано на схеме 2 ниже.

Схема 2



Соединения формулы (I), где R^{1a} представляет собой галоген, алкил, алкинил, алкенил или циано, R^{1b} представляет собой галоген или гидроксигруппу, или R^{1a} и R^{1b} представляют собой фтор, Het представляет собой кольцо формулы (iii), где R^s представляет собой водород, и R^u и R^v имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», и R^5 и R^9 имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть получены из соединений формулы 7, как показано на схеме 2 выше, действуя в условиях реакции, показанной на схеме 1 выше.

Соединения формулы 1 являются либо коммерчески доступными,

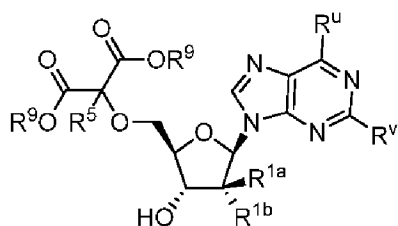
либо они могут быть получены способами, известными в области техники. Например, соединение формулы 7 (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол является коммерчески доступными или может быть получено в соответствии со способом, описанным Caballero, Gerado et al., *Helvetica Chimica Acta*, 85(5), 1284-1294; 2002 и Li, Nan-Sheng et al., *J. Org. Chem.*, 74(5), 2227-2230, 2009). (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол может быть получен в соответствии со способом, описанным Nadler, Andre and Diedrerichsen, Ulf., *European Journal of Organic Chemistry*, 9, 1544-1549; 2008. (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-винилтетрагидрофуран-3,4-диол может быть получен в соответствии со способом, описанным Blatt, Lawrence M. et al., публикация патентной заявки США № 20150366888, и Carroll, Steven S. et al., публикация международной заявки РСТ № WO 2004000858. (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидро-фуран-3-карбонитрил может быть получен в соответствии со способом, описанным Ohtawa, Masaki et al., *J. Med. Chem*, 50(9), 2007-2009; 2007.

(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ол является коммерчески доступным. (2R, 3R, 5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-илбензоат может быть получен путем взаимодействия ((2R, 3R)-3-(бензоилокси)-4,4-дифтор-5-йодтетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата и 2-хлораденина в условиях реакции Vorbrueggen [(i) $(\text{CH}_3\text{Si})_2\text{NH}$, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ или $\text{Me}_3\text{SiN}=\text{CMeOSiMe}_3$, (ii) TMSOTf, кипячение с обратным холодильником] в соответствии со способом, описанным Vorbrueggen, Helmut & Ruh-Polenz, Carmen, *Organic Reactions*, 55, 2000, и Beigelman, Leonid, et al., патентная заявка США, публикация № US 2013/0165400, с последующим удалением бензоильных групп, приводящая к соединению (2R, 3R, 5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-илбензоату, как описано ниже.

Соединения формулы (I), где Het является иным, чем пурин,

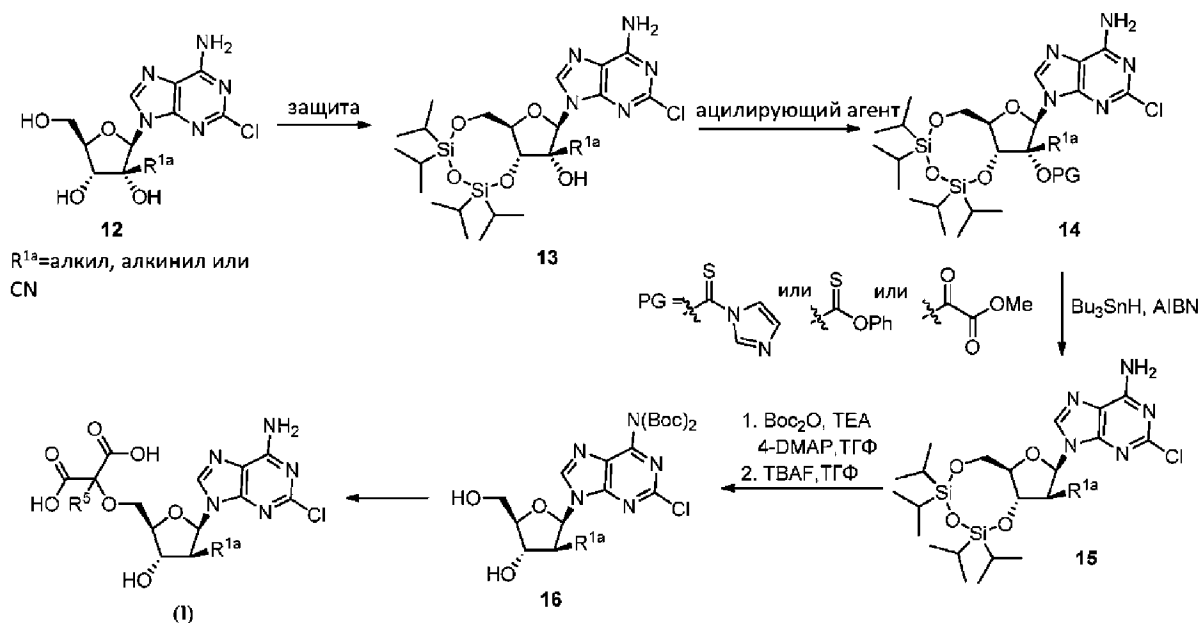
может быть получен из коммерчески доступных исходных веществ, как показано на схеме 1 выше.

Соединения формулы (I), имеющие структуру:



где R^{1a} представляет собой алкил, алкинил, винил или циано, Het представляет собой кольцо формулы (iii), где R^s представляет собой водород, и R^u и R^v имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», и R^5 и R^9 имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, действуя, как проиллюстрировано и описано в показательном примере на схеме 3 ниже.

Схема 3



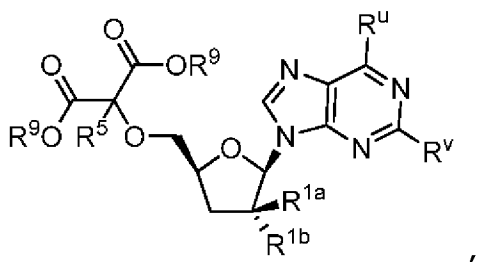
Селективная защита 4',5'-диола в соединении формулы 12 с помощью 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксана и последующее ацилирование 2'-ОН в соединении 13 с помощью подходящего реагента, такого как 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, О-фенилхлортиоформат или метилхлороксоацетат, дает соединение формулы 14. Соединение 14 преобразуют в соединение формулы 15, где R^{1b} представляет собой водород, посредством деоксигенирования

2'-ОН. Реакцию деоксигенирования проводят путем нагревания 14 в присутствии Bu_3SnH и AIBN при высокой температуре, например, при кипячении толуола. Защита аминогруппы в соединении 15 с последующим удалением силильной защитной группы дает соединение формулы 16, которое затем преобразуют в соединение формулы (I), как показано на схеме 1 выше.

Соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой этинил, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой винил, посредством восстановления этинильной группы в присутствии катализатора Линдлара в присутствии водорода.

Соединения формулы 12, такие как (2R,3R,4R,5R)-2-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол, являются коммерчески доступными. (2R,3R,4R,5R)-2-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-винилтетрагидрофуран-3,4-диол может быть получен в соответствии со способом, описанным Blatt, Lawrence M. et al., публикация патентной заявки США № 20150366888; или Carroll, Steven S. et al., международная заявка РСТ, публикация № 2004000858; и (2R,3R,4R,5R)-2-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксил-метил)тетрагидро-фуран-3-карбонитрил может быть получен в соответствии со способом, описанным Ohtawa, Masaki et al., J. Med. Chem, 50(9), 2007-2009; 2007.

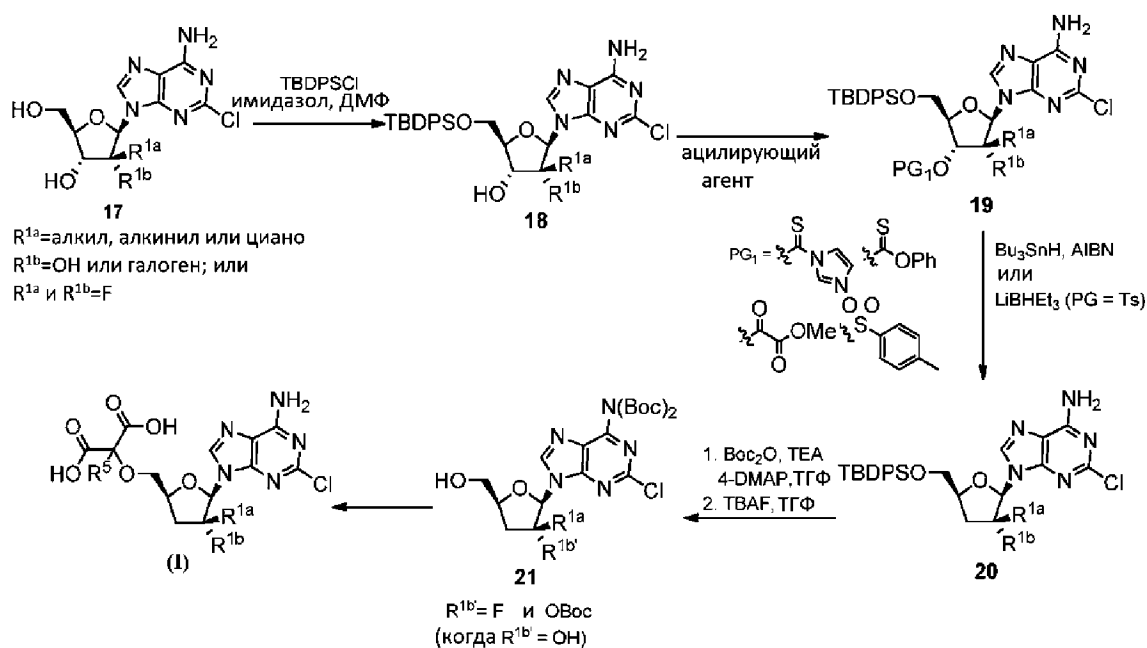
Соединения формулы (I), имеющие структуру:



где R^{1a} представляет собой алкил, алкинил, винил или циано, R^{1b} представляет собой гидрокси или галоген; или R^{1a} и R^{1b} представляют собой фтор; Het представляет собой кольцо формулы (iii) и R^u , R^v , R^5 и R^9 имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, действуя, как проиллюстрировано и описано в показательном примере на схеме 4

ниже.

Схема 4

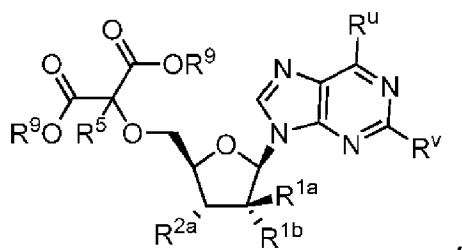


Селективная защита первичного спирта в соединении 17 силильной защитной группой, такой как TBDPSCl, с последующим ацилированием и удалением 3'-ОН приводит к соединению 18, как показано на схеме 3 выше, приводя к соединению формулы 20. Обработка соединения 20 Boc_2O с последующим удалением силильной группы дает соединение формулы 21, которое затем преобразуют в соединение формулы (I), как показано на схеме 1 выше. Соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой этинил может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой винил, посредством восстановления этинильной группы в присутствии катализатора Линдлара в присутствии водорода.

Соединения формулы 17 являются либо коммерчески доступными, либо они могут быть получены способами, известными в области техники. Например, (2R,3R,4R,5R)-2-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол является коммерчески доступным. (2R,3R,4R,5R)-2-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-винилтетрагидрофуран-3,4-диол может быть получен в соответствии со способом, описанным Blatt, Lawrence M. et al., в публикации патентной заявки США № 20150366888, или Carroll, Steven S. et al., международной заявке

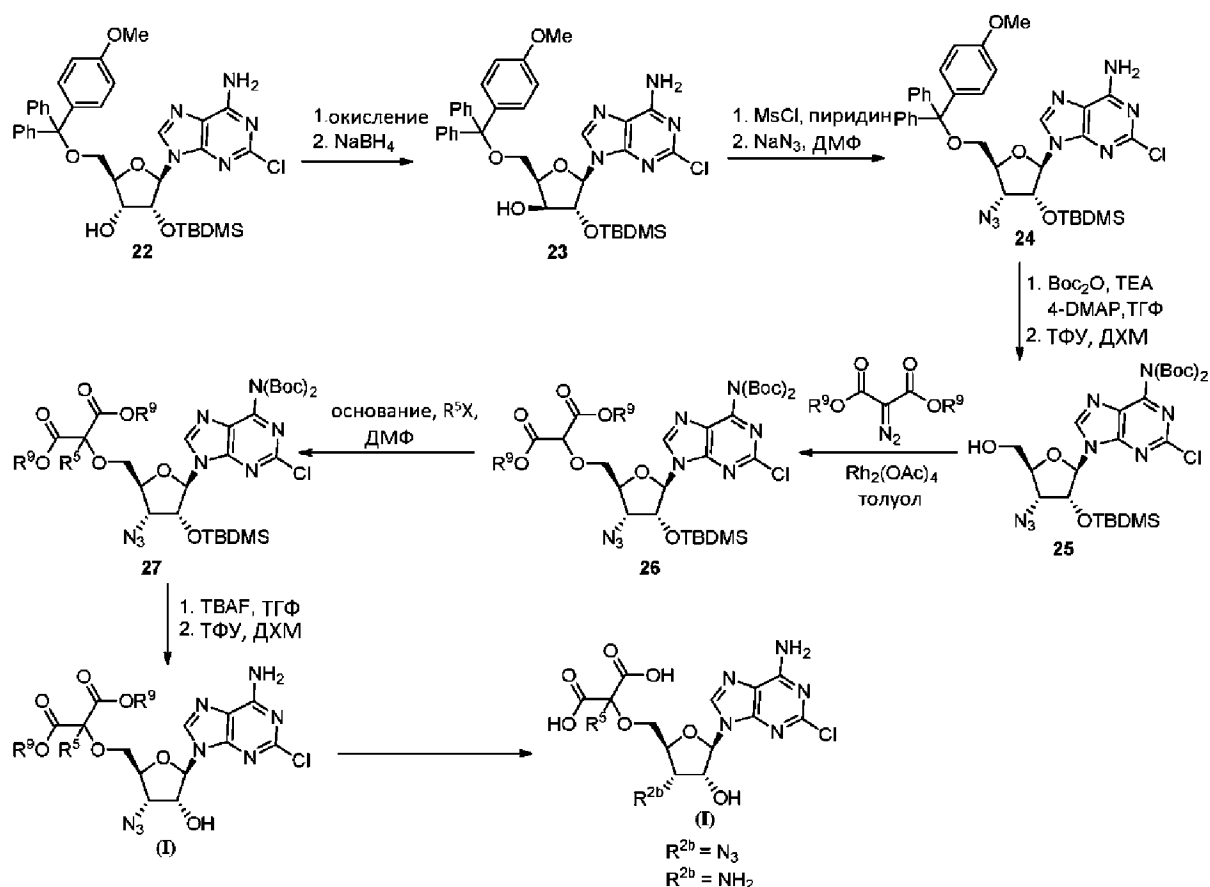
РСТ, публикация № WO2004000858; и (2R,3R,4R,5R)-2-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил может быть получен в соответствии со способом, описанным Ohtawa, Masaki et al., J. Med. Chem, 50(9), 2007-2009; 2007.

Соединения формулы (I), имеющие структуру:



где R^{1a} представляет собой водород или алкил, R^{1b} представляет собой гидроксид или галоген; R^{2a} представляет собой азидо или NH₂ и R^{2b} представляет собой водород, R³ представляет собой водород, Het представляет собой кольцо формулы (iii), и R^u, R^v, R⁵ и R⁹ имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, действуя, как проиллюстрировано и описано в показательном примере на схеме 5 ниже.

Схема 5

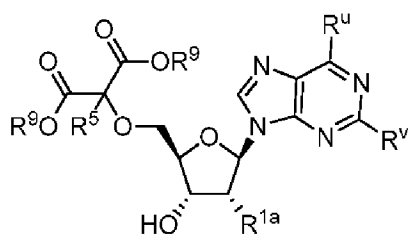


Соединение 23 синтезировано сначала преобразованием 3'-ОН группы в соединении 22 в кетон с помощью подходящего окислителя, такого как периодинан Десса-Мартина, реагент Сверна, реагент Моффета, PDC или $\text{SO}_3 \cdot \text{пиридин}$, с последующим взаимодействием кето группы с подходящим восстановителем, таким как боргидрид натрия. Соединение 22 может быть получено в соответствии со способом, описанным в работе Koole, L. H. et al., *Acta Chemica Scandinavica*, 43, 665-669, 1989. 3'-ОН группу в соединении 23 затем преобразуют в соответствующий азид соединения 24, преобразуя сначала 3'-ОН в подходящую удаляемую группу, такую как мезилат, тозилат или трифлат, в условиях реакции, хорошо известных в области техники, с последующей заменой удаляемой группы на азид натрия.

После защиты 6-аминогруппы в соединении 24 с помощью подходящей защитной группы, такой как трет-бутоксикарбонил, 4-метокситритильную группу селективно удаляют с помощью кислоты, такой как ТФУ, с получением соединения 25. Соединение 25 затем преобразуют в соединение формулы 27, как показано на схеме 1 выше. Последовательное удаление групп TBDMS и Boc в соединении

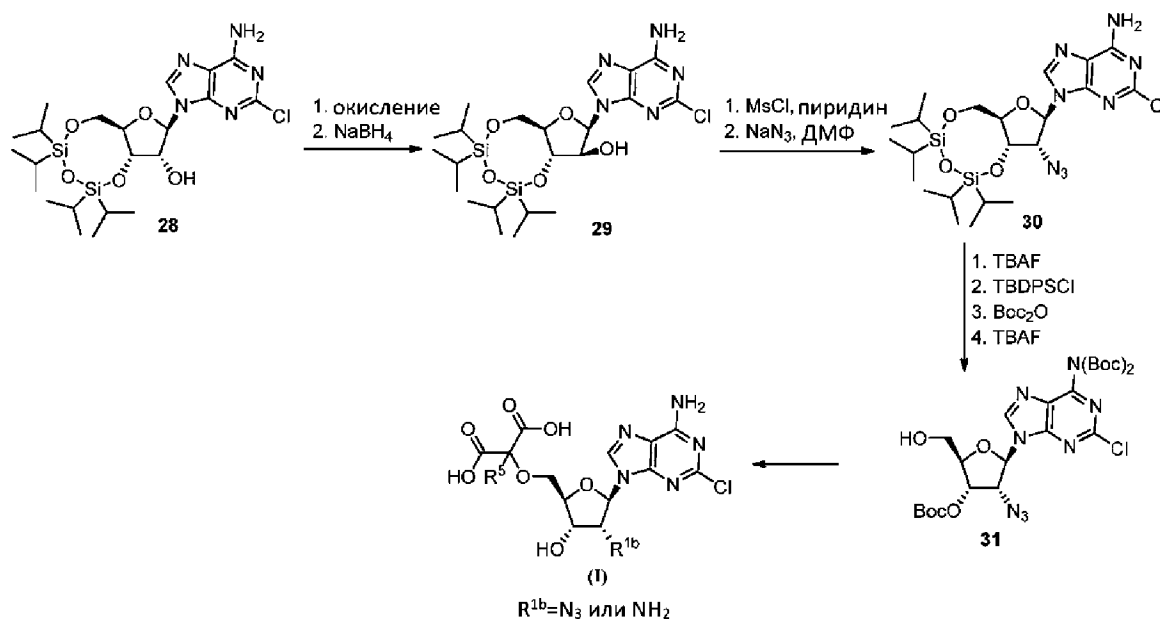
27 достигается обработкой TBAF, затем обработкой ТФУ с получением соединения формулы (I), где R^{2a} представляет собой азидо и R^9 представляет собой алкильную группу, которая далее может быть преобразована в соответствующее соединение формулы (I), где R^9 представляет собой водород, как показано на схеме 1 выше. Соединения формулы (I), где R^{2a} представляет собой азидо, также может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), где R^{2a} представляет собой амина, в подходящих условиях реакции восстановления, таких как H_2 , Pd/C, Pd(OH)₂/C или катализатор Линдлара.

Соединения формулы (I), имеющие структуру:



где R^{1a} представляет собой азидо или NH_2 ; Het представляет собой кольцо формулы (iii) и R^4 , R^v , R^5 и R^9 имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, действуя, как проиллюстрировано и описано в показательном примере на схеме 6 ниже.

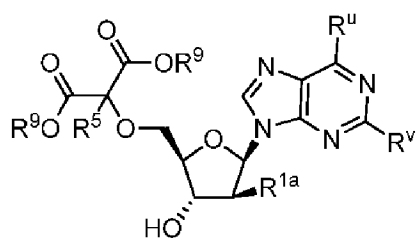
Схема 6



Соединение 28 сначала преобразуют в соединение 30 в соответствии со способом, описанным на схеме 5 выше. Соединение

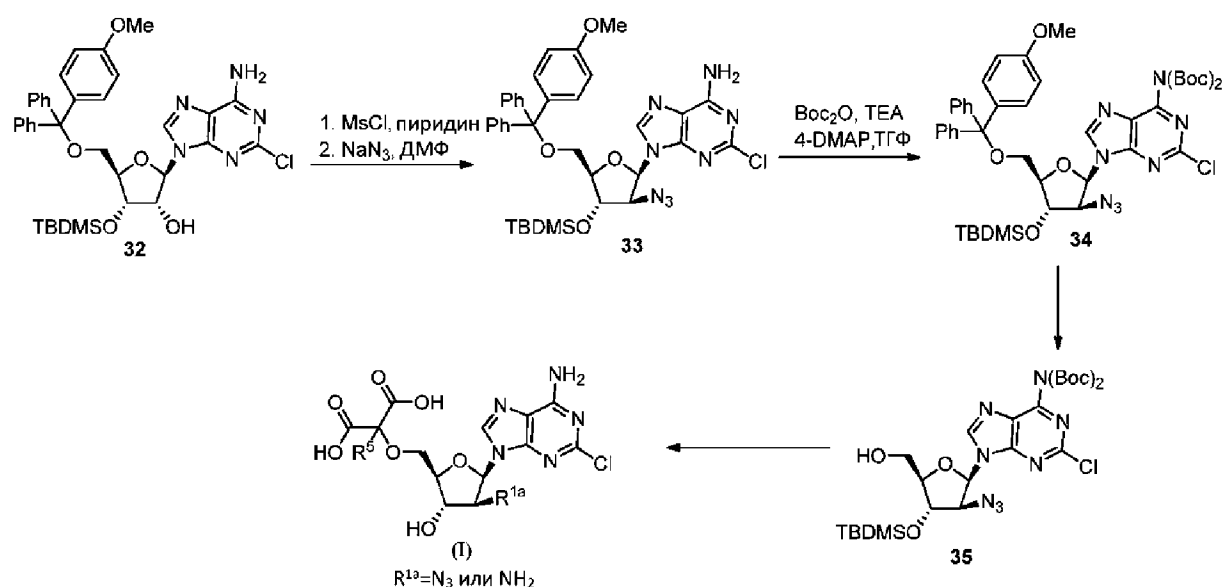
28 может быть получено в соответствии со способом, описанным в работе Secrist, John A., III et al., Journal of Medicinal Chemistry, 31(2), 405-10; 1988. Соединение 31 получают из соединения 30 посредством 4-стадийного способа. Бис-силильную защитную группу на 3',5'-диоле соединения 30 сначала удаляют обработкой TBAF и затем первичный спирт защищают в виде эфира TBDPS. Последующая защита 3'-ОН и 6-NH₂ групп с помощью Boc₂O и далее удаление эфира TBDPS с помощью TBAF дает соединение 31. Соединение 31 преобразуют в соединение формулы (I), как показано на схемах 1 и 5 выше.

Соединения формулы (I), имеющие структуру:



где R^{1a} представляет собой азидо или NH₂, Het представляет собой кольцо формулы (iii), где R^s представляет собой водород и R^u, R^v, R⁵ и R⁹ имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, действуя, как проиллюстрировано и описано в показательном примере на схеме 7 ниже.

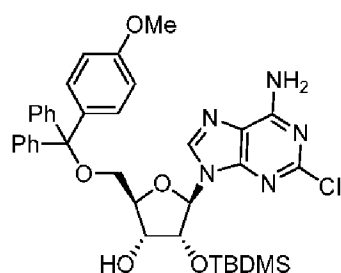
Схема 7



Соединения формулы (I), как показано выше, получают из

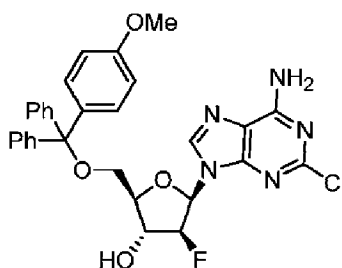
соединения 32, преобразуя его сначала в соединение 35, как показано на схеме 7. Соединение 35 затем преобразуют в соединение формулы (I) в следующих реакционных условиях, показанных на схеме 1. Соединение 32 может быть получено в соответствии со способом, описанным в работе Koole, L. H. et al., Acta Chemica Scandinavica, 43, 665-669, 1989.

Действуя, как показано на схеме 7 выше, но заменяя соединение 32 на соединения (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-2-(((4-метоксифенил) дифенилметокси) метил)-тетрагидрофуран-3-ол,



и (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-

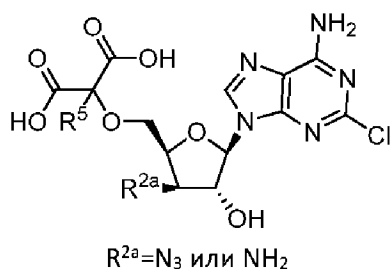
ил)-4-фтор-2-(((4-метоксифенил) дифенилметокси) метил)-



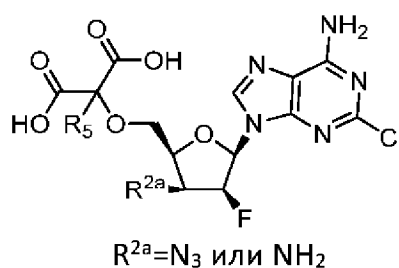
тетрагидрофуран-3-ол,

, могут быть

синтезированы, соответственно, соединения формулы (I), где



и



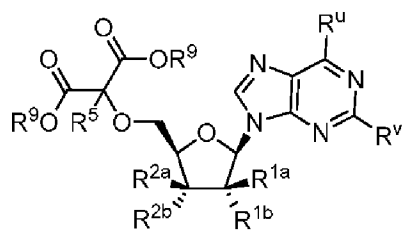
, где R^5 имеет

значения, определенные в разделе «Сущность изобретения».

(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил) окси)-2-(((4-метоксифенил) дифенилметокси) метил)-тетрагидрофуран-3-ол и (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(((4-метоксифенил) дифенилметокси) метил)-тетрагидрофуран-3-ол могут быть получены в соответствии с известным способом, описанным в

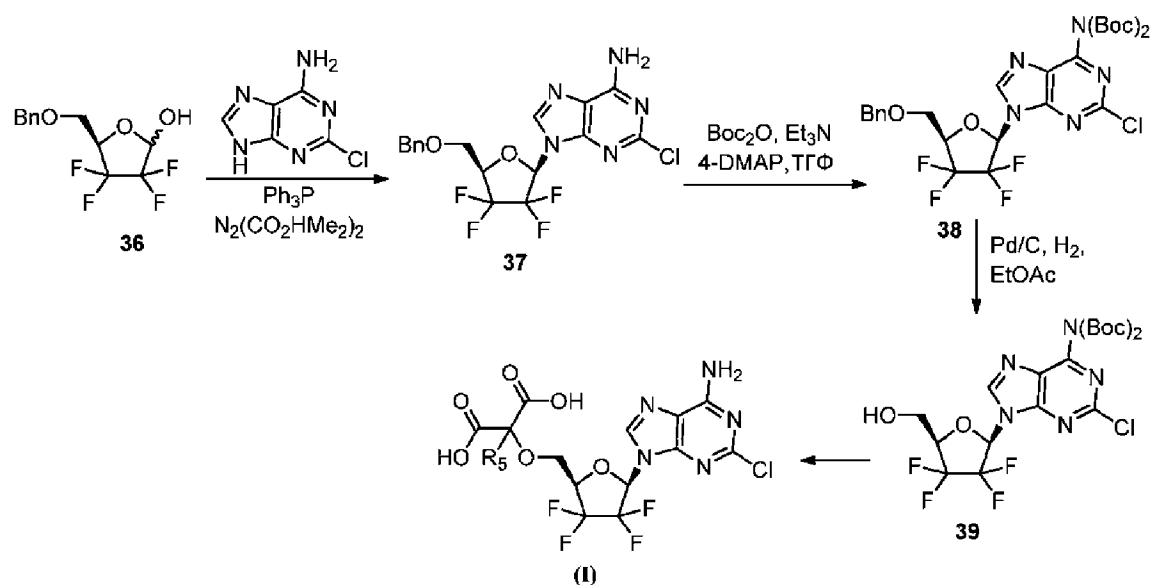
работе Koole, L. H. et al, Acta Chemica Scandinavica, 43, 665-669, 1989.

Соединения формулы (I), имеющие структуру:



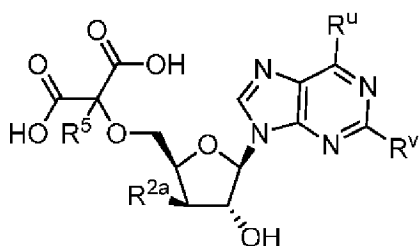
где R^{1a} и R^{2a}, или R^{1a} и R^{2b}, или R^{1b} и R^{2b}, или R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} и R^{2b} представляют собой фтор, Het представляет собой кольцо формулы (iii), и R^u, R^v, R⁵ и R⁹ имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, действуя, как проиллюстрировано и описано в показательном примере на схеме 8 ниже.

Схема 8



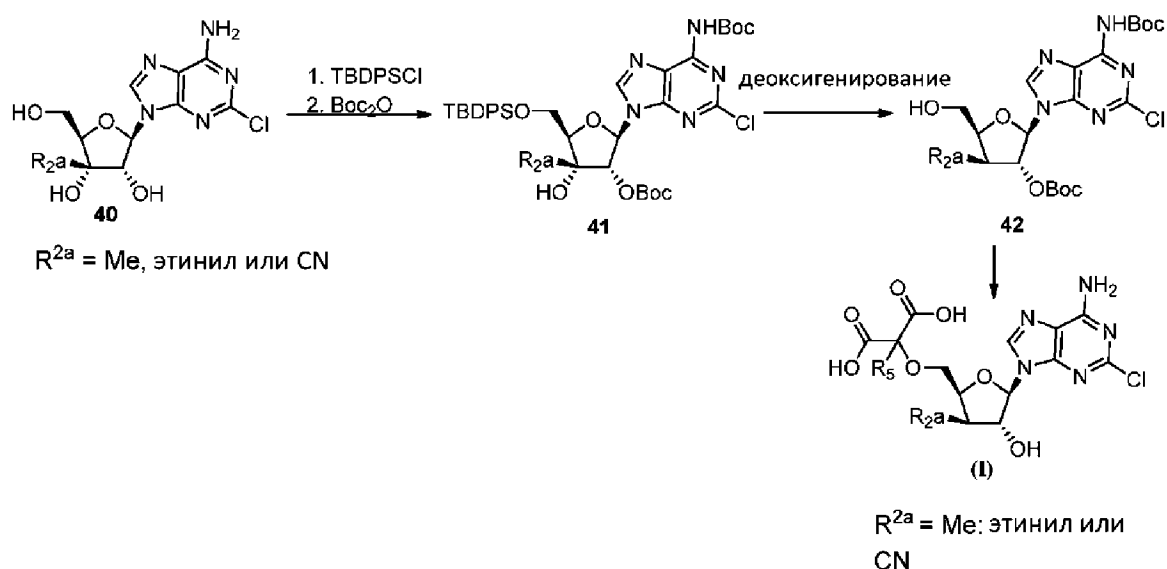
Обработка соединения 36 2-хлор-6Н-пурин-6-амином в соответствии со способом, описанным в работе Sari, Ozkan. et al., Tetrahedron Letters, 58(7), 642-644; 2017 дает соединение 37. Защита аминогруппы трет-бутоксикарбонилем с последующим удалением бензильной группы дает первичное спиртовое соединение 39, которое преобразуют в соединение формулы (I), как показано на схеме 1 выше.

Соединения формулы (I), имеющие структуру:



где R^{2a} представляет собой алкил, алкинил или циано, Het представляет собой кольцо формулы (iii), где R^s представляет собой водород, и R^u и R^v и R^5 имеют значения, определенные в разделе «Сущность изобретения», могут быть синтезированы, действуя, как проиллюстрировано и описано в показательном примере на схеме 9 ниже.

Схема 9



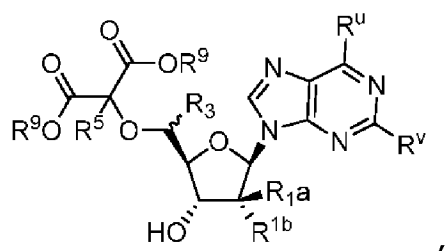
Селективная защита первичного спирта в соединении формулы 40 подходящей защитной группой, такой как трибутилдифенилсилил, с последующей обработкой полученного силильного соединения с помощью Boc_2O в условиях реакции, описанной выше, дает соединение формулы 41. Деоксигенирование 3'-гидрокси в условиях, описанных на схеме 4 выше, дает соединение формулы 42, которое затем преобразуют в соединение формулы (I), как показано на схеме 1 выше.

Соединение формулы 40 может быть получено способами, хорошо известными в области техники. (2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-тетрагидрофуран-3,4-диол может быть получен в соответствии со способом, описанным в

работе Franchetti, Palmarisa, et al., J. Med. Chem., 48(15), 4983-4989, 2005). (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3,4-диол может быть получен в соответствии со способом, описанным в работе Hulpia, Fabian et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26(8), 1970-1972; 2016.

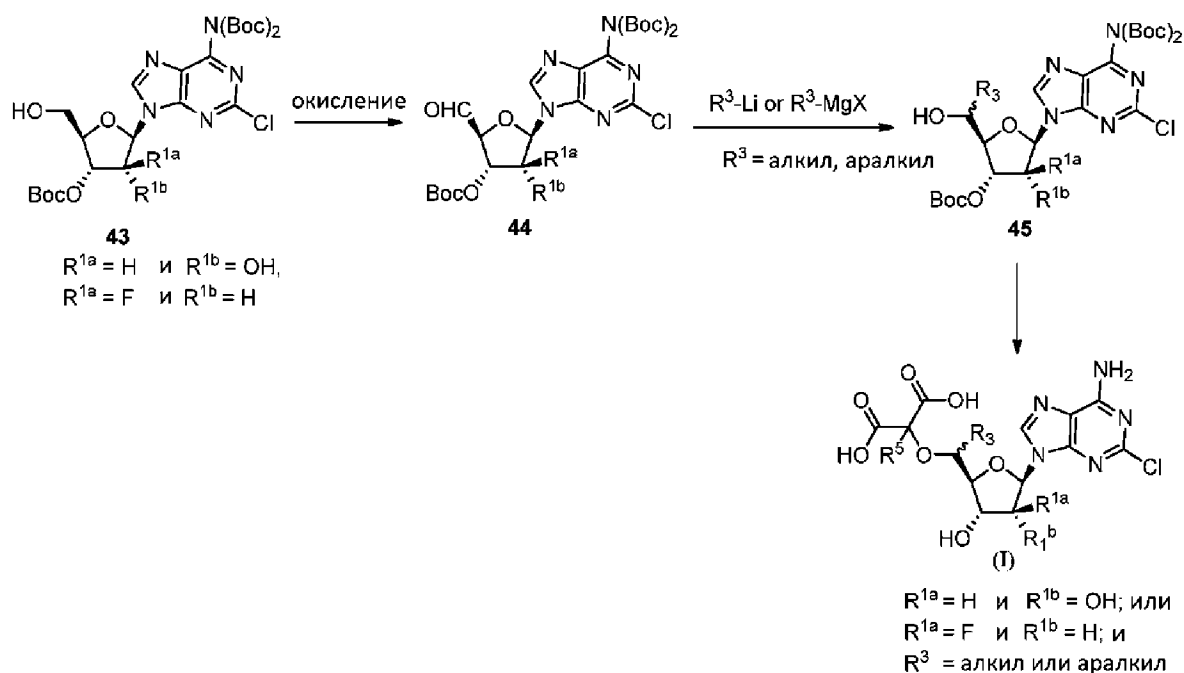
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил может быть получен из (2*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)дигидрофуран-3(2*H*)-она и NaCN в соответствии с аналогичным способом, описанным Camarasa, Maria Jose et al., Journal of Medicinal Chemistry, 32(8), 1732-8; 1989, или из 2-хлор-2'-арабино-фтор-2'-дезоксиаденозина в соответствии со способом, описанным в работе Ohtawa, Masaki et al., J. Med. Chem., 50(9), 2007-2010, 2007.

Соединение формулы (I):



где R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гидроксил, или R^{1a} представляет собой фтор и R^{1b} представляет собой водород, R^3 представляет собой алкил или аралкил, Het представляет собой кольцо формулы (iii), где R^s представляет собой водород, и R^u , R^v , R^5 и R^9 , определенные в разделе «Сущность изобретения», может быть синтезировано, как показано и описано на схеме 10 ниже.

Схема 10



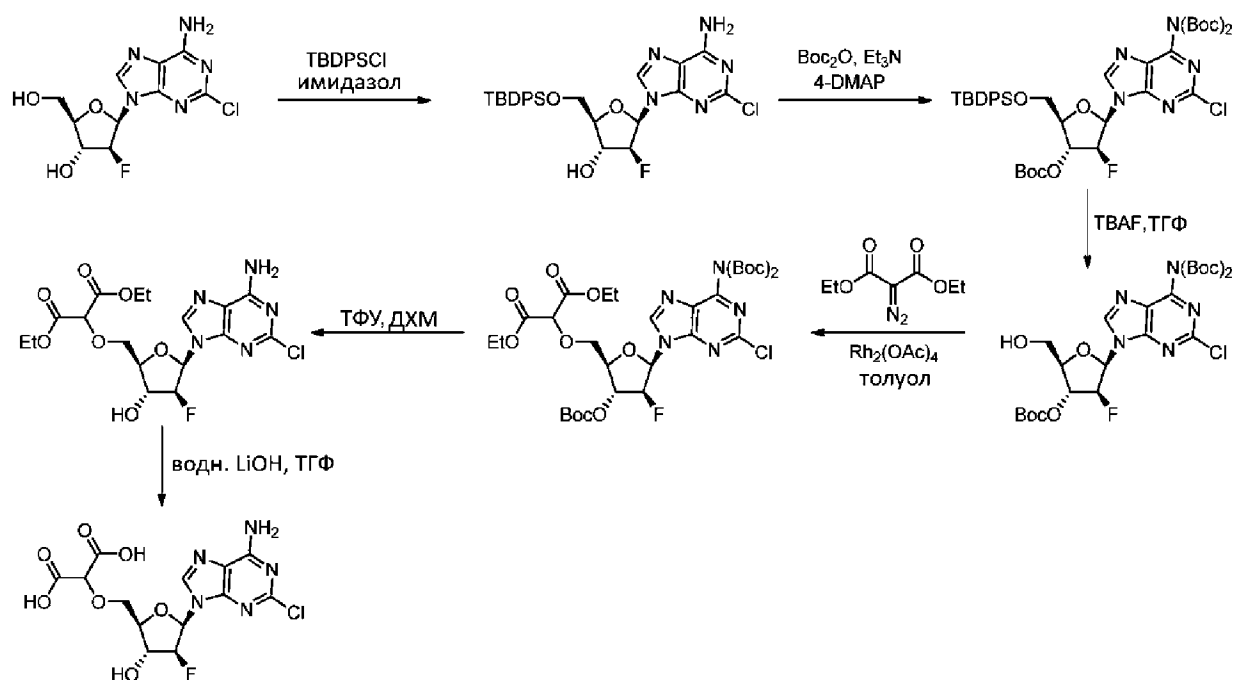
Преобразование первичной спиртовой группы в соединении формулы 43 с помощью подходящего окислителя, такого как периодинан Десса-Мартина, реагент Сверна, реагент Моффета или PDC, дает соединение альдегида формулы 44. Соединение 44 подвергают взаимодействию с литием или реагентом Гриньяра формулы R^3Li или R^3MgX , где R^3 представляет собой алкил или аралкил и X представляет собой галоген, в условиях, хорошо известных в области техники, с получением соединения формулы 45. Соединение 45 затем преобразуют в соединение формулы (I), как показано на схеме 1 выше.

Приведенные выше номера соединений относятся исключительно к структурам классов в приведенном выше разделе общего синтеза, а не к соединениям, описанным в других частях заявки.

Синтетические примеры

Пример 1

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору 2-хлор-2'-арабино-фтор-2'-дезоксиаденозина (3,00 г, 9,9 ммоль) в ДМФ (10 мл) при температуре 0°C добавляли имидазол (1,68 г, 24,7 ммоль) и затем по каплям TBDPSCl (3,00 мл, 11,7 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 8 ч, затем гасили с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой далее промывали H₂O (2×100 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Смолу очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гексане) с получением (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ола (4,10 г).

Стадия 2:

К раствору (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ола (4,10 г, 7,56 ммоль) в ДМФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли Et₃N (3,48 мл, 25,0 ммоль), 4-DMAP (150 мг, 1,2 ммоль) и Boc₂O (5,20 г, 23,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем разбавляли EtOAc (200 мл) и H₂O (100 мл). Органический слой отделяли, промывали H₂O (2×100 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Смолу

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гексане) с получением *N6,N6*-бис-(*трет*-бутоксикарбонил)-5'-*O*-(*трет*-бутилдифенилсилил)-2'-арабино-фтор-2'-дезоксидеокси-3'-*O*-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-хлор-аденозина (5,58 г).

Стадия 3:

N6,N6-Бис-(*трет*-бутоксикарбонил)-5'-*O*-(*трет*-бутилдифенилсилил)-2'-арабино-фтор-2'-дезоксидеокси-3'-*O*-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-хлор-аденозин (5,58 г, 6,6 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) при температуре 0°C и затем по каплям добавляли раствор ТВАФ (10 мл, 10 ммоль, 1М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 2,5 ч, затем упаривали досуха. Смолу очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гексане) с получением *N6,N6*-бис-(*трет*-бутоксикарбонил)-5'-*O*-(*трет*-бутилдифенилсилил)-2'-арабино-фтор-2'-дезоксидеокси-3'-*O*-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-хлор-аденозин-фтор-2'-дезоксидеокси-3'-*O*-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-хлор-аденозина (3,15 г).

Стадия 4:

К раствору *N6,N6*-бис-(*трет*-бутоксикарбонил)-2'-фтор-2'-дезоксидеокси-3'-*O*-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-хлор-аденозина (800 мг, 1,32 ммоль) в атмосфере аргона в толуоле (2 мл) добавляли диэтил-2-диазомалонат (321 мг, 1,72 ммоль) и Rh₂(OAc)₄ (59 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 95°C в течение 2 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры. Легколетучие органические продукты удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гексане) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в виде пены (770 мг).

Стадия 5:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-

ил) -3- ((*трет*-бутоксикарбонил) окси) -4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (300 мг, 0,394 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (3 мл). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением сырого диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната.

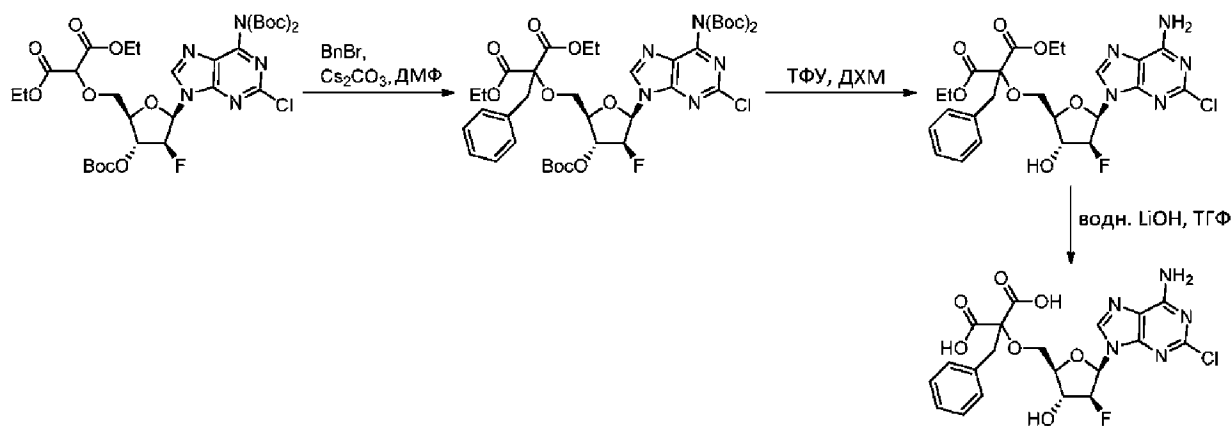
Стадия 6:

К раствору сырого диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (0,394 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H_2O (2 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат LiOH (200 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до температуры 0°C и подкисляли до pH ~6 1*н* раствором HCl (водн.) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц) δ 8,47 (д, $J=1,8$ Гц, 1*H*), 6,46 (дд, $J=4,4$, 13,1 Гц, 1*H*), 5,27 (т, $J=8,5$ Гц, 1*H*), 4,60-4,72 (м, 2*H*), 4,15 (кв, $J=4,6$ Гц, 1*H*), 3,86-4,03 (м, 2*H*); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=406$.

Пример 2

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амина)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (170 мг, 0,223 ммоль) в ДМФ (2 мл) при температуре 25°C добавляли Cs₂CO₃ (145 мг, 0,446 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли BnBr (53 мкл, 0,446 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, далее разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой затем промывали H₂O (2×40 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-16% EtOAc в гексане) с получением диэтил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амина)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната в виде пены.

Стадия 2:

К раствору диэтил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амина)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (200 мг, 0,235 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением диэтил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната.

Стадия 3:

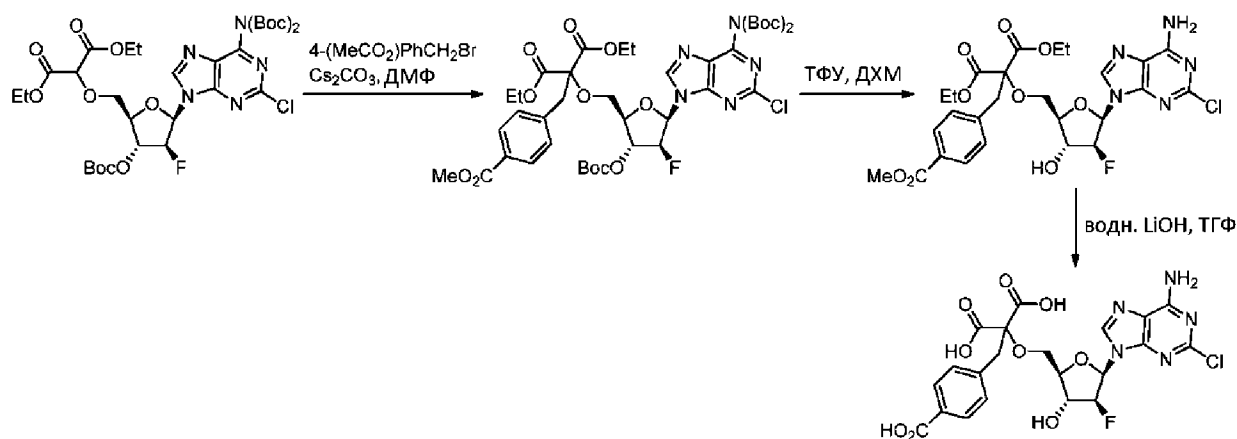
К раствору сырого 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната в ТГФ (2 мл) и H₂O (2 мл) при температуре 0°C добавляли моногидрат LiOH (150 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем охлаждали до температуры 0°C и подкисляли до pH ~6 1*n* раствором HCl (водн.) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с

получением 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц) δ 8,27 (ушир. с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,11 (ушир. с, 5H), 6,35 (дд, $J=4,3, 13,5$ Гц, 1H), 5,17-5,36 (м, 1H), 4,53-4,56 (м, 1H), 4,18-4,28 (м, 1H), 3,70-3,85 (м, 2H), 3,24 (с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=496$.

Пример 3

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты

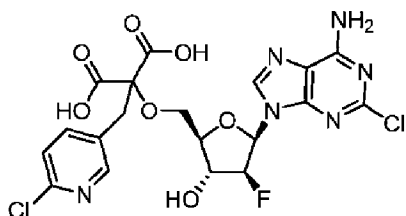


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-4-(бромметил)бензоат, получают 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)-малоновую кислоту в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,33 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,78-7,81 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,38-7,41 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,41-6,47 (дд, $J=4,5, 13,6$ Гц, 1H), 5,07-5,28 (дт, $J=4,1, 52$ Гц, 1H), 4,64-4,73 (дт, $J=4,2, 18,0$ Гц, 1H), 4,15-4,19 (кв, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,93-4,10 (м, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}-\text{H}]=538$.

Пример 4

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)малоновой кислоты

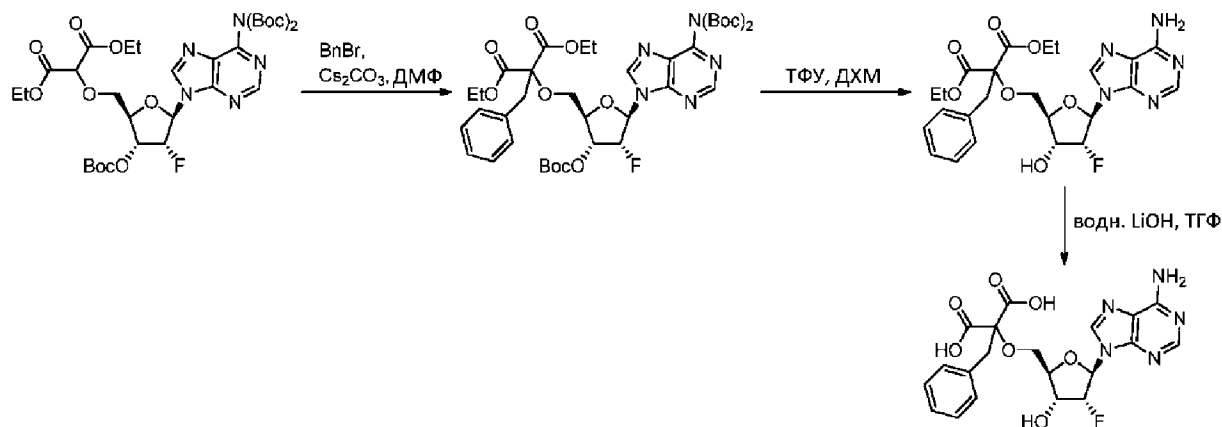


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 5-(бромметил)-2-хлорпирдин, получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,27 (с, 1H), 8,24 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=2,3$, 8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,43 (дд, $J=4,3$, 13,7 Гц, 1H), 5,15 (дт, $J=4,8$, 51,7 Гц, 1H), 4,60-4,70 (м, 1H), 4,15-4,18 (м, 1H), 3,97-4,09 (м, 2H), 3,35-3,42 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=531$.

Пример 7

Синтез 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновую кислоту получали исходя из диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в соответствии со способом по примеру 2. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=462$.

Примеры 8a, 8b, 8c и 8d

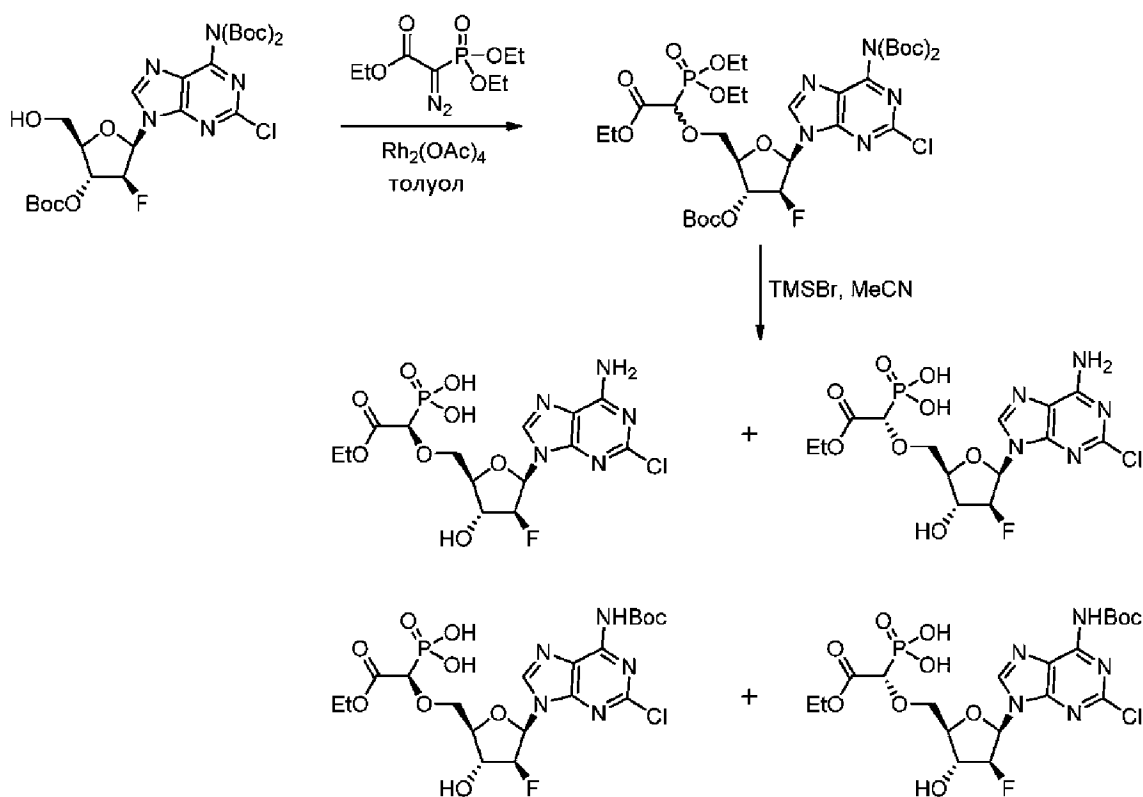
Синтез ((R)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-

ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-этокси-2-оксоэтил) фосфоновой кислоты,

((S)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-этокси-2-оксоэтил) фосфоновой кислоты,

((R)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-этокси-2-оксоэтил) фосфоновой кислоты и

((S)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-этокси-2-оксоэтил) фосфоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору N6,N6-бис-(трет-бутоксикарбонил)-2'-арабино-фтор-2'-дезоксид-3'-O-(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-аденозина (512 мг, 0,85 ммоль) в толуоле (5 мл) в атмосфере аргона добавляли этил-2-диазо-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (37 мг, 1,10 ммоль) и Rh₂(OAc)₄ (37 мг, 0,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 95°C в течение 3 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры. Легколетучие органические продукты удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-100% EtOAc в гексане) с получением этил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (557 мг) в виде смеси диастереомеров.

Стадия 2:

К раствору этил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (345 мг, 0,42 ммоль) в MeCN (6 мл) при температуре -20°C добавляли по каплям TMSBr (441 мл, 3,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре от -20 до 0°C в течение 26 ч, затем гасили с помощью H₂O (4 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 20 ч, затем гасили с помощью NH₄OH (6 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений в виде твердых веществ белого цвета.

((*R*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-Амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-этокси-2-оксоэтил)фосфоновая кислота (диастереомер 1):

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,54 (ушир. с, 1H), 6,42 (дд, *J*=4,1, 10,1 Гц, 1H), 5,09-5,31 (м, 1H), 4,55-4,74 (м, 1H), 4,37-4,53 (м, 1H), 4,27 (кв, *J*=7,1 Гц, 2H), 4,10-4,20 (м, 1H), 3,84-4,01 (м, 2H), 1,28 (т, *J*=6,9 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H]=470.

((*S*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-Амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-этокси-2-оксоэтил)фосфоновая кислота (диастереомер 2):

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,52 (ушир. с, 1H), 6,42 (дд, *J*=4,6, 12,9 Гц, 1H), 5,21 (дт, *J*=4,6, 52,3 Гц, 1H), 4,72 (дт, *J*=4,9, 13,1 Гц, 1H), 4,45 (д, *J*=18,4 Гц, 1H), 4,27 (кв, *J*=7,1 Гц, 2H), 4,10-4,20 (м, 1H), 3,85-4,01 (м, 2H), 1,29 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H]=470.

((*R*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-((*трет*-Бутоксикарбонил) амино)-

2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-этокси-2-оксоэтил) фосфовая кислота (NHВос диастереомер 1):

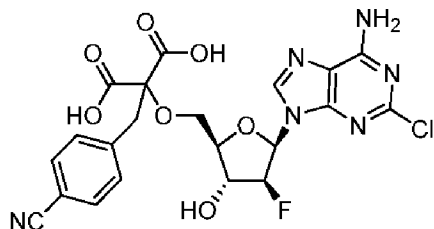
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,93 (ушир. с, 1H), 8,46 (ушир. с, 1H), 6,56 (м, 1H), 5,07-5,32 (м, 1H), 4,65-4,74 (м, 1H), 4,40 (д, $J=23$ Гц, 1H), 4,27 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,11-4,20 (м, 1H), 3,85-4,05 (м, 2H), 1,59 (ушир. с, 9H), 1,26-1,35 (м, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=571$.

((*S*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-этокси-2-оксоэтил) фосфовая кислота (NHВос диастереомер 1):

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,95 (ушир. с, 1H), 8,46 (ушир. с, 1H), 6,53 (м, 1H), 5,15-5,39 (м, 1H), 4,65-4,74 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,17-4,42 (м, 2H), 4,11-4,17 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 2H), 1,59 (ушир. с, 9H), 1,26-1,35 (м, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=571$.

Пример 10

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-цианобензил)малоновой кислоты

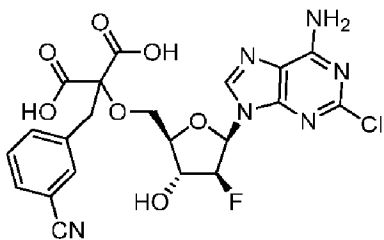


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бромметил)-бензонитрил, получали указанное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,27 (с, 1H), 7,48 (с, 4H), 6,43-6,46 (м, 1H), 5,09-5,26 (м, 1H), 4,63-4,69 (м, 1H), 3,97-4,17 (м, 3H), 3,42-3,49 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=521$.

Пример 11

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-цианобензил)малоновой кислоты

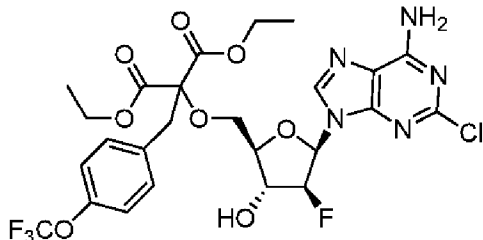


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(бромметил)бензонитрил, получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,27 (с, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,57-7,60 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,46-7,49 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,30-7,35 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,43-6,49 (дд, $J=4, 13$ Гц, 1H), 5,08-5,28 (дт, $J=4, 50$ Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, $J=4, 17$ Гц, 1H), 4,17-4,21 (кв, $J=4$ Гц, 1H), 4,00-4,12 (м, 2H), 3,40-3,52 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=521$.

Пример 12

Синтез диэтил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметокси)бензил)малоната



Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол, выделяли указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 8,13 (ушир. с, 1H), 7,25-7,28 (д, $J=9$ Гц, 2H), 7,09-7,12 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,43-6,50 (дд, $J=4, 16$ Гц, 1H), 6,10 (ушир. с, NH_2), 5,05-5,24 (дт, $J=3, 52$ Гц, 1H), 4,68-4,77 (дт, $J=5, 19$ Гц, 1H), 4,22-4,28 (м, 4H), 3,98-4,10 (м, 3H), 3,41 (ушир. с, 2H), 1,25-1,30 (дд, $J=1, 7$ Гц, 6H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=636$.

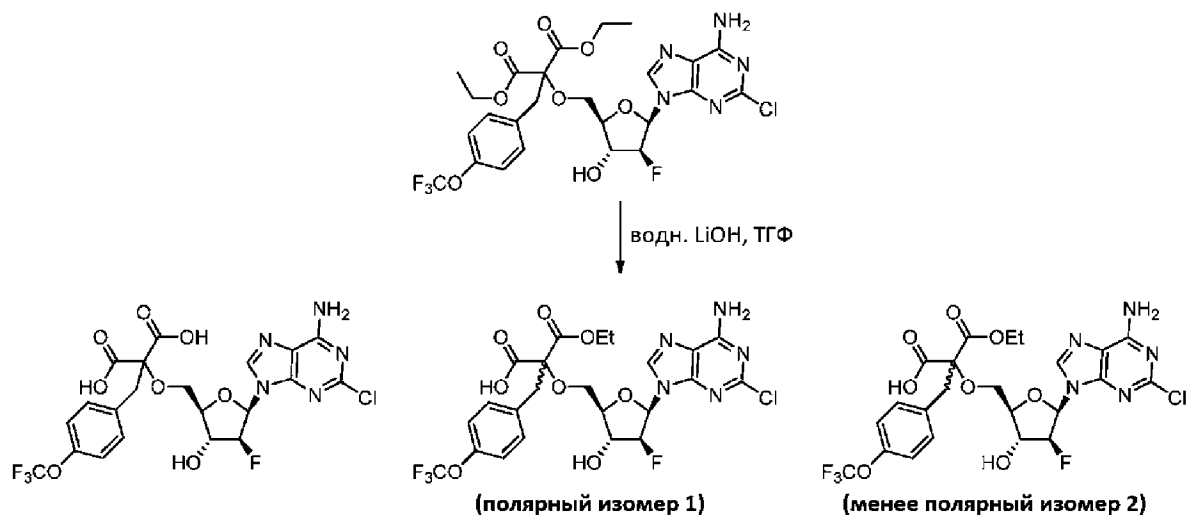
Пример 13

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-

(трифторметокси) бензил) малоновой кислоты,

(*R*)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-этокси-3-оксо-2-(4-(трифторметокси)-бензил) пропановой кислоты и

(*S*)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-этокси-3-оксо-2-(4-(трифторметокси)-бензил) пропановой кислоты



2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-Амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(трифторметокси) бензил) малоновую кислоту получали исходя из диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(трифторметокси) бензил) малоната посредством щелочного гидролиза с помощью водн. LiOH в ТГФ в соответствии со способом, описанным в примере 2, в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,38 (с, 1H), 7,37-7,34 (д, *J*=8 Гц, 2H), 7,07-7,09 (д, *J*=8 Гц, 2H), 6,39-6,46 (дд, *J*=4, 15 Гц, 1H), 5,05-5,25 (дт, *J*=4, 52 Гц, 1H), 4,63-4,80 (м, 1H), 4,15-4,20 (м, 1H), 3,91-3,99 (м, 2H), 3,37 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС [M+H]=580.

Пару диастереомеров моноэтилового сложного эфира: (*R*)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-этокси-3-оксо-2-(4-(трифторметокси) бензил) пропановую кислоту и (*S*)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-этокси-3-оксо-2-(4-

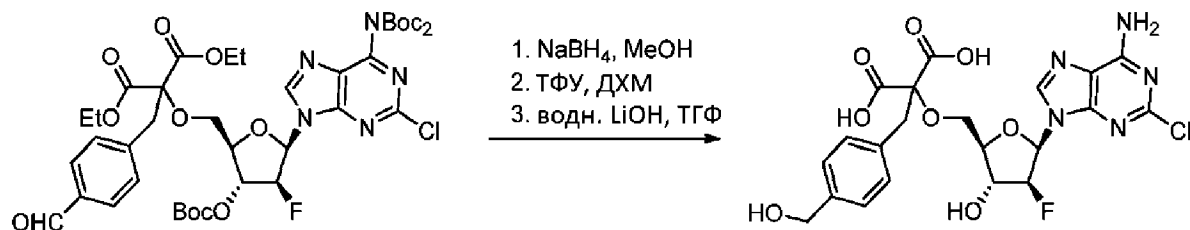
(трифторметокси) бензил) пропановую кислоту получали путем частичного гидролиза соединения по примеру 12. Указанные в заголовке соединения очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ и выделяли в виде твердых веществ белого цвета.

Полярный диастереомер 1: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,30 (с, 1H), 7,36-7,38 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,05-7,08 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, $J=4$, 14 Гц, 1H), 5,08-5,27 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,63-4,78 (м, 1H), 4,15-4,26 (м, 3H), 3,99-4,06 (м, 2H), 3,42-3,44 (м, 2H), 1,22-1,27 (т, $J=7$ Гц, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=608$.

Менее полярный диастереомер 2: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,37 (с, 1H), 7,35-7,38 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,05-7,08 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,42-6,48 (дд, $J=4$, 14 Гц, 1H), 5,10-5,30 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,64-4,71 (м, 1H), 4,15-4,25 (м, 3H), 4,02-4,04 (д, $J=4$ Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 1,22-1,25 (т, $J=7$ Гц, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=608$.

Пример 14

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(гидроксиметил)бензил)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-формилбензил)малоновой кислоты (200 мг, 0,23 ммоль), полученному из диэтил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната и 4-(бромметил)бензальдегида в соответствии со способом, описанным в примере 2, в EtOH при температуре 0°C добавляли NaBH_4 (11 мг, 0,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем гасили 1н раствором HCl (водн.). Органические легколетучие продукты удаляли при

пониженном давлении и водн. слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гексане) с получением соответствующего бензилового спирта.

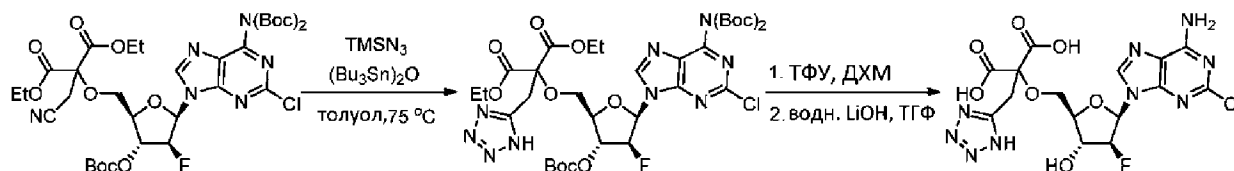
Стадии 2-3:

Бензиловый спирт с последней стадии преобразовывали в 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(гидроксиметил)бензил)малоновую кислоту в соответствии со способом, описанным в примере 2. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,29 (с, 1H), 7,26-7,29 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,14-7,29 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, $J=4$, 13 Гц, 1H), 5,08-5,28 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,63-4,72 (дт, $J=4$, 18 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,14-4,18 (кв, $J=4$ Гц, 1H), 3,96-4,08 (м, 2H), 3,33-3,42 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=526$.

Пример 16

Синтез 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-((1*H*-тетразол-5-ил)метил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(цианометил)малоната (103 мг, 0,129 ммоль), синтезированного по примеру 15, в толуоле (5 мл) по частям в течение 3 дней добавляли азидотриметилсилан (234 мкл, 1,8 ммоль), затем бис(трибутилолово)оксид (20 мкл, 0,0386 ммоль), реакционную смесь нагревали при температуре 75°C в течение трех дней, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4%

MeOH в ДХМ) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(1*H*-тетразол-5-илметил)малоната.

Стадия 2:

Диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(1*H*-тетразол-5-илметил)малонат преобразовывали в указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета, действуя как описано в примере 2 выше.

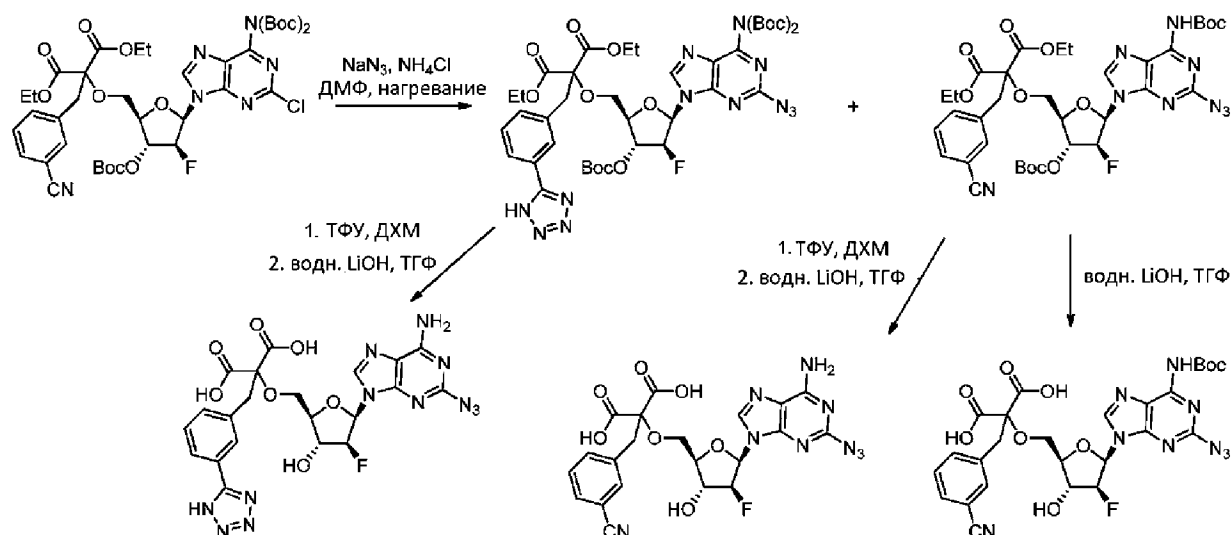
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,58 (с, 1H), 6,44-6,50 (дд, *J*=4, 14 Гц, 1H), 5,09-5,29 (дт, *J*=4, 52 Гц, 1H), 4,59-4,68 (дт, *J*=4, 17 Гц, 1H), 4,19-4,22 (кв, *J*=5 Гц, 1H), 4,10-4,12 (м, 2H), 3,83 (с, 2H); ЖХ/МС [М+Н]=488.

Пример 17

Синтез 2-(3-(1*H*-тетразол-5-ил)бензил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-азидо-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты,

2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-азидо-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малоновой кислоты и

2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-азидо-6-(трет-бутоксикарбонил)амино)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малоновой кислоты



Стадия 1:

Смесь диэтил-2-(((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-цианобензил) малоната (230 мг, 0,26 ммоль) (получен как описано в примере 2 выше путем взаимодействия диэтил-2-(((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната с 3-(бромметил) бензонитрилом), NaN₃ (26 мг, 0,39 ммоль) и NH₄Cl (18 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) нагревали при температуре 100°C в течение 5 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры. Сырую реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный слой затем экстрагировали (2×) EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением диэтил-2-(3-(1*H*-тетразол-5-ил) бензил)-2-(((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) -амино)-2-азидо-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната и диэтил-2-(((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -5-(2-азидо-6-((*трет*-бутоксикарбонил) амино)-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-цианобензил) малоната.

Стадия 2:

Диэтил-2-(3-(1H-тетразол-5-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-азидо-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат и диэтил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-азидо-6-(трет-бутоксикарбонил) амино)-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малонат далее преобразовывали в соответствующие указанные в заголовке соединения в соответствии со способом, описанным в примере 2.

2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-Амино-2-азидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малоновая кислота:

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,66 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56-7,59 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,46-7,48 (д, $J=7$ Гц, 1H), 7,33-7,35 (т, $J=7$ Гц, 1H), 6,52-6,57 (дд, $J=5$, 11 Гц, 1H), 5,17-5,38 (дт, $J=5$, 52 Гц, 1H), 4,64-4,75 (дт, $J=4$, 17 Гц, 1H), 4,21-4,25 (м, 1H), 3,97-4,16 (м, 2H), 3,41-3,54 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=528$.

2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-Азидо-6-(трет-бутоксикарбонил) амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малоновая кислота:

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,72 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56-7,59 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,46-7,49 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,31-7,36 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,57-6,62 (дд, $J=4$, 13 Гц, 1H), 5,16-5,36 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,63-4,87 (дт, $J=4$, 17 Гц, 1H), 4,22-4,25 (м, 1H), 4,00-4,14 (м, 2H), 3,41-3,53 (м, 2H), 1,60 (с, 9H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=628$.

2-(3-(1H-Тетразол-5-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-азидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота:

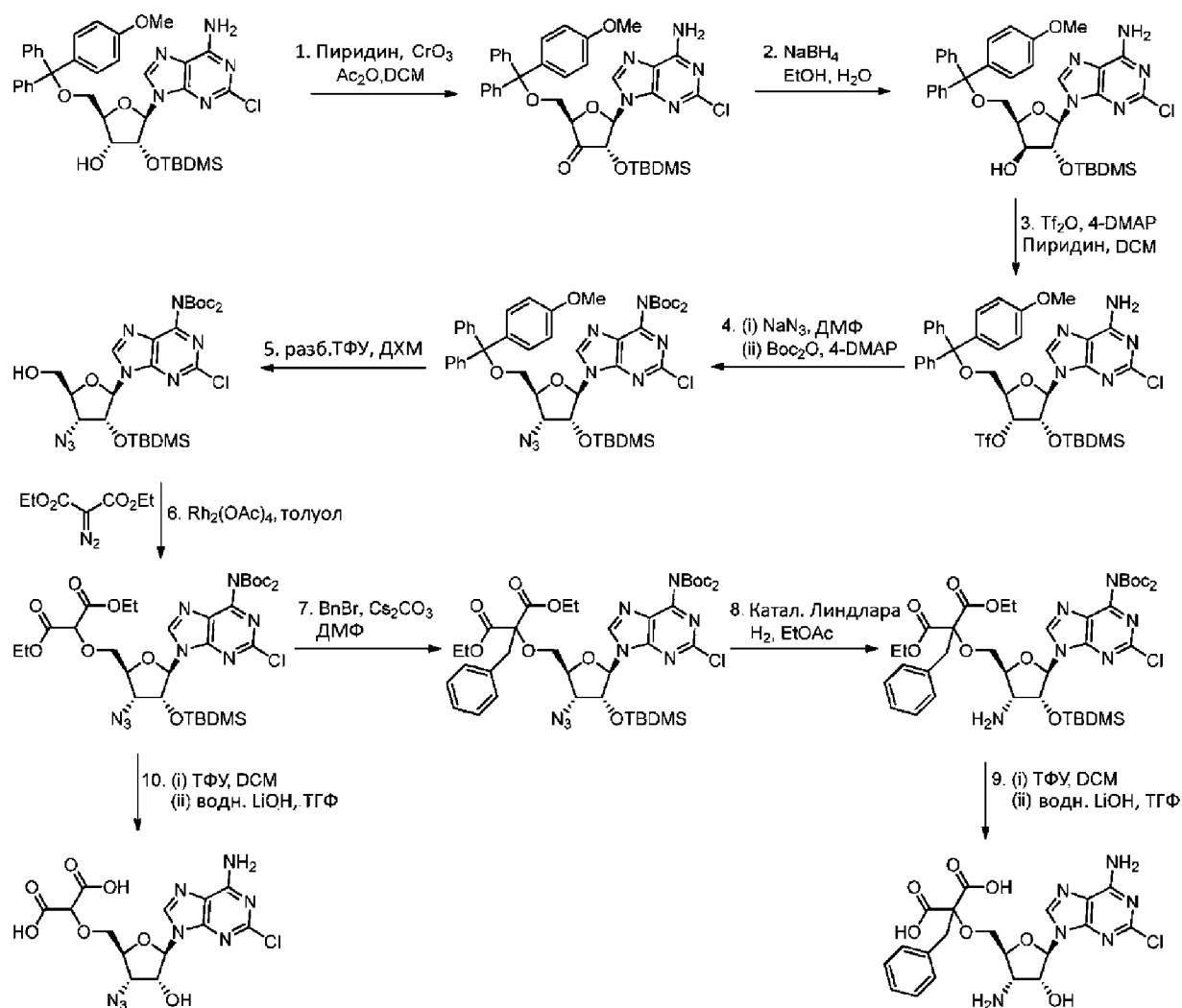
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,19 (ушир. с, 1H), 7,99 (ушир. с, 1H), 7,77-7,79 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,49-7,52 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,36-7,41 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,32-6,38 (дд, $J=5$, 13 Гц, 1H), 5,05-5,25 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,66-4,75 (дт, $J=4$, 18 Гц, 1H), 4,17-4,22 (м, 1H), 3,98-4,14 (м, 2H), 3,45-3,57 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=564$.

Пример 18

Синтез 2-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-азидо-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоновой кислоты;

и

2-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-амино-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

К перемешиваемой суспензии триоксида хрома (2,59 г, 25,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (60 мл) добавляли по каплям пиридин (4,19 мл, 51,8 ммоль) и затем сразу добавляли уксусный ангидрид (2,45 мл, 25,9 ммоль). Эту взвесь коричневого цвета оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут. К этой смеси добавляли раствор (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-

метоксифенил) дифенилметокси) метил) -тетрагидрофуран-3-ола (синтезированного из 2-хлораденозина в соответствии со способом, описанным в работе Koole, L. H. et al., *Acta Chemica Scandinavica*, 43, 665-669, 1989) (5,95 г, 8,64 ммоль) в CH_2Cl_2 (36 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем пропускали через короткий силикатный слой, используя EtOAc в качестве элюента. Фильтрат промывали EDTA (2×100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой отделяли и концентрировали. Смола очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((4-метоксифенил) дифенилметокси) метил) -дигидрофуран-3(2*H*)-она (4,19 г, 71%-ный выход).

Стадия 2:

Раствор (2*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((4-метоксифенил) -дифенилметокси) метил) дигидрофуран-3(2*H*)-она (4,19 г, 6,11 ммоль) в смеси EtOH (42 мл) и воды (2,1 мл) перемешивали в течение 20 минут при температуре -5°C, затем добавляли боргидрид натрия (324 мг, 8,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, затем осторожно гасили 1*N* водн. HCl до достижения pH равного 5. Реакционную смесь разделяли с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (3×50 мл), насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((4-метокси-фенил) дифенилметокси) метил) тетрагидрофуран-3-ола (2,19 г, 52%-ный выход).

Стадия 3:

К раствору (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((4-метокси-фенил) дифенилметокси) метил) -тетрагидрофуран-3-ола (2,19 г, 3,18 ммоль) в CH_2Cl_2 (33 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляли пиридин (2,3 мл, 28,6 ммоль) и 4-диметиламинопиридин

(1,13 г, 9,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли TiF_2O (0,803 мл, 4,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 минут, затем ей давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (22 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)тетрагидрофуран-3-илтрифторметансульфоната (2,00 г, 76%-ный выход).

Стадия 4:

К раствору (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)-тетрагидрофуран-3-илтрифторметансульфоната (1,65 г, 2,01 ммоль) в ДМФ (33 мл) при температуре 0°C осторожно добавляли азид натрия (1,31 г, 20,1 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов, затем ее разделяли с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2×22 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали. К сырому маслу в ТГФ (5 мл) добавляли Woc_2O (1,70 г, 7,64 ммоль) и 4-DMAP (24 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 13 ч, затем концентрировали и сырой остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 с получением *трет*-бутил(*трет*-бутоксикарбонил)(9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-азидо-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-((4-метоксифенил)дифенилметокси)-метил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил)карбамата (1,19 г, 65%-ный выход за 2 стадии).

Стадия 5:

К раствору *трет*-бутил(*трет*-бутоксикарбонил)(9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-азидо-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)-тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил)карбамата (1,19 г, 1,30 ммоль) в ДХМ (30 мл) в

атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (0,483 мл, 6,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч, затем концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ с получением *трет*-бутил (*трет*-бутоксикарбонил) (9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-азидо-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил) карбамата (548 мг, 69%-ный выход).

Стадия 6:

Смесь *трет*-бутил (*трет*-бутоксикарбонил) (9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-азидо-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил) карбамата (385 мг, 0,60 ммоль) и диэтил-2-диазомалоната (145 мг, 0,78 ммоль) помещали в 25 мл-овую круглодонную колбу и подвергали азеотропной отгонке с толуолом. Образовавшееся масло растворяли в толуоле (3,9 мл) и затем в атмосфере аргона добавляли димер ацетат родия(II) (27 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 75°C в течение 3 ч, затем концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ с получением диэтил-2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-азидо-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-тетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (234 мг, 48%-ный выход).

Стадия 7:

К раствору диэтил-2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-азидо-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-тетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (234 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (2,3 мл) при температуре 0°C добавляли высушенный в печи карбонат цезия (191 мг, 0,59 ммоль). Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли по каплям бензилбромид (70 мкл, 0,59 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч, затем ее распределяли между EtOAc (25 мл) и водой (22 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (22 мл), насыщенным соевым раствором, сушили

над сульфатом магния и концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 с получением диэтил-2-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-азидо-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (100 мг, 38%-ный выход).

Стадия 8:

Раствор диэтил-2-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-азидо-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (100 мг, 0,11 ммоль) в EtOAc (2,0 мл) три раза продували газом аргоном и затем добавляли катализатор Линдлара (15 мг, 15% по массе) под аргоновой «подушкой». Реакционную смесь затем продували (трижды) и перемешивали под давлением H_2 в 1 атмосферу в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ДХМ (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением диэтил-2-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-амино-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) -амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (92 мг, 94%-ный выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 9:

К раствору диэтил-2-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-амино-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) -амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (92 мг, 0,11 ммоль) в смеси ДХМ (2,3 мл) и воды (92 мкл) добавляли по каплям ТФУ (0,92 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, затем упаривали досуха и два раза подвергали азеотропной отгонке с ацетонитрилом. Образовавшееся масло обрабатывали ТГФ (1,5 мл) и при комнатной температуре добавляли 4*M* NaOH (106 мкл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч, затем концентрировали досуха. Сырой остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-амино-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-

бензилмалоновой кислоты.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,35 (с, 1H), 7,10-7,77 (м, 5H), 6,45-6,52 (дд, $J=4$, 10 Гц, 1H), 5,18-5,39 (дт, $J=4,5$, 52 Гц, 1H), 4,65-4,73 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,95-4,18 (м, 2H), 3,45-3,59 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=493$.

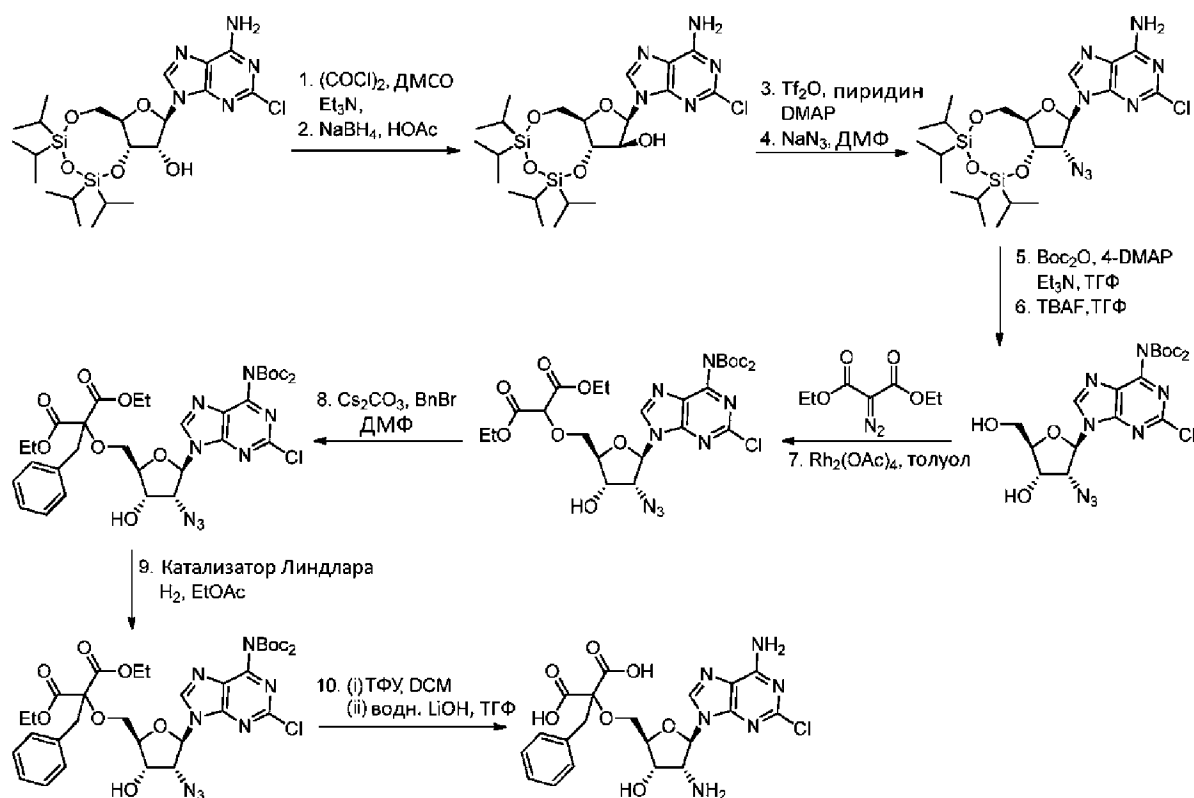
Стадия 10:

2-(((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-азидо-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновую кислоту получали исходя из диэтил-2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-азидо-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в аналогичных условиях удаления защиты, описанных на стадии 9.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,87 (ушир. с, 1H), 6,03 (д, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 5,17-5,21 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,61 (ушир. с, 1H), 4,50 (ушир. с, 1H), 4,20 (ушир. с, 1H), 3,81-3,91 (кв, $J=0$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=429$.

Пример 19

Синтез 2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

К охлаждаемому (-70°C) раствору оксалилхлорида (4,18 мл, 48,78 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям раствор сухого ДМСО (7,1 мл, 99,44 ммоль) в дихлорметане (18 мл). После перемешивания в течение 30 минут в течение 30 минут добавляли по каплям раствор (6*aR*,8*R*,9*R*,9*aS*)-8-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ола (10,21 г, 18,76 ммоль), синтезированного из 2-хлораденозина в соответствии со способом, описанным в работах Secrist, John A., III et al.; (*Journal of Medicinal Chemistry*, 31, 405-10, 1988); и Chen, Robert H. K. (патент США 5208327), в смеси дихлорметана и ТГФ (46 мл, 1:1/об.:об.) и затем через шприц добавляли триэтиламин (16 мл, 114,44 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем добавляли хлороформ (190 мл) и воду (650 мл), и pH смеси доводили до нейтрального с помощью 2*N* водн. раствора HCl. Органический слой отделяли и водную фазу затем экстрагировали хлороформом (2×190 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO_4) и фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат

концентрировали с получением (6*aR*,8*R*,9*aR*)-8-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилдигидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9(6*aH*)-она в виде твердого вещества (8,37 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2:

К суспензии NaBH₄ (2,51 г, 66,4 ммоль) в сухом ТГФ (130 мл) в атмосфере аргона при температуре 0°C добавляли по каплям ледяную уксусную кислоту (19,3 мл, 337 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч и затем через шприц добавляли раствор (6*aR*,8*R*,9*aR*)-8-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилдигидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9(6*aH*)-она (3 г, 5,53 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре 0°C. Органические легколетучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли с помощью EtOAc (115 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (115 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением (6*aR*,8*R*,9*R*,9*aS*)-8-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ола в виде пены (2,69 г).

Стадия 3:

К раствору (6*aR*,8*R*,9*R*,9*aS*)-8-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ола (2,297 г, 4,22 ммоль) в безводном дихлорметане (90 мл) в атмосфере аргона добавляли пиридин (3,1 мл, 38 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1,5 г, 12,24 ммоль). Смесь охлаждали до температуры 0°C и перемешивали в течение 15 минут и затем добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,1 мл, 6,33 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили холодной водой (90 мл). Органическую фазу отделяли и затем водную фазу экстрагировали ДХМ (2×80 мл).

Объединенную органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25-85% EtOAc в гексане) с получением (6*aR*,8*R*,9*S*,9*aR*)-8-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]-триоксадисилоцин-9-илтрифторметансульфоната в виде твердого вещества белого цвета (1,9 г).

Стадия 4:

К раствору (6*aR*,8*R*,9*S*,9*aR*)-8-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илтрифторметансульфоната (1,9 г, 2,8 ммоль) в безводном ДМФ (12 мл) в атмосфере аргона добавляли азид натрия (1,83 г, 28,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 часов, затем ее разделяли с помощью EtOAc (120 мл) и насыщенного солевого раствора (120 мл). Органическую фазу отделяли и затем водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением 9-((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aS*)-9-азидо-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-амин в виде твердого вещества (1,48 г).

Стадия 5:

К раствору 9-((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aS*)-9-азидо-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-амин (1,48 г, 2,59 ммоль) в безводном ТГФ (31 мл) в атмосфере аргона добавляли 4-диметиламинопиридин (153 мг, 1,25 ммоль) и затем ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,2 г, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем ее разделяли с помощью EtOAc (40 мл) и насыщенного солевого раствора (60 мл). Органическую фазу отделяли и затем водную фазу экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (15% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил(*трет*-бутоксикарбонил) (9-((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aS*)-9-азидо-

2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро [3,2-*f*] [1,3,5,2,4] триоксацилоцин-8-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил) ди-карбамата в виде вязкого масла (1,857 г).

Стадия 6:

К раствору *трет*-бутил (*трет*-бутоксикарбонил) (9-((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aS*)-9-азидо-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро [3,2-*f*] [1,3,5,2,4] триоксацилоцин-8-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил)ди-карбамата (1,85 г, 2,41 ммоль) в безводном ТГФ (13 мл) в атмосфере аргона при температуре 0°C добавляли по каплям раствор тетрабутиламмоний фторида (6,3 мл, 1,0М в ТГФ, 6,3 ммоль). Реакционную смесь в колбе перемешивали в течение ночи при температуре 6°C, затем ее разделяли с помощью EtOAc (50 мл) и насыщенного солевого раствора (50 мл). Органическую фазу отделяли и затем водную фазу экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (55% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил (*трет*-бутоксикарбонил) (9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-азидо-4-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил)карбамата в виде твердого вещества (1,117 г).

Стадия 7:

К раствору *трет*-бутил (*трет*-бутоксикарбонил) (9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-азидо-4-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил)карбамата (408 мг, 0,77 ммоль) и Rh₂(OAc)₄ (14 мг, 0,04 ммоль) в сухом толуоле (2 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли диэтил-2-дiazомалонат (173 мг, 0,93 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 75°C в течение 3 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь после этого разделяли с помощью EtOAc (20 мл) и насыщенного солевого раствора (20 мл). Органическую фазу отделяли и затем водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Смола очищали на пластинках для препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя 60% EtOAc в

гексане с получением диэтил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-азидо-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната в виде вязкого масла (167 мг).

Стадия 8:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-азидо-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (167 мг, 0,24 ммоль) в сухом ДМФ (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (119 мг, 0,37 ммоль) и затем бензилбромид (44 мг, 0,26 ммоль). В реакционную смесь в течение 1,5 ч добавляли дополнительное количество Cs₂CO₃ (60 мг) и BnBr (40 мг) и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь затем разделяли с помощью EtOAc (20 мл) и насыщенного солевого раствора (20 мл). Органическую фазу отделяли и затем водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Смолу очищали препаративной тонкослойной хроматографией (элюируя 40% EtOAc в гексане) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-азидо-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоната в виде вязкого масла.

Стадия 9:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-азидо-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоната (101 мг, 0,13 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляли катализатор Линдлара (25 мг) и затем перемешивали под давлением H₂ в 1 атмосферу в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой из целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением в виде продукта диэтил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-азидо-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоната (100 мг).

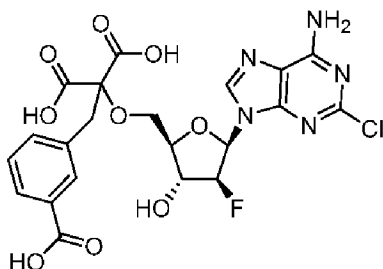
Стадия 10:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-азидо-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (100 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) и воде (0,75 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (65 мг, 1,56 ммоль). Вещество энергично перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре и затем перемешивали в течение 66 часов при температуре 6°C, затем охлаждали до температуры 0°C и добавляли 1*N* водн. раствор HCl (1,7 мл). Реакционную смесь концентрировали с получением порошка не совсем белого цвета (66 мг). Это вещество затем обрабатывали раствором трифторуксусной кислоты в дихлорметане (1,5 мл, 1:1/об.:об.) и перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток помещали в дихлорметан (5×5 мл) и каждый раз концентрировали. Сырой продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты (18 мг) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,29 (с, 1H), 7,26-7,16 (м, 5H), 6,36 (д, *J*=9 Гц, 1H), 4,6 (д, *J*=5 Гц, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,43 (ушир. с, 1H), 4,01 (дд, *J*=2, 11 Гц, 1H), 3,80 (дд, *J*=2, 10 Гц, 2H), 3,46 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС [M+H]=493.

Пример 21

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-(бензиламино)-1*H*-бензо[d]имидазол-1-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-карбоксибензил)малоновой кислоты

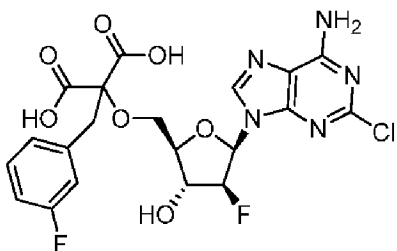


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-3-(бромметил)бензоат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,31 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,81-7,84 (д, $J=7$ Гц, 1H), 7,52-7,55 (д, $J=7$ Гц, 1H), 7,25-7,30 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,40-6,46 (дд, $J=4$, 13 Гц, 1H), 5,07-5,27 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,66-4,73 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,16-4,20 (м, 1H), 3,99-4,11 (м, 2H), 3,40-3,55 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=540$.

Пример 22

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-фторбензил)малоновой кислоты

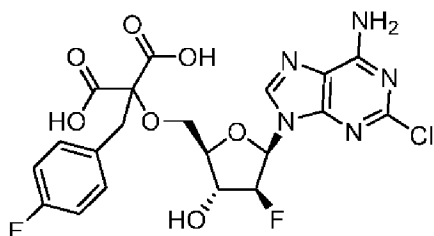


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-фторбензилбромид, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,33 (с, 1H), 7,03-7,18 (м, 3H), 6,81-6,82 (м, 1H), 6,41-6,47 (дд, $J=4$, 13 Гц, 1H), 5,09-5,29 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,65-4,74 (дт, $J=5$, 18 Гц, 1H), 4,15-4,19 (кв, $J=4$ Гц, 1H), 3,96-4,10 (м, 2H), 3,36-3,46 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=514$.

Пример 23

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-фторбензил)малоновой кислоты



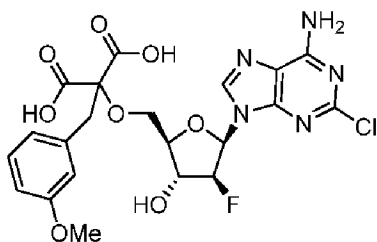
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-фторбензилбромид, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,33 (с, 1H), 7,26-7,30 (м, 2H), 6,81-6,87 (т, $J=9$ Гц, 2H), 6,41-6,47 (дд, $J=4$, 13 Гц, 1H), 5,09-

5,29 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,65-4,74 (дт, $J=5$, 18 Гц, 1H), 4,14-4,20 (м, 1H), 3,95-4,09 (м, 2H), 3,33-3,45 (м, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=514$.

Пример 24

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-метоксибензил)малоновой кислоты

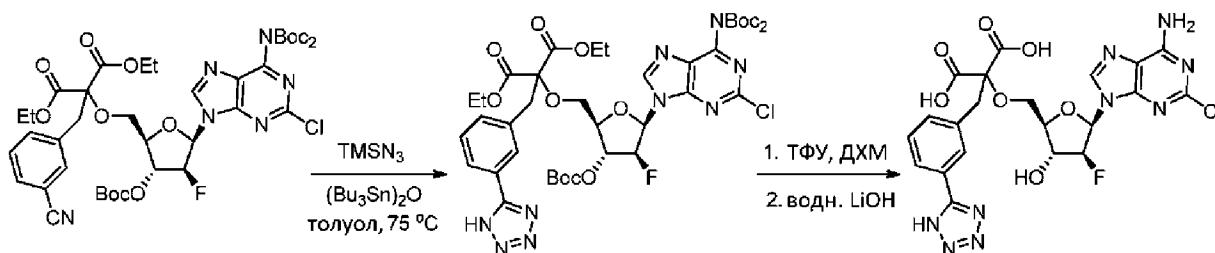


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-метоксибензилбромид, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,41 (с, 1H), 7,01-7,06 (т, $J=7$ Гц, 1H), 6,83-6,85 (м, 2H), 6,64-6,66 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,42-6,48 (дд, $J=4$, 11 Гц, 1H), 5,11-5,31 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,67-4,74 (дт, $J=5$, 18 Гц, 1H), 4,16-4,20 (м, 1H), 3,94-4,10 (м, 2H), 3,60 (д, $J=1$ Гц, 3H), 3,31-3,44 (м, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=526$.

Пример 25

Синтез 2-(3-(1*H*-тетразол-5-ил) бензил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-цианобензил)малоната, полученному из диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-

бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната с 3-(бромметил)бензонитрилом в соответствии со способом по примеру 2, (380 мг, 0,43 ммоль) в толуоле (8 мл) в течение 4 дней добавляли по частям азидотриметилсилан (350 мкл, 2,64 ммоль) и бис(трибутилолово)оксид (66 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при температуре 75°C в течение четырех дней, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH в ДХМ) с получением диэтил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-1-N-тетразол-5-илбензил)малоната.

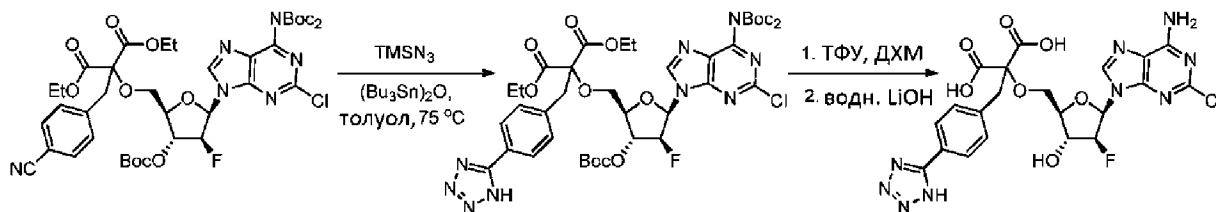
Стадия 2:

Диэтил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-1-N-тетразол-5-илбензил)малонат затем преобразовывали в указанное в заголовке соединение, как описано в примере 2 выше.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,26 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,77-7,79 (д, J=7 Гц, 1H), 7,47-7,50 (д, J=8 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7 Гц, 1H), 6,35-6,46 (м, 1H), 5,06-5,27 (м, 1H), 4,66-4,80 (м, 1H), 4,20-4,21 (м, 1H), 4,00-4,17 (м, 2H), 3,44-3,62 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=564.

Пример 26

Синтез 2-(4-(1H-тетразол-5-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



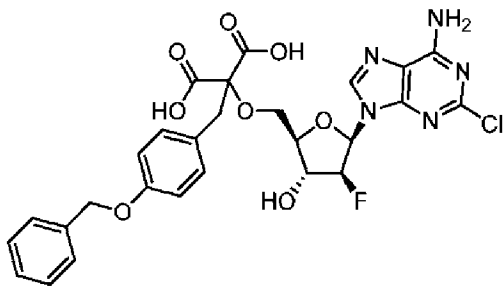
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 25 выше, путем замены 3-(бромметил)бензонитрила на 4-(бромметил)бензонитрил, указанное в заголовке соединение

получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,27 (с, 1H), 7,79-7,82 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,50-7,52 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,42-6,47 (дд, $J=4$, 13 Гц, 1H), 5,09-5,29 (дт, $J=4$, 53 Гц, 1H), 4,65-4,74 (дт, $J=4$, 17 Гц, 1H), 4,18-4,21 (м, 1H), 3,98-4,14 (м, 2H), 3,46-3,58 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=564$.

Пример 27

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(бензилокси)бензил)малоновой кислоты

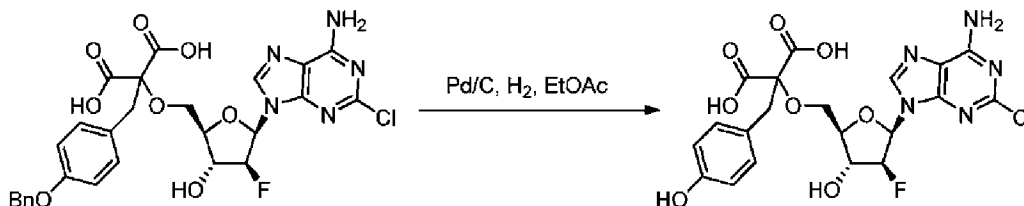


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 1-(бензилокси)-4-(хлорметил)бензол, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,33 (с, 1H), 7,27-7,35 (м, 5H), 7,17-7,20 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,72-6,75 (д, $J=9$ Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, $J=5$, 12 Гц, 1H), 5,10-5,29 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,66-4,75 (дт, $J=5$, 18 Гц, 1H), 4,15-4,17 (м, 1H), 3,93-4,08 (м, 2H), 3,30-3,41 (дд, $J=5$, 14 Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=602$.

Пример 28

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-гидроксибензил)малоновой кислоты



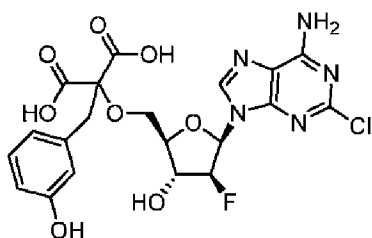
К раствору (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-

(бензилокси)бензил)малоновой кислоты (пример 27) (280 мг) в EtOAc (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10% мас.). Полученную смесь перемешивали под давлением H₂ в 1 атмосферу в течение 1,5 ч, затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,33-8,34 (д, J=2 Гц, 1H), 7,09-7,12 (д, J=9 Гц, 2H), 6,58-6,61 (д, J=8 Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, J=4, 14 Гц, 1H), 5,05-5,27 (дт, J=4, 52 Гц, 1H), 4,63-4,71 (дт, J=4, 33 Гц, 1H), 4,14-4,18 (кв, J=5 Гц, 1H), 3,96-4,00 (м, 2H), 3,46 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС [M+H]=512.

Пример 29

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-гидроксибензил)малоновой кислоты

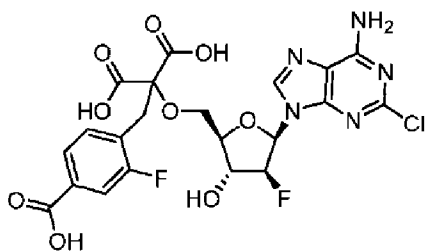


Действуя, как описано в примерах 2 и 28 выше, но заменяя бензилбромид на 1-(бензилокси)-3-(хлорметил)бензол, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,37 (с, 1H), 6,94-6,99 (т, J=8 Гц, 1H), 6,76-6,78 (м, 2H), 6,56-6,59 (д, J=8 Гц, 1H), 6,41-6,46 (дд, J=3, 12 Гц, 1H), 5,08-5,27 (дт, J=4, 52 Гц, 1H), 4,66-4,73 (м, 1H), 4,11-4,20 (м, 1H), 3,92-4,07 (м, 2H), 3,35 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=512.

Пример 30

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбокси-2-фторбензил)малоновой кислоты

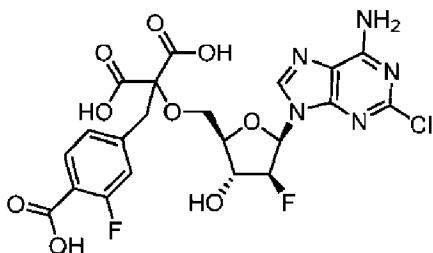


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-4-(бромметил)-3-фторбензоат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,25 (с, 1H), 7,51-7,60 (м, 3H), 6,38-6,44 (дд, $J=4$, 14 Гц, 1H), 5,05-5,25 (дт, $J=5$, 52 Гц, 1H), 4,62-4,70 (м, 1H), 4,12-4,16 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 2H), 3,54 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=558$.

Пример 31

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбокси-3-фторбензил)малоновой кислоты

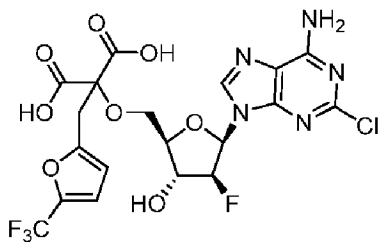


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-4-(бромметил)-2-фторбензоат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,32 (ушир. с, 1H), 7,69-7,74 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H), 6,41-6,47 (дд, $J=5$, 14 Гц, 1H), 5,06-5,28 (дт, $J=5$, 52 Гц, 1H), 4,65-4,73 (м, 1H), 4,14-4,19 (м, 1H), 3,92-4,04 (м, 2H), 3,44 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=558$.

Пример 32

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метил)малоновой кислоты

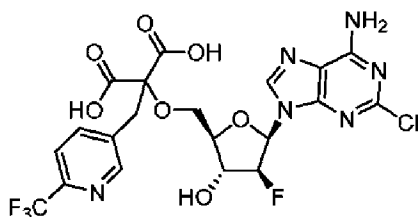


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,38 (с, 1H), 6,78-6,79 (м, 4H), 6,39-6,45 (м, 2H), 5,06-5,26 (дт, $J=4$, 53 Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, $J=4$, 17 Гц, 1H), 4,13-4,16 (м, 1H), 3,97-4,00 (м, 2H), 3,58 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=554$.

Пример 33

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)малоновой кислоты

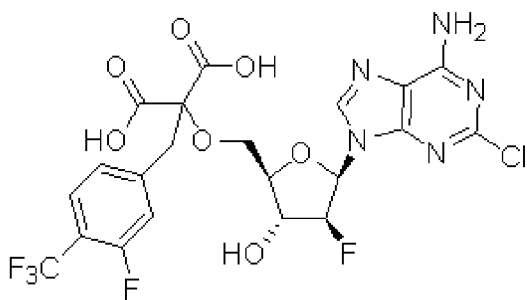


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 5-(бромметил)-2-(трифторметил)пиридин, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,60 (ушир. с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,89 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,51-6,59 (дд, $J=2$, 22 Гц, 1H), 5,08-5,27 (дт, $J=4$, 53 Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,96-4,17 (м, 2H), 3,45-3,59 (кв, $J=15$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=565$.

Пример 34

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)малоновой кислоты

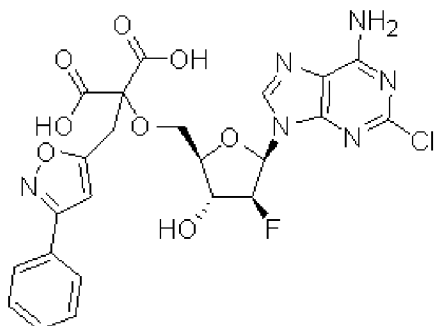


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бромметил)-2-фтор-1-(трифторметил)бензол, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,76 (с, 1H), 7,27-7,49 (м, 3H), 6,51-6,56 (дд, $J=4$, 10 Гц, 1H), 5,18-5,39 (дт, $J=5$, 52 Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,96-4,17 (м, 2H), 3,45-3,59 (кв, $J=15$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=582$.

Пример 35

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((3-фенилизоксазол-5-ил)метил)малоновой кислоты



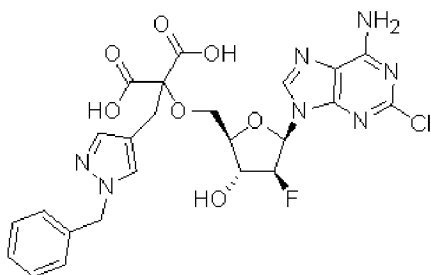
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 5-(бромметил)-3-фенилизоксазоле, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,96 (с, 1H), 7,40-7,80 (м, 5H), 6,51-6,56 (дд, $J=4$, 10 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,18-5,39 (дт, $J=5$, 52 Гц, 1H), 4,60-4,69 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,98-4,19 (м, 2H), 3,45-3,59 (кв, $J=15$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=563$.

Пример 36

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-

4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-((1-бензил-1*H*-пиразол-4-ил) метил) малоновой кислоты

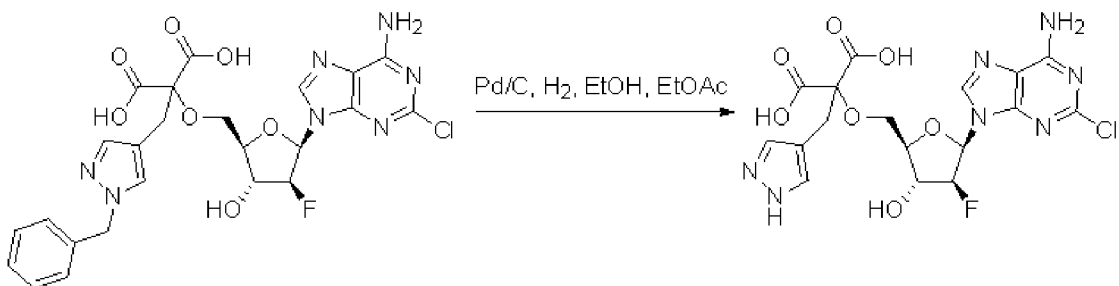


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 1-бензил-4-(бромметил)-1*H*-пиразол, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,45 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,414 (с, 1H), 7,17-7,23 (м, 3H), 7,00-7,03 (м, 2H), 6,39-6,45 (дд, $J=4, 12$ Гц, 1H), 5,10-5,31 (м, 3H), 4,65-4,75 (дт, $J=5, 18$ Гц, 1H), 4,14-4,17 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 3,93-4,02 (м, 2H), 3,30-3,36 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=576$.

Пример 37

Синтез 2-((1*H*-пиразол-4-ил) метил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоновой кислоты



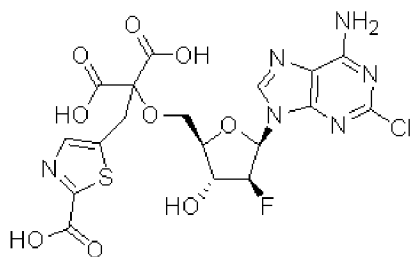
2-((1*H*-Пиразол-4-ил) метил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоновую кислоту получали по примеру 36 (200 мг) посредством дебензилирования с помощью Pd/C (50 мг, 10 мас%) в смеси EtOH (0,5 мл) и EtOAc (5 мл) под давлением H_2 в 1 атмосферу. Спустя 1 ч катализатор отфильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,46 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 6,44-

6,49 (дд, $J=5$, 12 Гц, 1H), 5,12-5,31 (дт, $J=4$, 53 Гц, 1H), 4,68-4,74 (дт, $J=5$, 13 Гц, 1H), 4,17-4,22 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 3,96-4,03 (м, 2H), 3,36 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=486$.

Пример 38

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-карбокситиазол-5-ил)метил)малоновой кислоты

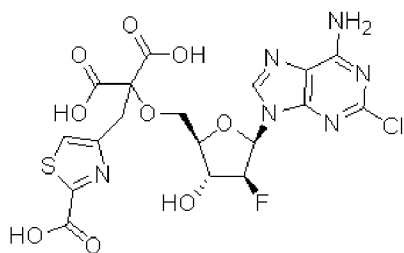


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-4-(бромметил)тиазол-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,38 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,37-7,59 (д, $J=4$ Гц, 1H), 6,41-6,48 (м, 1H), 5,05-5,25 (дт, $J=3$, 52 Гц, 1H), 4,65-4,74 (м, 1H), 4,22-4,24 (м, 1H), 3,98 (ушир. с, 2H), 3,66 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=548$.

Пример 39

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-карбокситиазол-4-ил)метил)малоновой кислоты



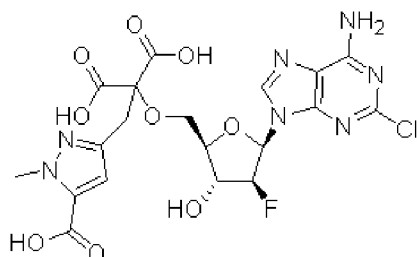
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-5-(бромметил)тиазол-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,48 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 6,41-6,44 (дд, $J=5$, 8 Гц, 1H), 5,14-5,33 (дт, $J=4$, 52 Гц,

1H), 4,73-4,79 (м, 1H), 4,01-4,04 (м, 1H), 3,70-3,79 (м, 2H), 3,73 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС [M+H]=547.

Пример 40

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((5-карбокси-1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил)малоновой кислоты

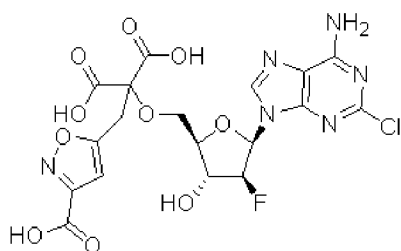


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на этил-5-(бромметил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,90 (ушир. с, 1H), 6,51-6,56 (дд, *J*=4, 10 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,19-5,40 (дт, *J*=4,7, 52 Гц, 1H), 4,61-4,70 (дт, *J*=5, 17 Гц, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,96-4,17 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,45-3,59 (кв, *J*=15 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H]=543.

Пример 41

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((3-карбоксиизоксазол-5-ил)метил)малоновой кислоты



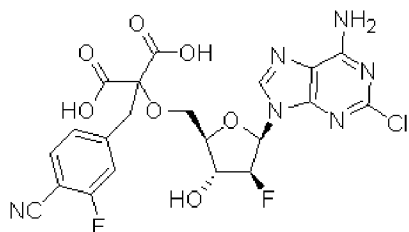
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на этил-5-(бромметил)изоксазол-3-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,98 (ушир. с, 1H), 6,51-6,56 (дд, *J*=4, 10 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,18-5,39 (дт, *J*=5, 52 Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, *J*=5, 17 Гц, 1H), 4,21-4,25 (м, 1H), 3,97-4,17 (м,

2H), 3,43-3,56 (кв, $J=15$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=531$.

Пример 42

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-циано-3-фторбензил)малоновой кислоты

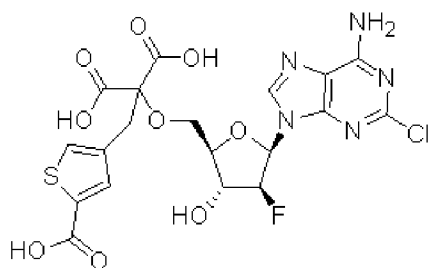


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бромметил)-2-фторбензонитрил, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,35 (ушир. с, 1H), 7,04-7,57 (м, 3H), 6,48-6,54 (дд, $J=4$, 10 Гц, 1H), 5,18-5,39 (дт, $J=5$, 52 Гц, 1H), 4,65-4,75 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,94-4,18 (м, 2H), 3,45-3,60 (м, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=539$.

Пример 43

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(5-карбокситиофен-3-ил)метил)малоновой кислоты

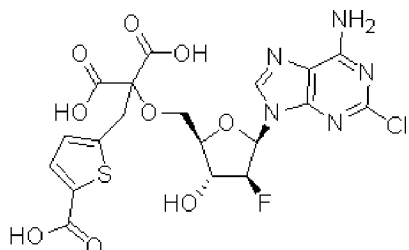


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на этил-4-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,40 (ушир. с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,44-6,49 (дд, $J=3$, 11 Гц, 1H), 5,03-5,30 (м, 1H), 4,65-4,75 (м, 1H), 4,15-4,23 (м, 1H), 3,96-4,10 (м, 2H), 3,39-3,53 (м, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=546$.

Пример 44

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-((5-карбокситиофен-2-ил) метил) малоновой кислоты

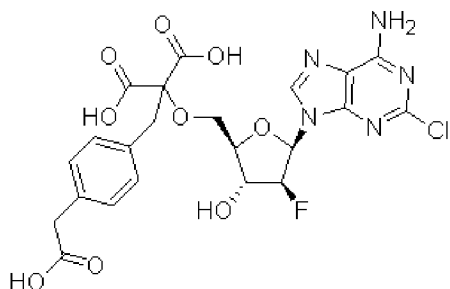


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на этил-5-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,36 (с, 1H), 7,52-7,53 (д, $J=4$ Гц, 1H), 6,99-7,00 (д, $J=4$ Гц, 1H), 6,41-6,47 (дд, $J=4$, 14 Гц, 1H), 5,07-5,26 (дт, $J=3$, 48 Гц, 1H), 4,68-4,76 (дт, $J=4$, 18 Гц, 1H), 4,18-4,21 (м, 1H), 4,01-4,11 (м, 2H), 3,66 (с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=546$.

Пример 45

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(карбоксиметил) бензил) малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на этил-2-(4-(бромметил)фенил)ацетат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,32 (ушир. с, 1H), 7,24-7,26 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,08-7,10 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, $J=4$, 13 Гц, 1H), 5,07-5,27 (дт, $J=4$, 53 Гц, 1H), 4,63-4,72 (дт, $J=4$, 18 Гц, 1H), 4,15-4,20 (м, 1H), 3,95-4,06 (м, 2H), 3,44-3,54 (м,

2H), 3,40 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС [M+H]=554.

Пример 46

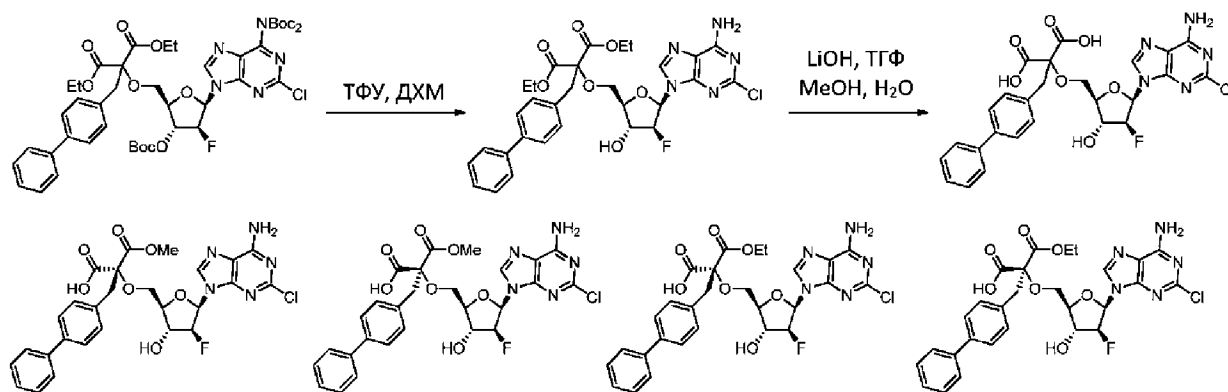
Синтез 2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты,

(R)-2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метокси-3-оксопропановой кислоты,

(S)-2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метокси-3-оксопропановой кислоты,

(R)-2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксопропановой кислоты и

(S)-2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксопропановой кислоты



Стадия 1:

Диэтил-2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-N-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (200 мг, 0,22 ммоль), полученный алкилированием N6,N6-бис-(трет-бутоксикарбонил)-2'-арабино-фтор-2'-дезоксидезокси-3'-O-(трет-бутоксикарбонил)-2-хлораденозина 4-фенилбензилбромидом в соответствии со способом, описанным в примере 2, растворяли в ДХМ (5 мл) и затем при комнатной температуре добавляли ТФУ (1,5 мл). Полученную смесь

перемешивали в течение 7 ч, затем концентрировали. Остаток опять помещали в ДХМ (3×5 мл) и концентрировали при пониженном давлении каждый раз для удаления избыточной ТФУ с получением диэтил-2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната.

Стадия 2:

К раствору диэтил-2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (0,22 ммоль) в смеси MeOH (2 мл), ТГФ (2 мл) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (90 мг, 2,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем легколетучие органические продукты удаляли при пониженном давлении. Остаток опять растворяли в H₂O (2 мл) и подкисляли 1*N* водн. раствором HCl до pH 5, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений в виде твердых веществ белого цвета.

2-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота:

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,34 (ушир. с, 1H), 7,27-7,46 (м, 9H), 6,41-6,46 (дд, *J*=5, 12 Гц, 1H), 5,09-5,30 (дт, *J*=4, 52 Гц, 1H), 4,68-4,77 (дт, *J*=4, 18 Гц, 1H), 4,15-4,19 (м, 1H), 3,97-4,12 (м, 2H), 3,43-3,52 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=572.

2-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метокси-3-оксопропановая кислота (метиловый диастереомер 1):

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,31 (ушир. с, 1H), 7,26-7,48 (м, 9H), 6,42-6,47 (дд, *J*=5, 12 Гц, 1H), 5,10-5,31 (дт, *J*=4, 52 Гц, 1H), 4,67-4,77 (дт, *J*=5, 18 Гц, 1H), 4,15-4,19 (м, 1H), 3,98-

4,10 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,40-3,52 (м, 2H); ЖХ/МС [М+Н]=586.

2-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метокси-3-оксопропановая кислота (метиловый диастереомер 2):

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,31 (ушир. с, 1H), 7,25-7,47 (м, 9H), 6,40-6,46 (дд, $J=4$, 12 Гц, 1H), 5,10-5,30 (дт, $J=4$, 53 Гц, 1H), 4,66-4,76 (дт, $J=5$, 18 Гц, 1H), 4,08-4,17 (м, 2H), 3,92-3,96 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,40-3,52 (м, 2H); ЖХ/МС [М+Н]=586.

2-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксопропановая кислота (этиловый диастереомер 1):

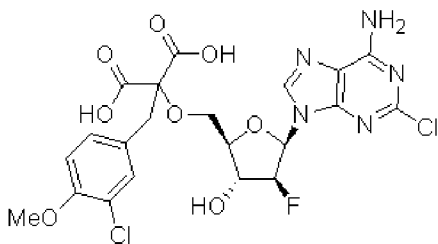
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,33 (ушир. с, 1H), 7,26-7,48 (м, 9H), 6,44-6,49 (дд, $J=5$, 8 Гц, 1H), 5,11-5,31 (дт, $J=4$, 53 Гц, 1H), 4,71-4,77 (м, 1H), 4,17-4,25 (м, 3H), 4,00-4,09 (м, 2H), 3,44 (ушир. с, 2H), 1,24-1,28 (т, $J=7$ Гц, 3H); ЖХ/МС [М+Н]=600.

2-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксопропановая кислота (этиловый диастереомер 2):

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,31 (ушир. с, 1H), 7,25-7,47 (м, 9H), 6,40-6,46 (дд, $J=5$, 12 Гц, 1H), 5,10-5,30 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,68-4,77 (дт, $J=5$, 18 Гц, 1H), 4,22-4,29 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 4,10-4,19 (м, 2H), 3,93-3,98 (м, 1H), 3,40-3,53 (м, 2H), 1,25-1,30 (т, $J=7$ Гц, 3H); ЖХ/МС [М+Н]=600.

Пример 47

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)малоновой кислоты

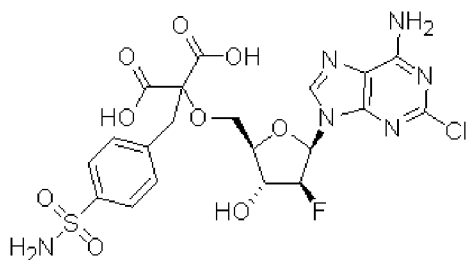


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бромметил)-2-хлор-1-метоксибензол, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,34 (ушир. с, 1H), 7,27-7,28 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,27-7,28 (дд, $J=2$, 8 Гц, 1H), 6,77-6,80 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,43-6,48 (дд, $J=4$, 11 Гц, 1H), 5,11-5,31 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,69-4,83 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,15-4,20 (м, 1H), 3,93-4,10 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,27-3,34 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=560$.

Пример 48

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-сульфамойлбензил)малоновой кислоты

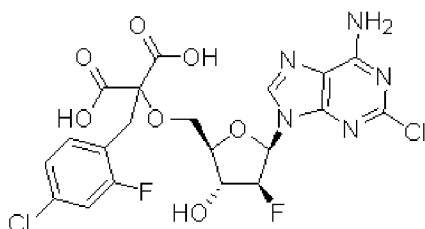


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бромметил)бензолсульфонамид, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,27 (с, 1H), 7,70-7,73 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,47-7,49 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, $J=4$, 14 Гц, 1H), 5,07-5,27 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,62-4,70 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,16-4,20 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 3,99-4,10 (м, 2H), 3,34-3,52 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=575$.

Пример 49

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-хлор-2-фторбензил)малоновой кислоты

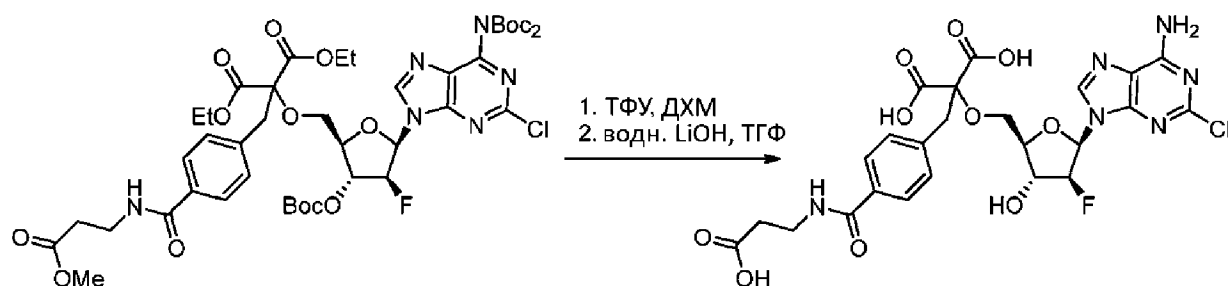


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-хлор-2-фторбензилбромид, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

$[M+H]=548$.

Пример 50

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-((2-карбоксиэтил) карбамоил)-бензил) малоновой кислоты



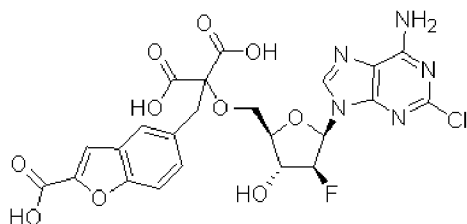
Диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-((3-метокси-3-оксопропил) карбамоил)-бензил) малонат получали, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-3-(4-(бромметил) бензамидо) пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,25 (с, 1H), 7,59-7,62 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,37-7,40 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,40-6,46 (дд, $J=5, 14$ Гц, 1H), 5,07-5,27 (дт, $J=4, 52$ Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, $J=4, 18$ Гц, 1H), 4,14-4,19 (м, 1H), 3,97-4,10 (м, 2H), 3,57-3,62 (т, $J=7$ Гц, 2H), 3,42-3,52 (м, 2H), 2,59-2,64 (т, $J=7$ Гц, 3H); ЖХ/МС $[M+H]=611$.

Пример 51

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-((2-

карбоксибензофуран-5-ил) метил) малоновой кислоты

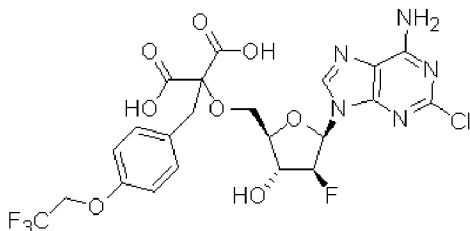


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-5-(бромметил)бензофуран-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,21 (с, 1H), 7,64-7,67 (д, $J=9$ Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,39-7,42 (дд, $J=1, 9$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,45-6,49 (дд, $J=7, 7$ Гц, 1H), 5,16-5,38 (дт, $J=6, 53$ Гц, 1H), 4,75-4,85 (м, 1H), 4,18-4,25 (м, 2H), 3,88-3,93 (дд, $J=3, 10$ Гц, 2H), 3,45-3,64 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=580$.

Пример 52

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксид)бензил)малоновой кислоты



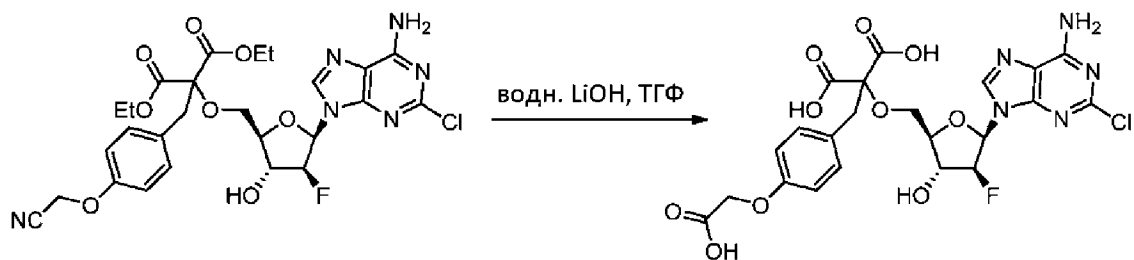
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 1-(бромметил)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)бензол, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,31 (с, 1H), 7,23-7,26 (д, $J=9$ Гц, 2H), 6,76-6,79 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, $J=4, 13$ Гц, 1H), 5,08-5,28 (дт, $J=4, 52$ Гц, 1H), 4,65-4,73 (дт, $J=4, 17$ Гц, 1H), 4,33-4,43 (м, 2H), 4,14-4,19 (м, 1H), 3,95-4,08 (м, 2H), 3,32-3,42 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=594$.

Пример 53

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-

(карбоксиметокси) бензил) малоновой кислоты



Стадия 1:

Диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(4-(цианометокси) бензил) малонат получали в соответствии со способом, описанным в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 2-(4-(бромметил) фенокси) ацетонитрил.

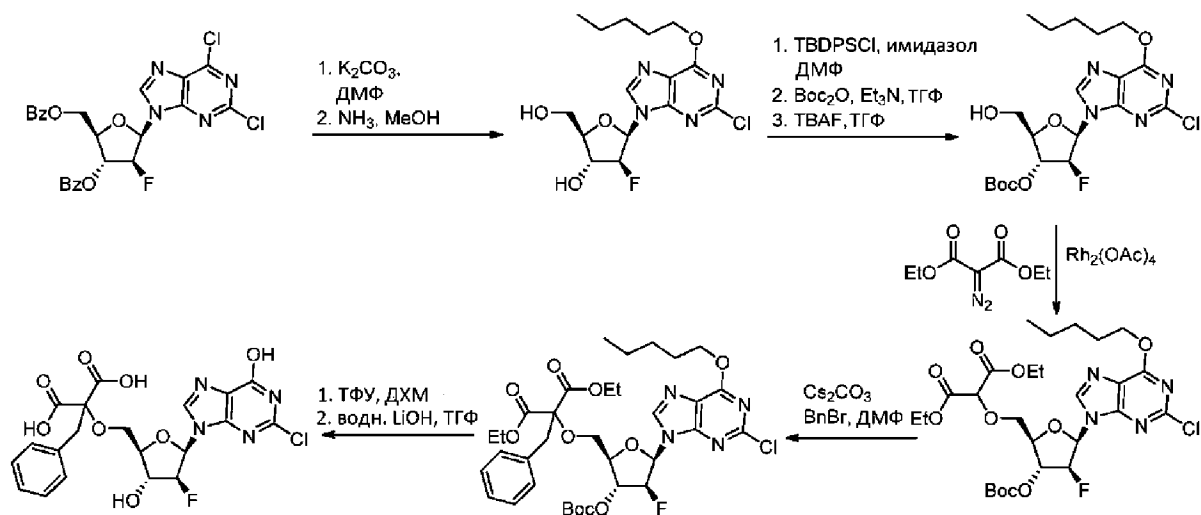
Стадия 2:

Диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(4-(цианометокси) бензил) малонат затем подвергали гидролизу до соответствующей кислоты обработкой водн. LiOH в ТГФ. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,31 (с, 1H), 7,20-7,23 (д, *J*=8 Гц, 2H), 6,71-6,74 (д, *J*=8 Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, *J*=4, 13 Гц, 1H), 5,07-5,27 (дт, *J*=4, 52 Гц, 1H), 4,65-4,73 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,13-4,18 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 2H), 3,35-3,42 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=570.

Пример 54

Синтез 2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-гидрокси-9*H*-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(бензоилокси)-5-(2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (2,00 г, 3,77 ммоль) в ДМФ добавляли K_2CO_3 (625 мг, 4,52 ммоль) и 1-пентанол (655 мкл, 6,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 2 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Этот сырой продукт растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до температуры 0°C. К этой смеси добавляли раствор NH_3 в MeOH (19 мл, 2,0М в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (0-5% MeOH в ДХМ) с получением ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-(пентилокси)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола.

Стадии 2-4:

((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-(пентилокси)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол затем преобразовывали в диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-5-(2-хлор-6-(пентилокси)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат в соответствии со способом, описанным в примере 1.

Стадия 5:

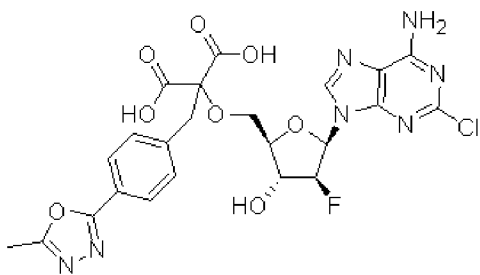
К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-((трет-

бутоксикарбонил)окси)-5-(2-хлор-6-(пентилокси)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (210 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (4 мл) при комнатной температуре добавляли ТФУ (2,0 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 8 ч, далее концентрировали при пониженном давлении. Остаток опять растворяли в ДХМ (2×5 мл) и вновь концентрировали. Сырой продукт растворяли в смеси ТГФ (3 мл) и воды (3 мл) и затем добавляли LiOH·H₂O (139 мг). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток опять растворяли в воде (2 мл) и подкисляли до pH 6 с помощью 1*N* водн. раствора HCl, затем концентрировали. Сырой остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,25 (с, 1H), 7,16-7,30 (м, 5H), 6,38-6,45 (дд, *J*=4, 15 Гц, 1H), 5,05-5,25 (дт, *J*=4, 52 Гц, 1H), 4,59-4,68 (дт, *J*=5, 17 Гц, 1H), 4,15-4,19 (кв, *J*=5 Гц, 1H), 3,96-4,05 (м, 2H), 3,40 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС [M+H]=497.

Пример 55

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)малоновой кислоты



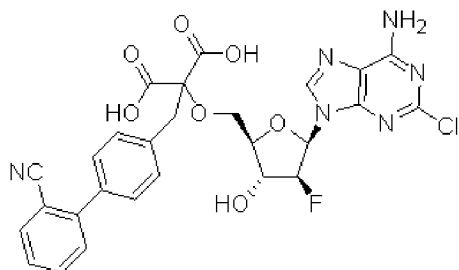
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 2-(4-(бромметил)фенил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,26 (с, 1H), 7,66-7,69 (д, *J*=8 Гц, 2H), 7,37-7,39 (д, *J*=8 Гц, 2H), 6,42-6,47 (дд, *J*=5, 9 Гц, 1H), 5,14-5,33 (дт, *J*=4, 53 Гц, 1H), 4,62-4,70 (дт, *J*=5, 19 Гц, 1H), 4,15-4,20 (м, 2H), 3,92-3,96 (м, 1H), 3,32-3,52 (кв, *J*=15

Гц, 2H), 2,61 (с, 3H); ЖХ/МС [M+H]=578.

Пример 56

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты

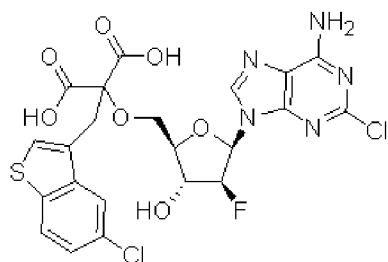


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,41 (д, *J*=1 Гц, 1H), 7,70-7,73 (дд, *J*=1, 8 Гц, 1H), 7,55-7,58 (дд, *J*=1, 8 Гц, 1H), 7,29-7,49 (м, 6H), 6,41-6,46 (дд, *J*=5, 11 Гц, 1H), 5,12-5,33 (дт, *J*=5, 53 Гц, 1H), 4,69-4,79 (дт, *J*=5, 18 Гц, 1H), 4,10-4,21 (м, 2H), 3,98-4,02 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=597.

Пример 57

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)метил)малоновой кислоты



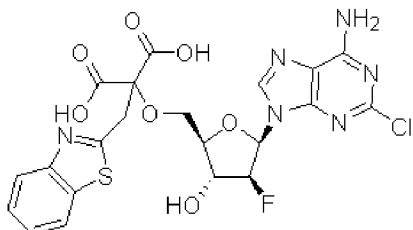
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(бромметил)-5-хлорбензо[*b*]тиофен, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,43 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H), 6,99-7,02 (д, *J*=8 Гц, 1H), 6,44-6,49 (дд, *J*=5, 10 Гц, 1H), 5,16-5,34 (м, 1H), 4,72-4,82 (дт, *J*=6, 18 Гц, 1H),

4,12-4,20 (м, 2H), 3,94-3,98 (м, 1H), 3,57-3,71 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=586.

Пример 58

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(бензо[d]тиазол-2-илметил)малоновой кислоты

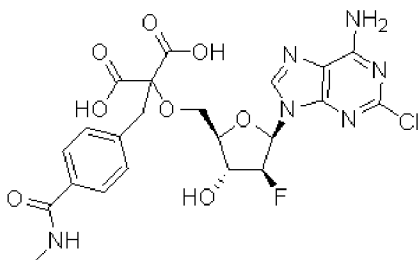


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 2-(бромметил)бензо[d]тиазол, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,35 (с, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,28-7,41 (м, 2H), 6,37-6,42 (дд, $J=4,5$, 13 Гц, 1H), 5,08-5,11 (дт, $J=4,52$ Гц, 1H), 4,72-4,81 (дт, $J=4,17$ Гц, 1H), 4,08-4,19 (м, 3H), 3,99 (с, 2H); ЖХ/МС [M+H]=553.

Пример 59

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(метилкарбамоил)бензил)малоновой кислоты



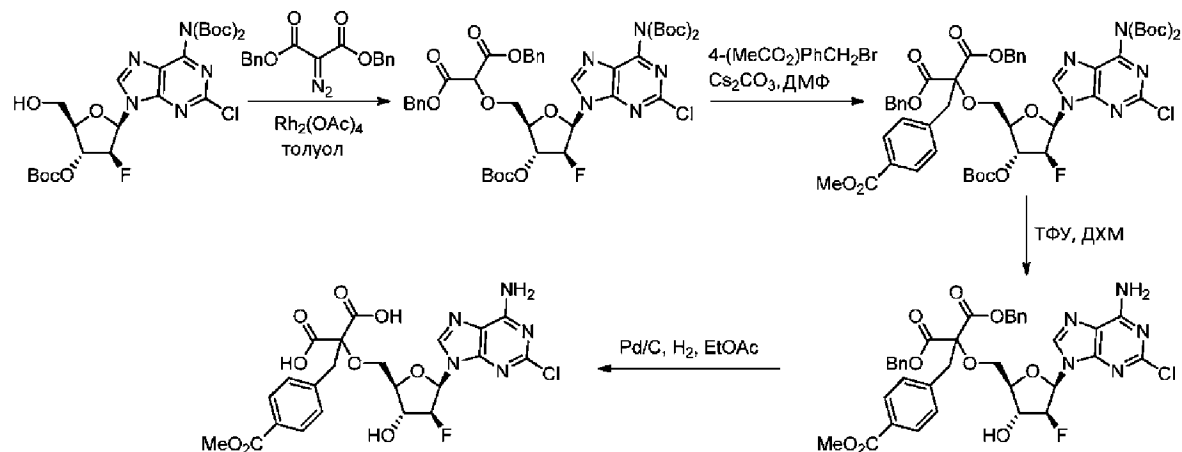
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бромметил)-N-метилбензамид, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,26 (с, 1H), 7,59-7,62 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,37-7,40 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, $J=4,13$ Гц, 1H), 5,07-5,27 (дт, $J=4,52$ Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, $J=5,18$ Гц,

1H), 4,17-4,18 (кв, $J=4$ Гц, 3H), 3,97-4,10 (м, 2H), 3,42-3,52 (м, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=553$.

Пример 60

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоновой кислоты



Стадия 1:

Дибензил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат получали действуя, как описано в примере 1 выше, используя дибензилдiazомалонат вместо диэтилдiazомалоната.

Стадия 2:

Действуя, как описано в примере 2 выше, но используя метил-4-(бромметил)бензоат вместо бензилбромиды и удаляя затем группы Вос обработкой ТФУ, получали дибензил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малонат.

Стадии 3-4:

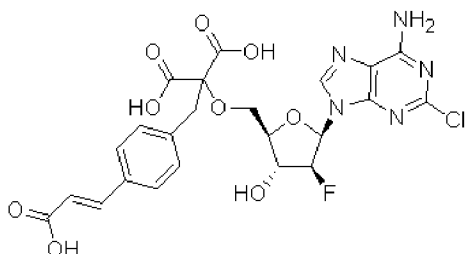
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета из дибензил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната в соответствии со способом, описанным в примере 28.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,27 (с, 1H), 7,69-7,71 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,36-7,38 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,42-6,47 (дд, $J=5, 11$ Гц, 1H), 5,11-5,31 (дт, $J=5, 53$ Гц, 1H), 4,68-4,77 (дт, $J=5, 18$ Гц,

1H), 3,94-4,18 (м, 3H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,42-3,52 (м, 2H);
ЖХ/МС [M+H]=554.

Пример 61

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(E)-2-карбоксивинил)бензил)малоновой кислоты

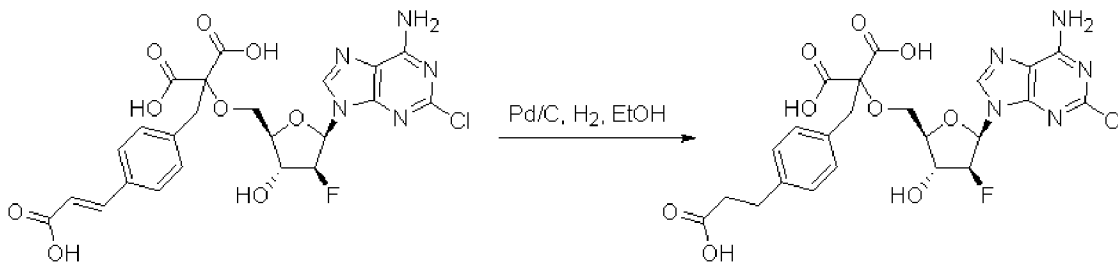


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на метил-3-(4-бромметил)циннамат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ/МС [M+H]=566.

Пример 62

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-карбоксиэтил)бензил)малоновой кислоты



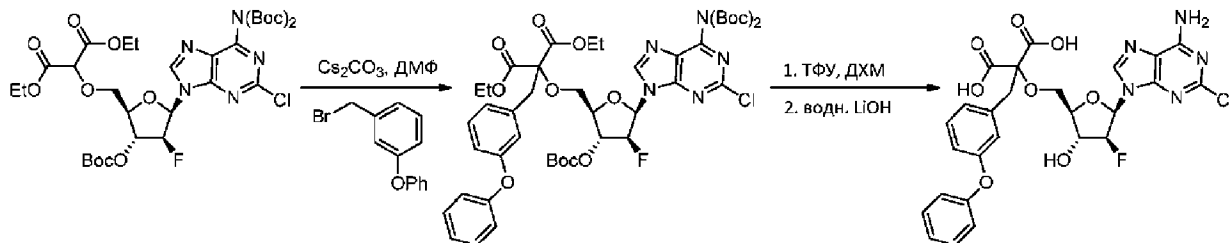
Указанное в заголовке соединение получали из 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(E)-2-карбоксивинил)бензил)малоновой кислоты (пример 58) путем восстановления олефиновой связи с помощью Pd/C в EtOH под давлением H₂ в 1 атмосферу. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,38 (с, 1H), 8,30 (ушир. с, 1H), 7,00-7,24 (м, 5H), 6,38-6,41 (дд, J=4, 10 Гц, 1H), 5,07-5,26 (дт, J=4, 7, 52 Гц, 1H), 3,98-4,16 (м, 4H), 3,98-4,20 (м, 2H),

3,32-3,36 (м, 4H), 2,52-2,85 (м, 5H); ЖХ/МС [M+H]=534,2.

Пример 63

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-феноксибензил)малоновой кислоты

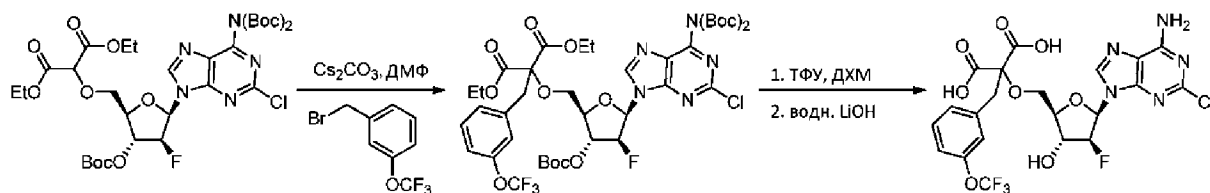


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(фенокси)бензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,38 (ушир. с, 1H), 7,02-7,22 (м, 6H), 6,70-6,81 (м, 3H), 6,37-6,41 (дд, $J=4,3$, 13 Гц, 1H), 5,07-5,25 (м, 1H), 4,62-4,67 (м, 1H), 3,93-4,18 (м, 3H), 3,24 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=589.

Пример 64

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-(трифторметокси)бензил)малоновой кислоты

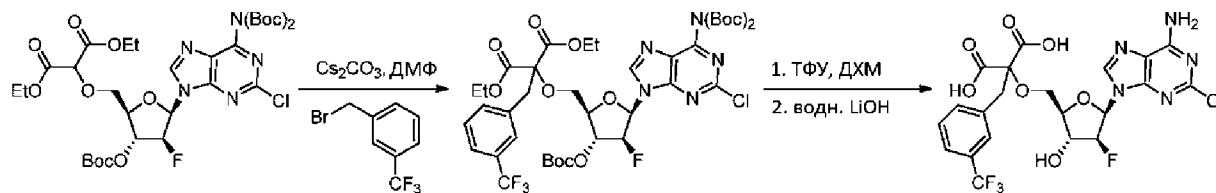


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-трифторметоксибензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,34 (ушир. с, 1H), 7,20-7,29 (м, 3H), 7,01-7,04 (д, 1H), 6,42-6,48 (дд, $J=4$, 13 Гц, 1H), 5,08-5,28 (дт, $J=4,7$, 52 Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,15-4,19 (м, 1H), 3,98-4,10 (м, 2H), 3,44-3,45 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=580,8.

Пример 65

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметил)бензил)малоновой кислоты

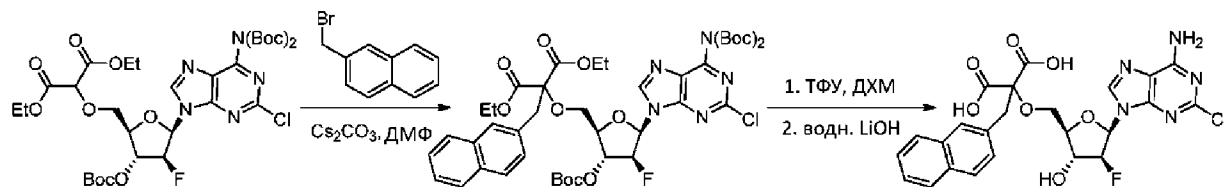


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-трифторметилбензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,96 (ушир. с, 1H), 7,37-7,59 (м, 4H), 6,51-6,56 (дд, $J=4, 10$ Гц, 1H), 5,18-5,39 (дт, $J=4, 7, 52$ Гц, 1H), 4,62-4,71 (дт, $J=5, 17$ Гц, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,96-4,17 (м, 2H), 3,45-3,59 (кв, $J=15$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=564,8$.

Пример 66

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(нафталин-2-илметил)малоновой кислоты



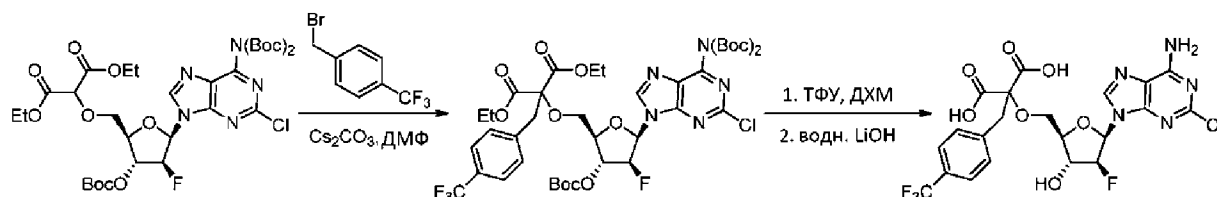
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на нафталине-2-илметилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,29 (ушир. с, 1H), 7,60-7,72 (м, 3H), 7,51-7,53 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,36-7,39 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,19-7,30 (м, 2H), 6,40-6,45 (дд, $J=4, 7, 10, 6$ Гц, 1H), 5,10-5,30 (дт, $J=4, 3, 53$ Гц, 1H), 4,71-4,77 (м, 1H), 4,09-4,20 (м, 1H), 3,91-4,12 (м, 2H), 3,49-3,62 (кв, $J=11$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=546,9$.

Пример 67

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-

4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2- (4-
(трифторметил) бензил) малоновой кислоты

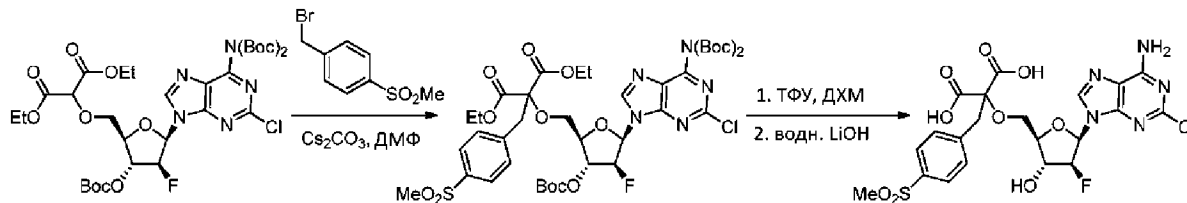


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-трифторметилбензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,31 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,41-7,49 (м, 4H), 6,40-6,46 (дд, $J=4,3$, 13,4 Гц, 1H), 5,08-5,29 (дт, $J=4,0$, 52 Гц, 1H), 4,63-4,88 (дт, $J=3,9$, 17,5 Гц, 1H), 4,15-4,19 (м, 1H), 3,99-4,10 (м, 2H), 3,49 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=564,8$.

Пример 68

Синтез 2-((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2- (4-(метилсульфонил) бензил) малоновой кислоты

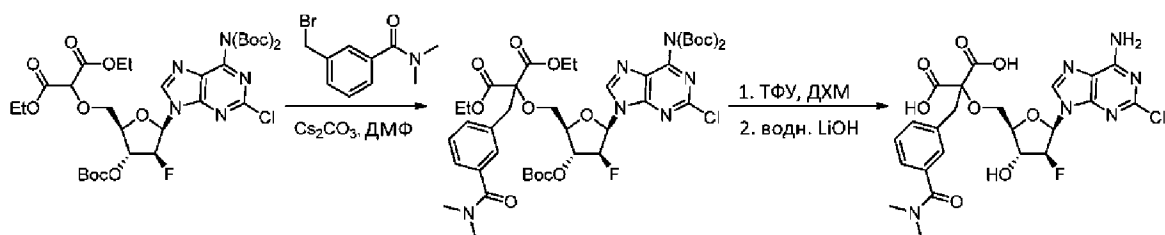


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-метилсульфонилбензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,28 (д, $J=1$ Гц, 1H), 7,55-7,75 (дд, $J=8,3$, 50 Гц, 2H), 6,40-6,46 (дд, $J=4,6$, 13,3 Гц, 1H), 5,08-5,26 (дт, $J=4,1$, 52 Гц, 1H), 4,63-4,68 (дт, $J=4,9$, 17,6 Гц, 1H), 4,15-4,19 (м, 1H), 3,99-4,10 (м, 2H), 3,52-3,53 (м, 2H), 3,03 (с, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=574,9$.

Пример 69

Синтез 2-((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2- (3-(диметилкарбамоил) бензил) малоновой кислоты

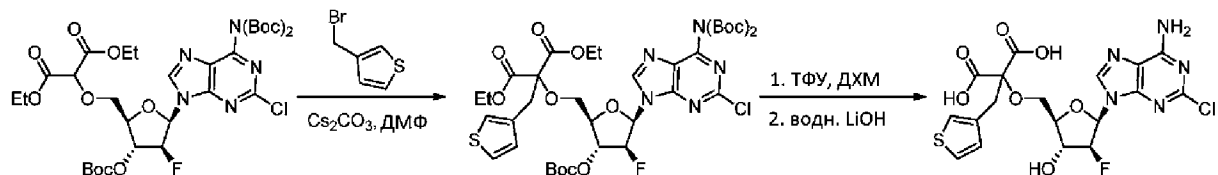


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(бромметил)-N,N-диметилбензамид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,42 (ушир. с, 1H), 7,20-7,41 (м, 4H), 6,41-6,47 (дд, $J=4,4$, 13,3 Гц, 1H), 5,08-5,28 (дт, $J=4$, 52 Гц, 1H), 4,59-4,68 (дт, $J=4,3$, 17,6 Гц, 1H), 4,14-4,19 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 3,52-3,53 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,92 (с, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=568$.

Пример 70

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоновой кислоты

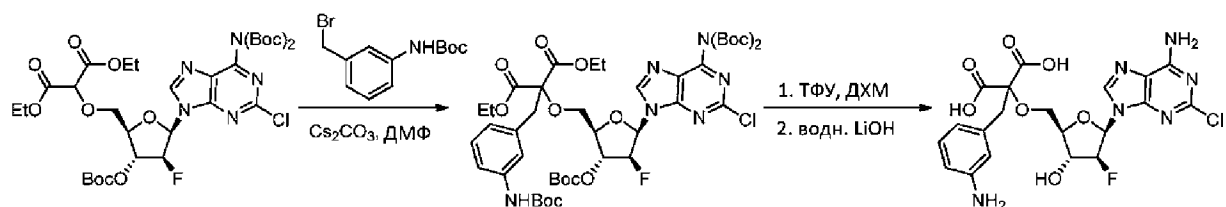


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(бромметил)тиофен, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,38 (ушир. с, 1H), 7,19-7,22 (м, 2H), 7,02-7,04 (м, 1H), 6,40-6,46 (дд, $J=4,3$, 13,4 Гц, 1H), 5,07-5,27 (дт, $J=3,9$, 9, 52 Гц, 1H), 4,60-4,66 (м, 1H), 4,15-4,19 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 3,94-3,99 (м, 2H), 3,45 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=503$.

Пример 71

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-аминобензил)малоновой кислоты

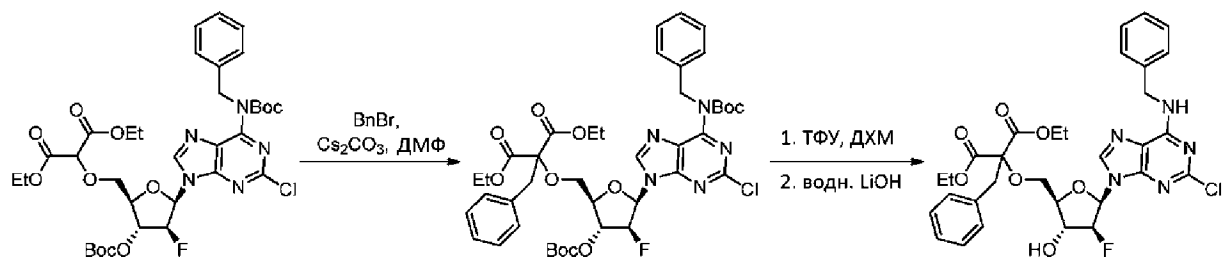


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на трет-бутил (3- (бромметил) фенил) карбамат, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,33 (ушир. с, 1H), 7,09–7,25 (ушир. с, 4H), 6,39–6,44 (д, $J=15$ Гц, 1H), 5,06–5,24 (м, 1H), 4,18–4,28 (д, $J=18,4$ Гц, 1H), 4,20 (ушир. с, 1H), 3,90 (ушир. с, 2H), 3,39 (с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=512$.

Пример 72

Синтез 2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)малоновой кислоты



Стадия1:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(бензил (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси)малоната (130 мг, 0,173 ммоль) в ДМФ (2 мл) при температуре 25°C добавляли Cs_2CO_3 (113 мг, 0,346 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, и затем добавляли бензилбромид (41 мкл, 0,346 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, затем разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc . Объединенный органический слой затем промывали H_2O , насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–20% EtOAc в гексане) с получением диэтил-2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(бензил (трет-

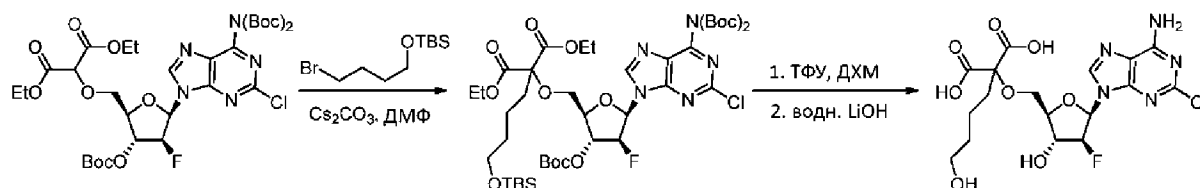
бутоксикарбонил) амино) -2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -3- ((трет-бутоксикарбонил) окси) -4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната в виде пены.

Диэтил-2-бензил-2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5- (6- (бензил (трет-бутоксикарбонил) амино) -2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -3- ((трет-бутоксикарбонил) окси) -4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси) малонат преобразовывали в указанное в заголовке соединение в соответствии со способом, описанным в примере 2.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,23 (ушир. с, 1H), 7,23-7,42 (м, 10H), 6,36-6,45 (дд, $J=2,6$, 22,6 Гц, 1H), 4,96-5,14 (дд, $J=2,4$, 50 Гц, 1H), 4,74-4,80 (м, 3H), 4,16-4,19 (м, 1H), 3,73-3,88 (м, 2H), 3,35-3,40 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=587$.

Пример 73

Синтез 2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5- (6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2- (4-гидроксибутил) малоновой кислоты

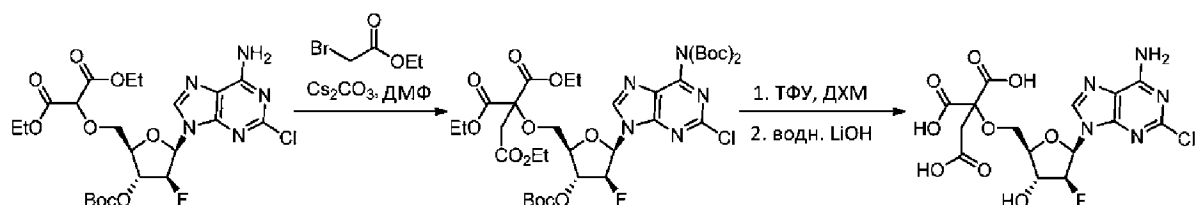


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на (4-бромбутокс) (трет-бутил) диметилсилан, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,50-8,54 (м, 1H), 6,41-6,47 (дд, $J=4,6$, 12,7 Гц, 1H), 5,17-5,36 (дт, $J=4,3$, 52 Гц, 1H), 4,18-4,28 (дт, $J=4,2$, 17,3 Гц, 1H), 4,08-4,17 (м, 2H), 3,70-3,90 (м, 2H), 3,52 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,12-2,18 (м, 2H), 1,35-1,72 (м, 4H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=479$.

Пример 74

Синтез 1- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5- (6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) этан-1,1,2-трикарбоновой кислоты

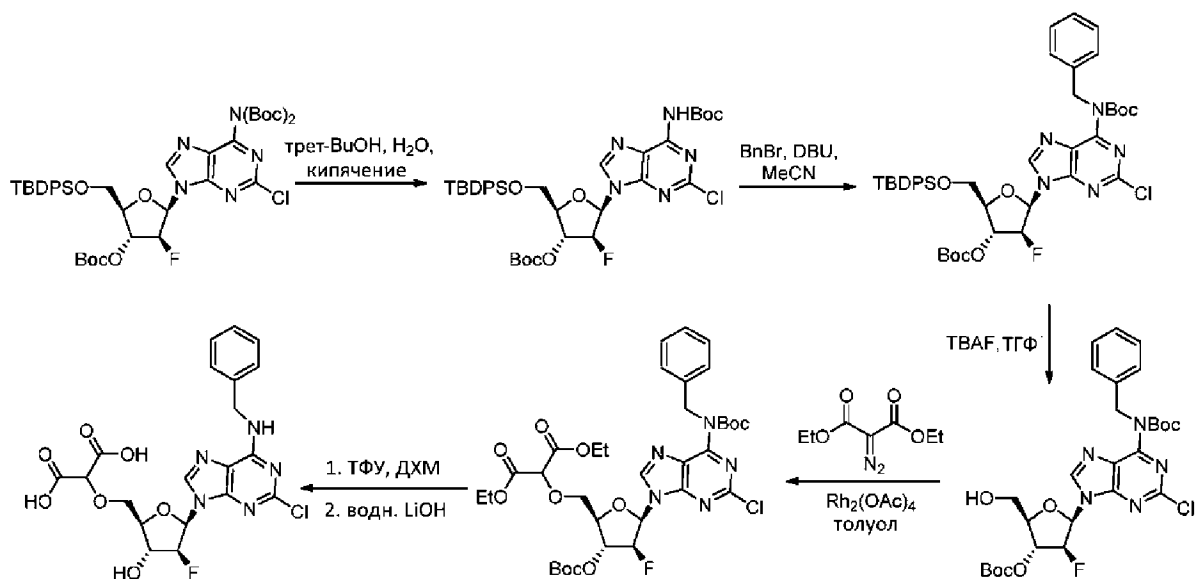


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на этил-2-бромацетат, указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,78 (ушир. с, 1H), 6,44-6,49 (дд, $J=4,6$, 11,8 Гц, 1H), 5,12-5,32 (дт, $J=4,5$, 52 Гц, 1H), 4,67-4,76 (м, 1H), 4,13-4,18 (кв, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,93-3,99 (м, 2H), 3,23 (с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=464$.

Пример 75

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(4-(бензиламино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Стадия 1:

Суспензию N6,N6-бис-Вос-5'-O-трет-бутилдифенилсилил-3'-O-Вос-2-хлор-аденозина (1,00 г, 1,19 моль) в смеси трет-BuOH и H_2O (8 мл, 1:1/об.:об.) кипятили с обратным холодильником в течение 13 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-20% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил(9-(((2R,3S,4R,5R)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-фтортетрагидро-фуран-2-ил)-2-

хлор-9*H*-пурин-6-ил) карбамата.

Стадия 2:

К раствору *трет*-бутил (9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-5-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил) карбамата (500 мг, 0,67 ммоль) в MeCN (4 мл) при комнатной температуре добавляли DBU (201 мкл, 1,35 ммоль) и затем добавляли BnBr (119 мкл, 0,996 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем разбавляли EtOAc (10 мл) и H₂O (10 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутилбензил (9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-5-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил) карбамата.

Стадия 3:

К раствору *трет*-бутилбензил (9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)-окси)-5-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил) карбамата (545 мг, 0,655 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) при температуре 0°C и затем добавляли по каплям раствор TBAF (1 мл, 0,982 ммоль, 1М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 2,5 ч, затем упаривали досуха. Смолу очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутилбензил (9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-3-фтор-5-(гидроксиметил) тетрагидро-фуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил) карбамата.

Стадия 4:

К раствору *трет*-бутилбензил (9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)-окси)-3-фтор-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-ил) карбамата (300 мг, 0,505 ммоль) в толуоле (3 мл) в атмосфере аргона добавляли диэтил-2-дiazомалонат (122 мг, 0,657 ммоль) и Rh₂(OAc)₄ (22 мг, 0,051 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в

течение 2,5 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры. Легколетучие органические продукты удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc в гексане) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(бензил(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната.

Стадия 5:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(бензил(трет-бутоксикарбонил)-амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидро-фуран-2-ил)метокси)малоната (200 мг, 0,27 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (3 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением сырого диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в виде соли с ТФУ, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6:

К раствору сырой соли с ТФУ диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (0,27 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H₂O (1 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH моногидрат (50 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до температуры 0°C и подкисляли до pH ~6 с помощью 1*N* водн. раствора HCl и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-(бензиламино)-1*H*-бензо[d]имидазол-1-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,40 (ушир. с, 1H), 7,26-7,42 (м, 5H), 6,40-6,47 (дд, *J*=4,5, 13,8 Гц, 1H), 5,07-5,28 (дт, *J*=3,9,

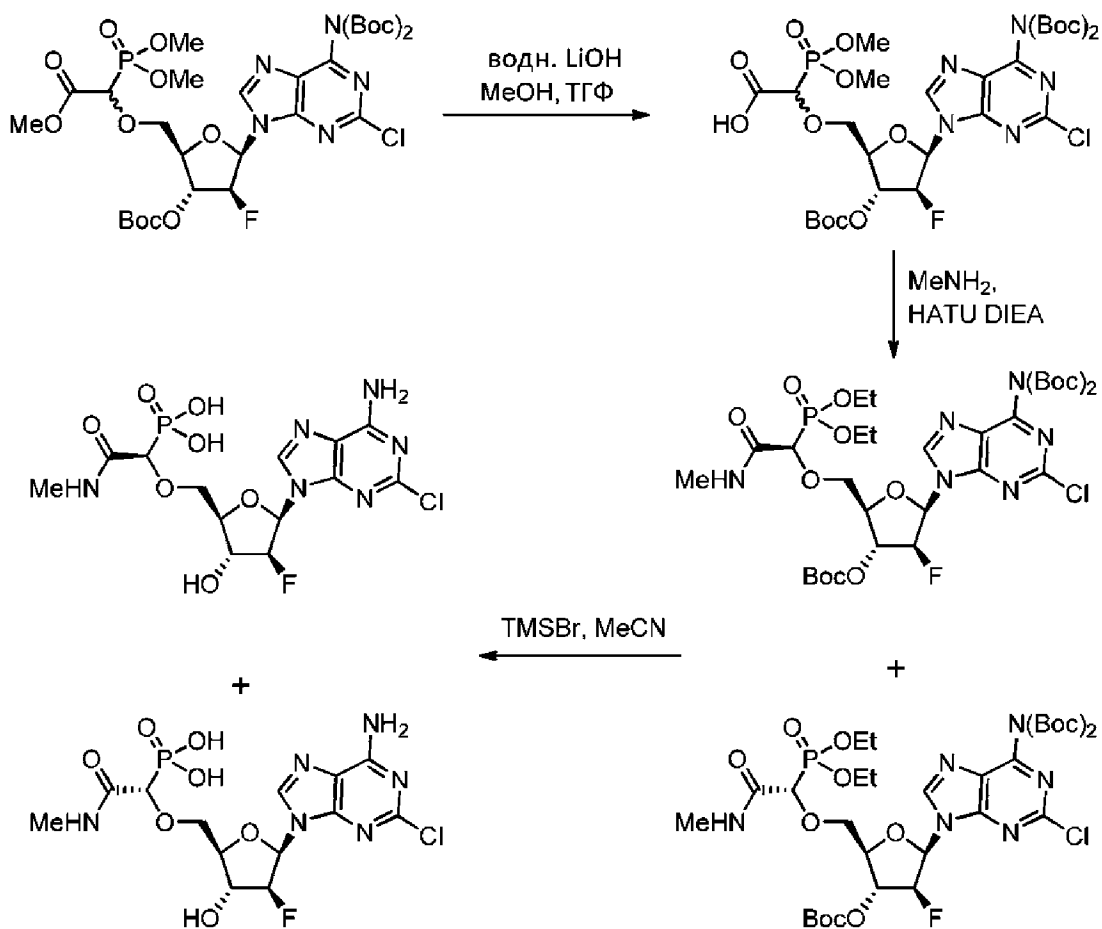
52 Гц, 1H), 4,77 (ушир. с, 2H), 4,62-4,70 (м, 2H), 4,13-4,16 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 3,90-3,98 (м, 2H); ЖХ/МС $[M+H]=497$.

Пример 76

Синтез ((R)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(метиламино)-2-оксоэтил)фосфоновой кислоты;

и

((S)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(метиламино)-2-оксоэтил)фосфоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диастереомерной смеси (соотношение 1:1) метил-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-бис-Вос-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(диметоксифосфорил)ацетата (0,352 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комнатной температуре добавляли 1н водн. раствор LiOH (0,7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 75 минут, затем охлаждали до температуры 0°C и подкисляли до pH ~6 с помощью 1н

водн. раствора HCl и концентрировали при пониженном давлении с получением сырой диастереомерной смеси 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-(трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(диметоксифосфорил)уксусной кислоты (280 мг), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2:

К вышеупомянутому раствору сырой диастереомерной смеси 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-(трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(диметоксифосфорил)уксусной кислоты (140 мг, 0,182 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли гидрохлорид метиламина (49 мг, 0,73 ммоль) и НАТУ (140 мг, 0,364 ммоль). К этой смеси добавляли DIEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительные количества метиламина (25 мг), НАТУ (140 мг) и DIEA (0,22 мл) и смесь перемешивали в течение 20 часов, затем гасили водой (25 мл). Органический слой отделяли и водный экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические фазы сушили и сырой продукт очищали посредством препаративной ТСХ (60% этилацетат/гексан) с получением метил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-(трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)ацетамида (66 мг) в виде смеси диастереомеров (соотношение 1:1).

Стадия 3:

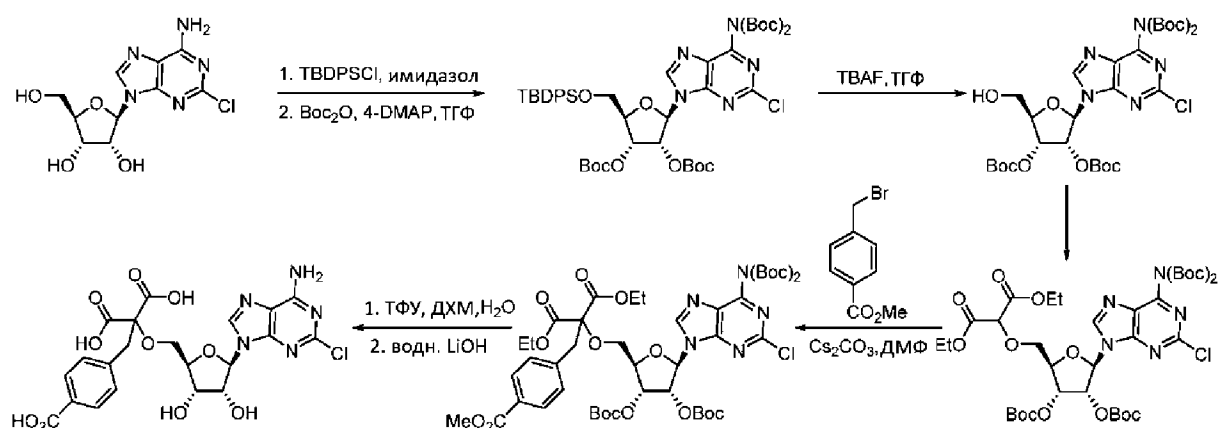
Диастереомерную смесь метил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-(трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)ацетамида преобразовывали в диастереомерную смесь ((*R*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(метиламино)-2-оксоэтил)фосфоновой кислоты и ((*S*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(метиламино)-2-оксоэтил)фосфоновой кислоты в виде твердого вещества (соотношение 1:1) в соответствии со способом

по примерам 8a и 8b.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (соотношение 1:1): δ 8,63–8,91 (м, 1H), 6,51 (д, 1H, диастереомерный), 5,11–5,40 (м, 1H), 4,18–4,70 (м, 3H), 4,01 (ушир. с, 2H), 2,78 (ушир. д, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=456$.

Пример 77

Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты

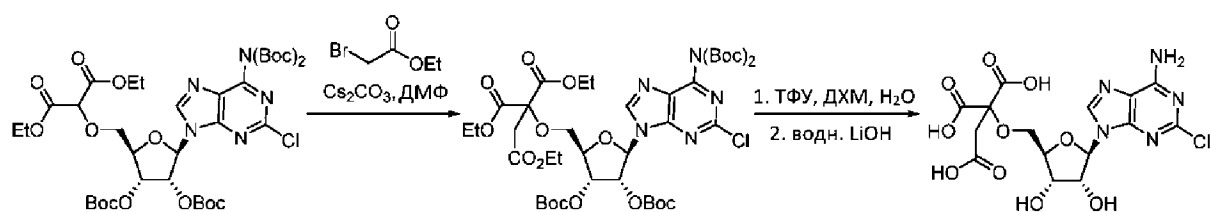


2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновую кислоту получали в соответствии со способом, описанным в примерах 1 и 2. Выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,42 (ушир. с, 1H), 7,79–7,82 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,34–7,37 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,02–6,04 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,74–4,78 (м, 1H), 4,30–4,35 (м, 2H), 3,80–4,04 (ddd, $J=3, 10, 59$ Гц, 2H), 3,52 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=538$.

Пример 78

Синтез 1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)этан-1,1,2-трикарбоновой кислоты



1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-

дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) этан-1,1,2-трикарбоновую кислоту получали в соответствии со способом, описанным в примере 2. Выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

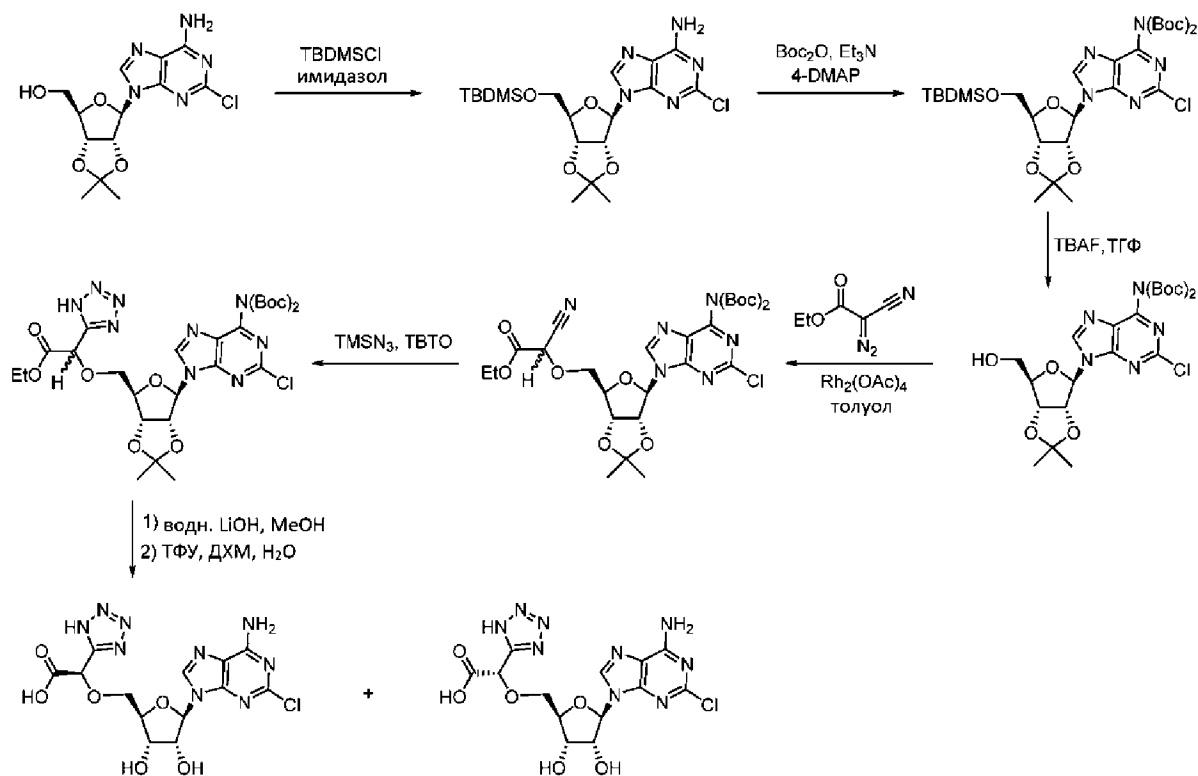
^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц) δ 8,49 (ушир. с, 1H), 5,95-5,96 (д, $J=1$ Гц, 1H), 4,60-4,49 (м, 1H), 4,30-4,34 (м, 2H), 3,61-3,68 (м, 2H), 2,92-2,94 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}-\text{H}]=462$.

Пример 79

Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил) уксусной кислоты

и

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил) уксусной кислоты



Стадия 1:

К раствору 2-хлор-2',3'-O-изопропилиденаденозина (7,66 г, 22,4 ммоль) в ДМФ (70 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляли имидазол (3,8 г, 56 ммоль) и затем TBDMSCl (4,033 г, 26,89 ммоль), который добавляли 4 равными частями в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при

температуре 0°C и затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Растворитель удаляли на роторном испарителе, и остаток гасили H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенный органический слой затем промывали H₂O (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2-хлор-9H-пурин-6-амин (10,78 г) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2:

К раствору 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2-хлор-9H-пурин-6-амин (10,2 г, 22,37 ммоль) в сухом ДМФ (150 мл) добавляли Et₃N (6,8 мл, 48,42 ммоль) и 4-DMAP (273 мг, 2,24 ммоль). Смесь в атмосфере аргона охлаждали до температуры 0°C и затем добавляли по каплям раствор Вos₂O (10,36 г, 47,45 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 0°C и затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель затем удаляли на роторном испарителе и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (22-40% EtOAc в гексане) с получением N6,N6-бис-Вos-5'-O-трет-бутилдиметилсилил-2'-3'-O-изопропилиден-2-хлор-аденозина (10,36 г) в виде твердого вещества.

Стадия 3:

N6,N6-бис-Вos-5'-O-трет-Бутилдиметилсилил-2'-3'-O-изопропилиден-2-хлор-аденозин (9,66 г, 14,72 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (80 мл) и к этой смеси добавляли по каплям раствор ТВАФ (22,1 мл, 22,1 ммоль, 1М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали 18 часов, затем упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (33-70% EtOAc в гексане) с получением N6,N6-бис-Вos-2'-3'-O-изопропилиден-2-хлор-аденозина (7,18 г) в виде твердого вещества.

Стадия 4:

К раствору N6,N6-бис-Вos-2'-3'-O-изопропилиден-2-хлор-

аденозина (2,5 г, 4,61 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли этилцианодиазоацетат (770 мг, 5,35 ммоль) и из колбы отсасывали воздух и ее заполняли опять аргоном. Добавляли $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (41 мг, 0,09 ммоль) и опять из колбы отсасывали воздух и заполняли ее аргоном. Полученную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 1,5 часов и затем в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительные количества этилцианоацетата (200 мг, 1,44 ммоль) и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (41 мг, 0,09 ммоль) и смесь нагревали при температуре 90°C в течение еще 4 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-70% EtOAc в гексане) с получением этил-2-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-цианоацетата (1,22 г) в виде смеси диастереомеров (соотношение 1:1).

Стадия 5:

К раствору диастереомерной смеси этил-2-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-цианоацетата (211 мг, 0,323 ммоль) в сухом толуоле (2 мл) добавляли азидотриметилсилан (90 мкл, 0,65 ммоль) и бис(трибутилолово)оксид (58 мг, 0,097 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество азидотриметилсилана (90 мкл, 0,65 ммоль) и бис(трибутилолово)оксида (20 мг, 0,033 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 24 часов. Полученное вещество концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ТСХ на силикагеле (1% MeOH в EtOAc) с получением этил-2-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(1*H*-тетразол-5-ил)ацетата (80 мг) в виде смеси диастереомеров в виде твердого вещества (соотношение 1:1).

Стадия 6:

К раствору диастереомерной смеси этил-2-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2-

диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил)ацетата (80 мг, 0,115 ммоль) в ТГФ (1 мл) при комнатной температуре добавляли 1н водн. раствор NaOH (0,29 мл, 0,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем подкисляли до pH ~6 1н водн. раствором HCl и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(N6,N6-бис-Вос-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил)уксусной кислоты в виде диастереомерной смеси (соотношение 1:1). Этот сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7:

К раствору диастереомерной смеси 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(N6,N6-бис-Вос-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил)уксусной кислоты (0,115 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл) и H₂O (2 капли). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением смеси диастереомеров (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил)уксусной кислоты и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил)уксусной кислоты (25 мг) в виде твердого вещества (соотношение 1:1).

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) для смеси диастереомеров (соотношение 1:1) по примеру 78 δ 9,27 (д, 1H, диастереомерный), 6,07-6,13 (м, 1H), 5,66-5,69 (м, 1H), 4,61-4,70 (м, 1H), 4,36-4,55 (м, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 3,93-4,20 (м, 1H), 3,79-3,87 (м, 1H); ЖХ/МС [M+H]=428.

Пример 80

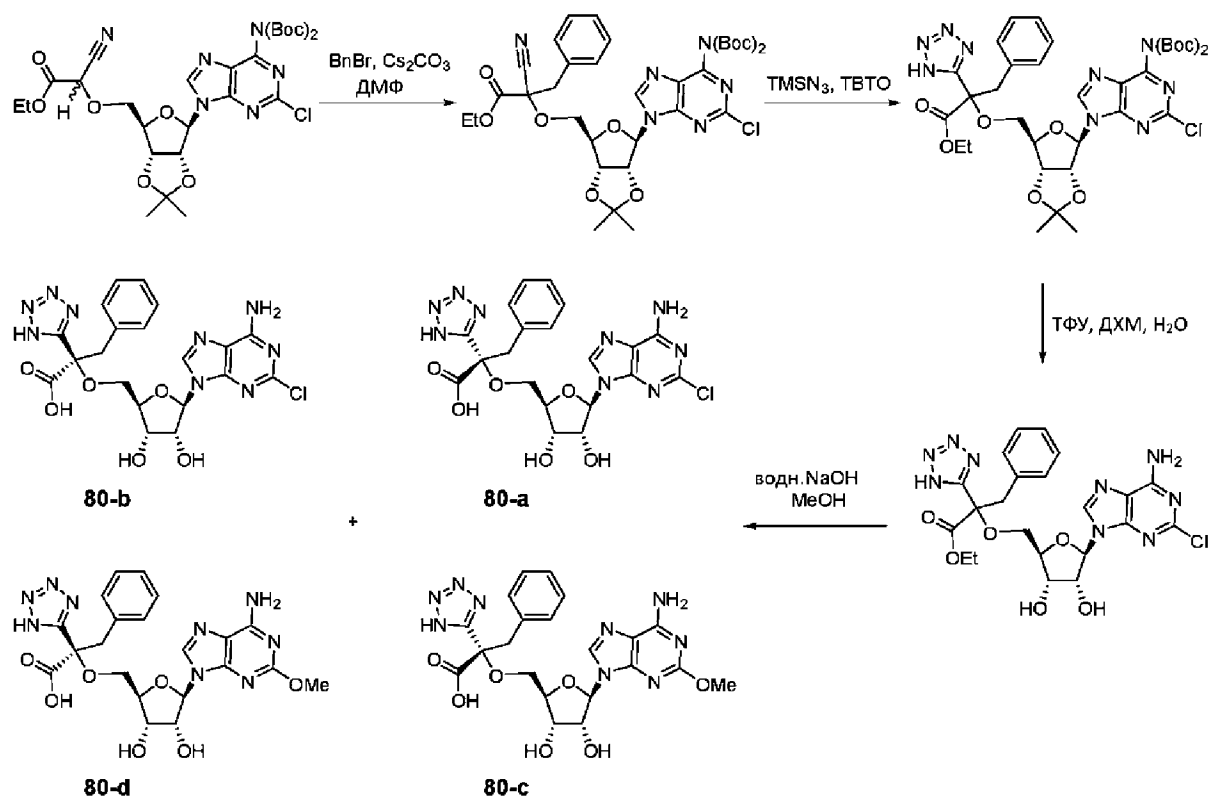
Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1H-тетразол-5-ил)пропановой кислоты,

(*R*)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропановой кислоты,

(*S*)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-метокси-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропановой кислоты

и

(*R*)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-метокси-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропановой кислоты



Стадия 1:

К раствору диастереомерной смеси этил-2-(((3*aR*,4*R*,6*aR*)-6-(*N*6,*N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-цианоацетата (1,09 г, 1,67 ммоль) в ДМФ (7,5 мл) при температуре 25°C добавляли Cs₂CO₃ (816 мг, 2,504 ммоль) и BnBr (0,22 мл, 1,837 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли разбавленный солевой раствор (25 мл) и вещество экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенный органический слой затем промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над

Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-60% EtOAc в гексане) с получением (*S*)-этил-2-(((3*aR*, 4*R*, 6*R*, 6*aR*)-6-(*N*6, *N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2, 2-диметилтетрагидрофуоро [3, 4-d] [1, 3] диоксол-4-ил) метокси)-2-циано-3-фенилпропаноата и (*R*)-этил-2-(((3*aR*, 4*R*, 6*R*, 6*aR*)-6-(*N*6, *N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2, 2-диметилтетрагидрофуоро [3, 4-d] [1, 3] диоксол-4-ил) метокси)-2-циано-3-фенилпропаноата в виде смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

Стадия 2:

К вышеуказанной диастереомерной смеси (*S*)-этил-2-(((3*aR*, 4*R*, 6*R*, 6*aR*)-6-(*N*6, *N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2, 2-диметилтетрагидрофуоро [3, 4-d] [1, 3] диоксол-4-ил) метокси)-2-циано-3-фенилпропаноата и (*R*)-этил-2-(((3*aR*, 4*R*, 6*R*, 6*aR*)-6-(*N*6, *N*6-бис-Вос-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2, 2-диметилтетрагидрофуоро [3, 4-d] [1, 3] диоксол-4-ил) метокси)-2-циано-3-фенилпропаноата (817 мг, 1,099 ммоль) в сухом толуоле (2 мл) добавляли азидотриметилсилан (0,29 мл, 2,2 ммоль) и бис(трибутилолово)оксид (197 мг, 0,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 часа. Добавляли дополнительные количества азидотриметилсилана (0,29 мл, 2,2 ммоль) и бис(трибутилолово)оксида (50 мг, 0,08 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 4,5 часов. Добавляли дополнительное количество азидотриметилсилана (0,29 мл, 2,2 ммоль) и смесь нагревали еще в течение 2,5 часов. Добавляли дополнительное количество азидотриметилсилана (3×0,29 мл, 3×2,2 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 70-80°C в течение 44 часов. Вещество охлаждали до комнатной температуры и сырой продукт очищали посредством препаративной ТСХ на силикагеле (1% MeOH в EtOAc) с получением этил-2-(((3*aR*, 4*R*, 6*R*, 6*aR*)-6-(6-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2, 2-диметилтетрагидрофуоро [3, 4-d] [1, 3] диоксол-4-ил) метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропаноата (754 мг, твердый) в виде смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

Стадия 3:

К раствору диастереомерной смеси этил-2-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(6-(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропаноата (605 мг, 0,77 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли ТФУ (4 мл) и Н₂О (4 капли). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и растворитель затем концентрировали (цикл повторяли 5 раз) с получением этил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропаноата в виде смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

Стадия 4:

К вышеуказанному раствору диастереомерной смеси этил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропаноата (420 мг, 0,77 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли 2*н* водн. раствор NaOH (1,9 мл, 3,9 ммоль). Полученную смесь нагревали до температуры 62°C и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли еще 2*н* водн. раствор NaOH (1,0 мл, 2,0 ммоль). Смесь нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH ~6 1*н* водн. раствором HCl и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением двух фракций. Первая элюированная фракция содержала диастереомерную смесь (*S*)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропановой кислоты (пример **80-a**) и (*R*)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропановой кислоты (пример **80-b**) в виде твердого вещества (прибл. соотношение 1:1). Вторая элюированная фракция содержала диастереомерную смесь (*S*)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-метокси-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-

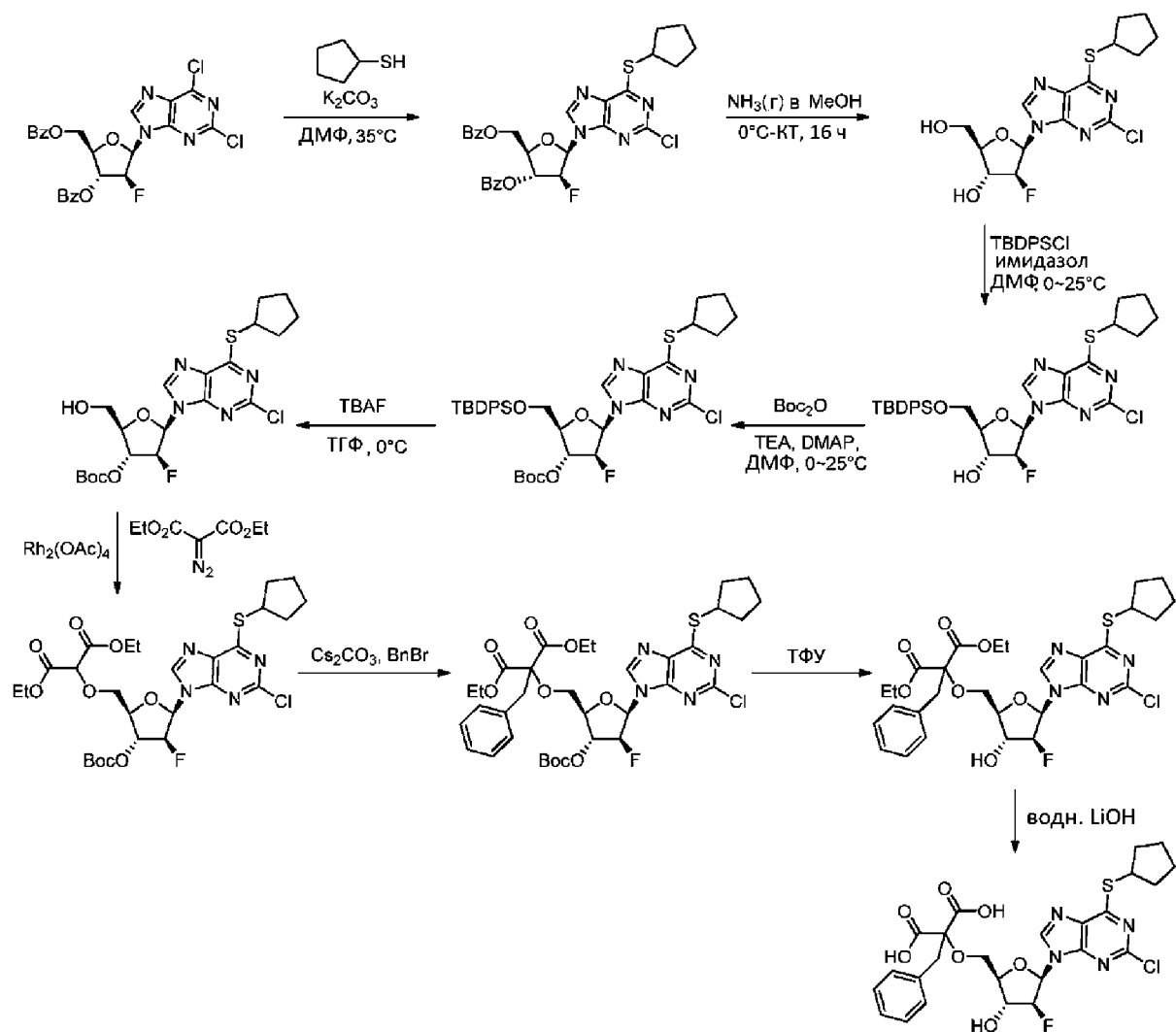
5-ил)пропановой кислоты (пример **80-d**) и (*R*)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-метокси-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропановой кислоты (пример **80-c**) в виде твердого вещества (прибл. соотношение 1:1).

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1) для примеров **80-a** и **80-b** δ 8,37 (д, 1H, диастереомерный), 7,00-7,38 (м, 5H), 5,92-6,04 (м, 1H), 4,67-4,81 (м, 1H), 4,35-4,46 (м, 1H), 4,16-4,30 (м, 1H), 3,93-4,20 (м, 2H), 3,86-3,98 (м, 1H), 3,60-3,81 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=518.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1) для примеров **80-c** и **80-d** δ 8,44 (д, 1H, диастереомерный), 7,02-7,25 (м, 5H), 5,97-6,05 (м, 1H), 4,71-4,83 (м, 1H), 4,37-4,51 (м, 1H), 4,21-4,32 (м, 1H), 4,12 (д, 3H, диастереомерный), 3,57-3,96 (м, 4H); ЖХ/МС [M+H]=514.

Пример 82

Синтез 2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Стадия 1:

К 2,6-дихлор-9-(2-С-метил-2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозил)пурину (3,0 г, 5,65 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (30 мл) добавляли K_2CO_3 (0,82 г, 5,93 ммоль, 1,05 экв.). К смеси при температуре 35°C по каплям в течение 30 мин добавляли цикlopентантиол (582,55 мг, 5,70 ммоль, 610 мкл, 1,01 экв.) в ДМФ (40 мл). Смесь перемешивали при температуре 35°C в течение 16 час. Данные ЖХМС показывали, что исходное вещество расходовалось полностью. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), H_2O (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Сырую смесь очищали с помощью системы Combi-flash на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 3:2) с получением ((2R,3R,4S,5R)-3-(бензоилокси)-5-(2-хлор-6-

(циклопентилтио)-9H-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (2,48 г, 73,5%-ный выход) в виде смолы светло-желтого цвета.

Стадия 2:

Смесь ((2R,3R,4S,5R)-3-(бензоилокси)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9H-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (2,28 г, 3,82 ммоль, 1 экв.) в насыщенном растворе NH₃ в MeOH (65,06 мг, 3,82 ммоль, 25 мл, 1 экв.) перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч и затем при температуре 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, полученную смолу растворяли в этилацетате (30 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением смолы светло-желтого цвета. Сырую смолу очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (1,8 г, 88,7%-ный выход) в виде смолы светло-желтого цвета.

Стадия 3:

К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (1,34 г, 3,45 ммоль, 1 экв.) и имидазола (563,04 мг, 8,27 ммоль, 2,4 экв.) в ДМФ (13,4 мл) при температуре 0°C добавляли TBDPSCl (1,14 г, 4,14 ммоль, 1,06 мл, 1,2 экв.) в ДМФ (6,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество TBDPSCl (88 мкл, 0,1 экв.) и перемешивали при температуре 20-25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (70 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc с градиентом 1:0-4:1) с получением

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ола в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4:

К раствору (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ола (1,28 г, 2,04 ммоль, 1 экв.) и 4-DMAP (37,40 мг, 306,10 мкмоль, 0,15 экв.) в ДМФ (12 мл) по каплям при температуре 0°C добавляли Woc_2O (668,06 мг, 3,06 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (568,08 мкл, 4,08 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25°C в течение 1 ч. Смесь промывали H_2O (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc с градиентом 1:0-4:1) с получением *трет*-бутил((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)карбоната (1,4 г, 94%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадия 5:

К раствору *трет*-бутил((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)карбоната (1,4 г, 1,92 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (14 мл) по каплям при температуре 0°C добавляли TBAF в ТГФ (1М, 2,89 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1,5 ч, затем гасили водн. NH_4Cl (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc с градиентом 1:0-4:1) с получением *трет*-бутил((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)карбоната в виде пены белого

цвета.

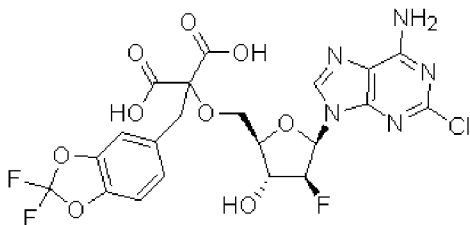
Стадии 6-9:

2-Бензил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновую кислоту получали исходя из трет-бутил((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-(циклопентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)карбоната в соответствии со способом, описанным в примере 2, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,48 (с, 1H), 7,13-7,29 (м, 5H), 6,48-6,55 (дд, $J=3,63$ Гц, $J=3,60$ Гц, 1H), 5,10-5,30 (м, 1H), 4,63-4,72 (м, 1H), 4,31-4,36 (м, 1H), 4,16-4,20 (м, 1H), 3,97-4,02 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 2,29-2,37 (м, 2H), 1,73-1,86 (м, 6H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=581,1$.

Пример 83

Синтез 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)метил)малоновой кислоты



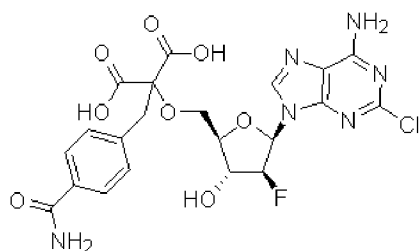
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 5-(бромметил)-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,34 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,02-7,04 (д, $J=8,14$ Гц, 1H), 6,90-6,93 (д, $J=8,26$ Гц, 1H), 6,44-6,49 (дд, $J=4,44$ Гц, $J=4,29$ Гц, 1H), 5,11-5,32 (дт=4,3, 52 Гц, 1H), 4,67-4,76 (м, 1H), 4,10-4,19 (м, 2H), 3,95-3,99 (м, 1H), 3,36-3,49 (кв, $J=13,44$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=576$.

Пример 84

Синтез 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-

карбамоилбензил)малоновой кислоты

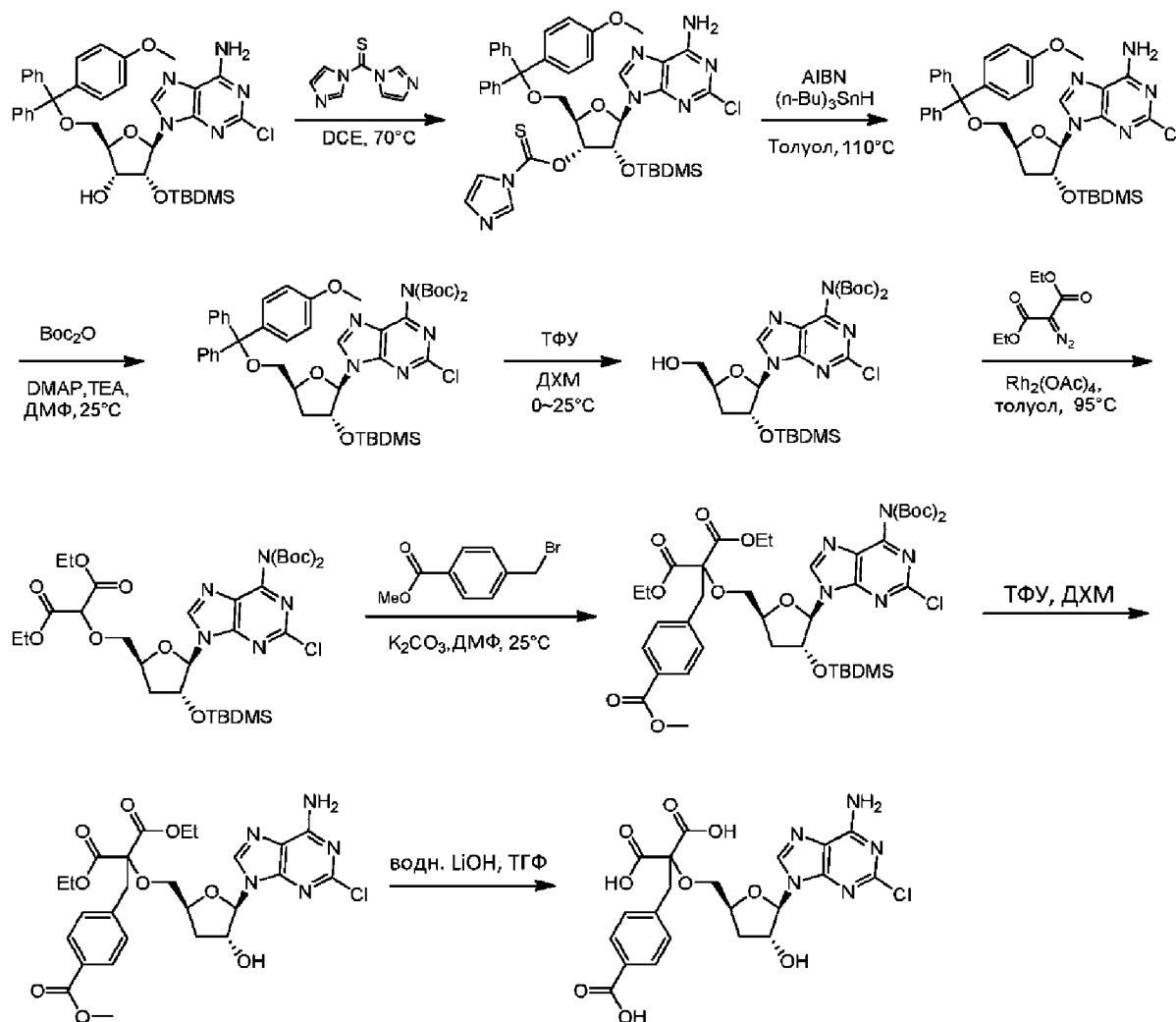


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бромметил)бензамид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,27 (с, 1H), 7,67-7,70 (д, $J=8,02$ Гц, 2H), 7,39-7,41 (д, $J=8,05$ Гц, 2H), 6,39-6,45 (дд, $J=4,56$, 14,31 Гц, 1H), 5,06-5,26 (т, $J=3,90$, 53 Гц, 1H), 4,61-4,70 (дт, $J=4,10$, 17 Гц, $J=4,11$ Гц, 1H), 4,14-4,19 (м, 1H), 3,98-4,09 (м, 2H), 3,47 (с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=539$.

Пример 85

Синтез 2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору $(2R,3R,4R,5R)$ -5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)тетрагидрофуран-3-ола (2 г, 2,91 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтано (20 мл) добавляли ди(имидазол-1-ил)метантион (776,77 мг, 4,36 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 5 часов, затем концентрировали досуха. Смолу очищали на флэш колонке (SiO_2 , элюировали смесью 40% EtOAc в петролейном эфире) с получением O -(($2R,3R,4R,5R$)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-1-карботиоата (1,53 г, 66%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2:

К раствору O -(($2R,3R,4R,5R$)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-

ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил) 1*H*-имидазол-1-карботиоата (1,63 г, 2,04 ммоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) в атмосфере азота добавляли AIBN (67,05 мг, 408,30 мкмоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь нагревали при температуре 110°C и в реакционную смесь осторожно по каплям добавляли (н-Bu)₃SnH (891,31 мг, 3,06 ммоль, 810,28 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110°C в течение 1 часа, затем гасили насыщ. водн. раствором KF (3 мл) и реакционную смесь концентрировали досуха. Реакционную смесь очищали на флэш колонке (SiO₂, элюировали смесью 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-амин (969 мг, 71%-ый выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3:

К раствору 9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9*H*-пурин-6-амин (969 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли ТЕА (583,40 мг, 5,77 ммоль, 802,48 мкл, 4 экв.), DMAP (35,22 мг, 288,27 мкмоль, 0,2 экв.) и Вos₂O (1,26 г, 5,77 ммоль, 1,32 мл, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 0,5 час, затем разбавляли H₂O (50 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×4). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Смолу очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, элюировали смесью 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением бис-*N*-Вос защищенного продукта (1,05 г, 83%-ый выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4:

К раствору бис-*N*-Вос защищенного продукта с предыдущей стадии (1,7 г, 1,95 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям раствор ТФУ (216,39 мкл, 2,92 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при

температуре 25°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли еще 100 мг ТФУ и затем перемешивали в течение 6 часов при температуре 25°C. Реакцию гасили ТЕА (2 мл) и концентрировали досуха. Смолу очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , элюировали смесью 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением желаемого спирта (662 мг, 51%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 5:

К раствору спирта с предыдущей стадии (680 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.) и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (25,04 мг, 113,30 мкмоль, 0,05 экв.) в толуоле (8 мл) по каплям при температуре 95°C в атмосфере N_2 добавляли раствор диэтил-2-диазомалоната (274,20 мг, 1,47 ммоль, 1,3 экв.) в толуоле (3 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 95°C в течение 5 часов, затем концентрировали досуха. Смолу очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , элюировали смесью 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси) тетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (490 мг, 54%-ный выход) в виде смолы светло-желтого цвета.

Стадия 6:

К раствору диэтил-2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси) тетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (300 мг, 395,61 мкмоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) при температуре 25°C добавляли K_2CO_3 (109,35 мг, 791,21 мкмоль, 2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин в реакционную смесь добавляли метил-4-(бромметил)бензоат (181,24 мг, 791,21 мкмоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 4 часов с получением белой суспензии. Данные ЖХМС показывали завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Смолу очищали на флэш колонке (SiO_2 , элюировали смесью 20% EtOAc

в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил) окси) тетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(метоксикарбонил) бензил) малоната (199,3 мг, 55%-ный выход, 99%) в виде бесцветной смолы.

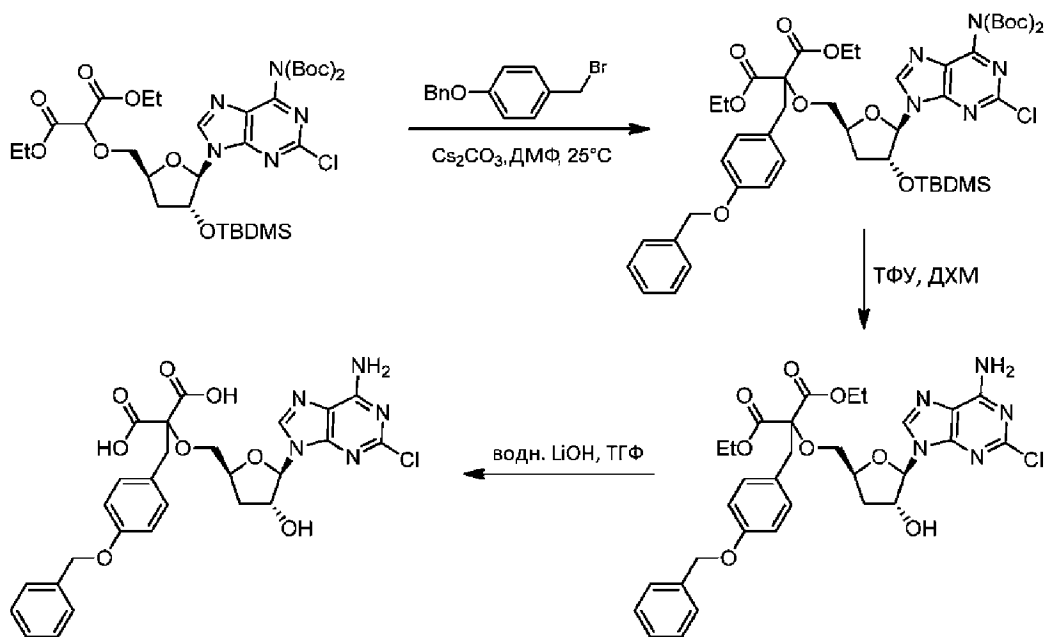
Стадия 7:

К раствору диэтил-2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил) окси) тетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(метоксикарбонил) бензил) малоната (168 мг) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре добавляли раствор ТФУ (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем добавляли H₂O (1 мл) и реакционную смесь далее перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной отгонке с ДХМ (3×10 мл) с получением сырой 2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-карбоксибензил) малоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,54 (с, 1H), 7,76-7,79 (д, *J*=8,26 Гц, 2H), 7,32-7,34 (д, *J*=7,99 Гц, 2H), 5,96 (с, 1H), 4,63-4,70 (м, 2H), 4,09-4,12 (д, *J*=10,27 Гц, 1H), 3,76-3,80 (д, *J*=10 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,39-2,50 (м, 1H), 1,98-2,03 (м, 1H); ЖХ/МС [M+H]=522.

Пример 86

Синтез 2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(бензилокси) бензил) малоновой кислоты

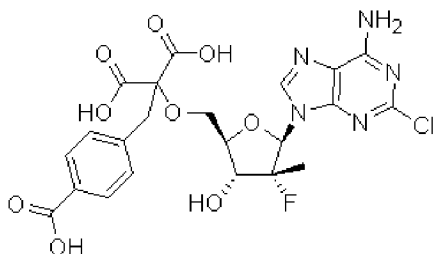


Действуя, как описано в примере 85 выше, но заменяя метил-4-(бромметил) бензоат на 1-(бромметил)-4-(фенилметокси) бензол, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,51 (с, 1H), 7,26-7,37 (м, 5H), 7,12-7,14 (д, $J=8,56$ Гц, 2H), 6,71-6,74 (д, $J=8,53$ Гц, 2H), 5,95 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,59-4,66 (м, 2H), 4,09-4,13 (д, $J=10,42$ Гц, 1H), 3,74-3,78 (д, $J=11,23$ Гц, 1H), 3,37-3,43 (м, 2H), 2,40-2,49 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 1H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=584$.

Пример 87

Синтез 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты



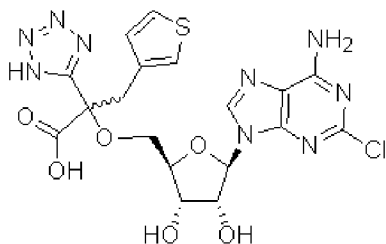
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бромметил) бензамид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,45 (с, 1H), 7,69-7,72 (д, $J=8,11$

Гц, 2H), 7,35-7,37 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 6,21-6,26 (д, $J=16,42$ Гц, 1H), 4,44-4,56 (дд, $J=9,34$, 24,5 Гц, 1H), 4,21-4,27 (м, 2H), 3,94-3,97 (д, $J=8,71$ Гц, 1H), 3,46-3,60 (кв, $J=13,99$ Гц, 2H), 1,08-1,15 (д, $J=22,18$ Гц, 3H); ЖХ/МС $[M+H]=554$.

Пример 88

Синтез 2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2*H*-тетразол-5-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропановой кислоты



Действуя, как описано в примере 80 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(бромметил)тиофен, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2).

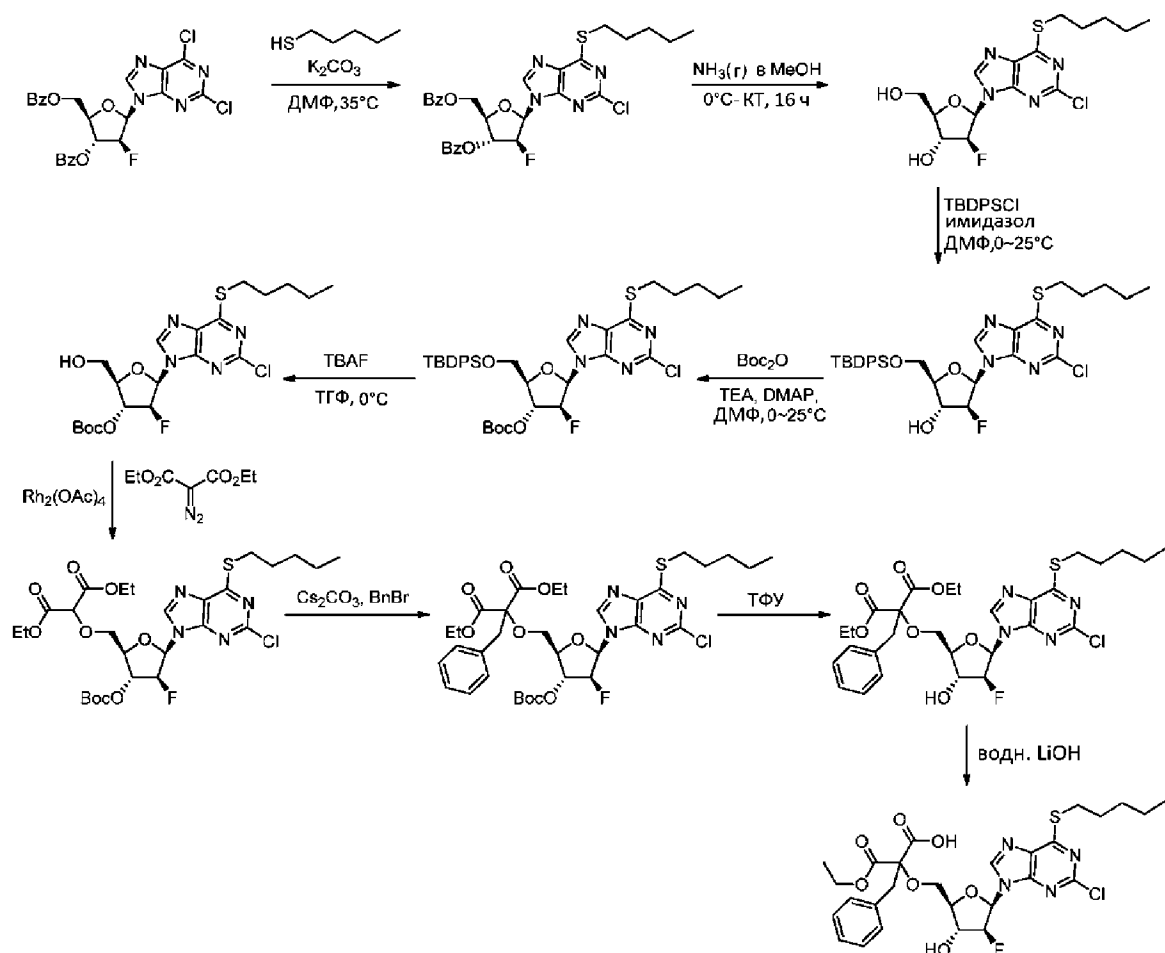
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2):

Второстепенный изомер: δ 8,42 (ушир. с, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,08 (ушир. с, 1H), 6,81 (д, $J=4,92$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=5,64$ Гц, 1H), 4,80 (т, $J=5,25$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J=4,25$ Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 1H), 4,0-3,88 (м, 1H), 3,82-3,68 (м, 3H); ЖХ/МС $[M+H]=524$.

Основной изомер: δ 8,39 (ушир. с, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,08 (ушир. с, 1H), 6,78 (д, $J=4,95$ Гц, 1H), 5,98 (д, $J=5,37$ Гц, 1H), 4,73 (т, $J=5,15$ Гц, 1H), 4,36 (т, $J=4,31$ Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 1H), 4,0-3,88 (м, 1H), 3,82-3,68 (м, 3H); ЖХ/МС $[M+H]=524$.

Пример 89

Синтез 2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-(пентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксoproпановой кислоты

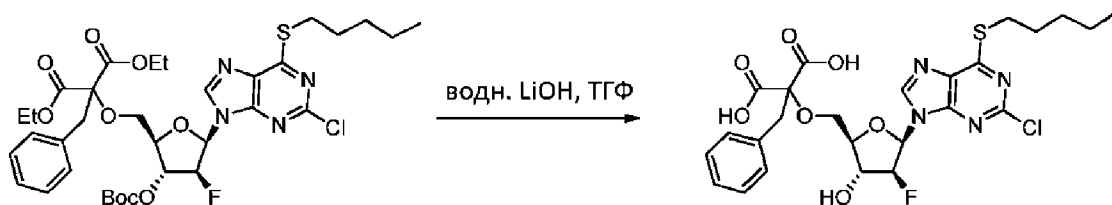


Действуя, как описано в примере 82 выше, но заменяя цикlopентантиол на пентан-1-тиол, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,48-8,53 (т, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,14-7,26 (м, 5H), 6,49-6,55 (м, 1H), 5,10-5,32 (м, 1H), 4,65-4,73 (м, 1H), 4,17-4,23 (м, 3H), 3,99-4,05 (м, 2H), 3,31-3,40 (м, 4H), 1,76-1,86 (м, 2H), 1,20-1,54 (м, 7H), 0,93-0,98 (т, $J=6,9$ Гц, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=611$.

Пример 90

Синтез 2-бензил-2-((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(пентилтио)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



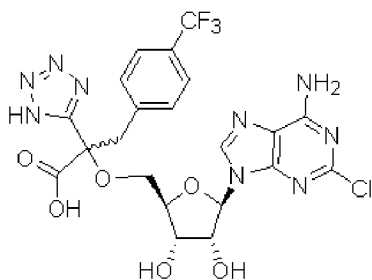
Действуя, как описано в примере 2 выше, обработкой диэтил-

2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-5-(2-хлор-6-(пентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната водн. раствором LiOH в ТГФ при комнатной температуре получали 2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлор-6-(пентилтио)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновую кислоту, указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,51 (с, 1H), 7,14-7,31 (м, 5H), 6,48-6,54 (дд, *J*=4,20, 4,35 Гц, 1H), 5,10-5,30 (дт, *J*=3,86, 52 Гц, 1H), 4,64-4,73 (дт, *J*=4,68, 17,94 Гц, 1H), 4,15-4,21 (м, 1H), 3,99-4,06 (м, 2H), 3,31-3,40 (м, 4H), 1,81-1,95 (м, 2H), 1,36-1,54 (м, 4H), 0,90-0,98 (м, 3H); ЖХ/МС [M+H]=583.

Пример 91

Синтез 2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2*H*-тетразол-5-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)пропановой кислоты



Действуя, как описано в примере 80 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(трифторметил)бензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1):

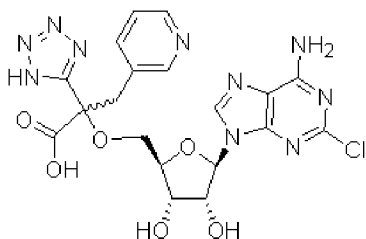
Изомер 1: δ 8,39 (ушир. с, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,38-7,25 (м, 2H), 6,03-5,94 (м, 1H), 4,80 (т, *J*=4,75 Гц, 1H), 4,48-4,38 (м, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 4,05-3,68 (м, 4H);

Изомер 2: δ 8,36 (ушир. с, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,38-7,25 (м, 2H), 6,03-5,94 (м, 1H), 4,71 (т, *J*=4,61 Гц, 1H), 4,48-4,38 (м, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 4,05-3,68 (м, 4H); ЖХ/МС [M+H]=586.

Пример 92

Синтез 2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-

3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -3- (пиридин-3-ил) -2- (1H-тетразол-5-ил) пропановой кислоты

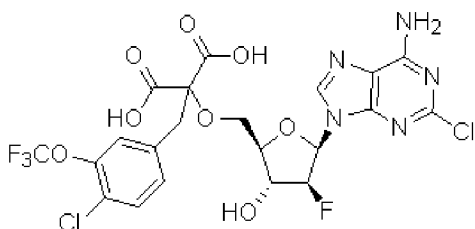


Действуя, как описано в примере 80 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(бромметил)пиридин гидробромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1): δ 8,62-8,69 (м, 2 H), 8,31-8,09 (м, 2H), 7,73-7,60 (м, 1H), 5,90-5,83 (м, 1H), 4,45-4,12 (м, 2H), 3,88-3,50 (м, 5H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=519$.

Пример 93

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-хлор-3-(трифторметокси) бензил) малоновой кислоты

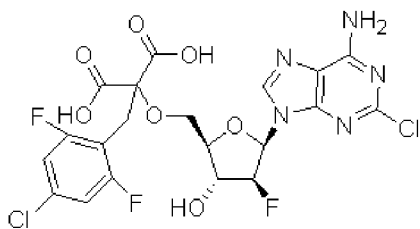


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-хлор-3-(трифторметокси)бензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,31 (ушир. с, 1H), 7,28-7,37 (м, 4H) 6,42-6,48 (дд, $J=4$, 10 Гц, 1H), 5,09-5,26 (дт, $J=4$, 7, 52 Гц, 1H), 4,64-4,70 (дт, $J=5$, 17 Гц, 1H), 4,18 (ушир. с, 1H), 4,03 (ушир. с, 2H), 3,41 (ушир. с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=614,1$.

Пример 94

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-хлор-2,6-дифторбензил)малоновой кислоты

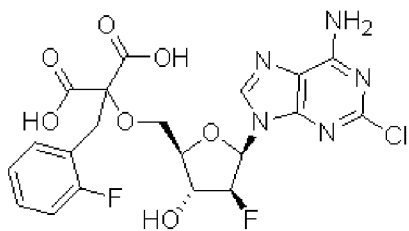


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 4-хлор-2,6-ди-фторбензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,18 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 6,88-6,96 (м, 2H), 6,33-6,39 (дд, $J=4, 10$ Гц, 1H), 5,04-5,23 (дт, $J=4,7, 52$ Гц, 1H), 4,55-4,65 (дт, $J=5, 17$ Гц, 1H), 4,25-4,31 (м, 2H), 3,93 (ушир. с, 1H), 3,43-3,59 (кв, $J=15$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=566,1$.

Пример 95

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-фторбензил)малоновой кислоты

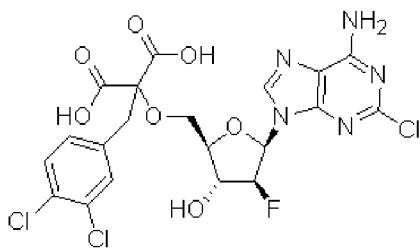


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 2-фторбензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,28 (с, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,18-7,20 (м, 2H), 6,96-7,03 (м, 1H), 6,37-6,44 (дд, $J=4, 10$ Гц, 1H), 5,04-5,24 (дт, $J=4,7, 52$ Гц, 1H), 4,61-4,67 (дт, $J=5, 17$ Гц, 1H), 4,13-4,15 (м, 1H), 3,98 (ушир. с, 2H), 3,48 (с, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=514,1$.

Пример 96

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3,4-дихлорбензил)малоновой кислоты

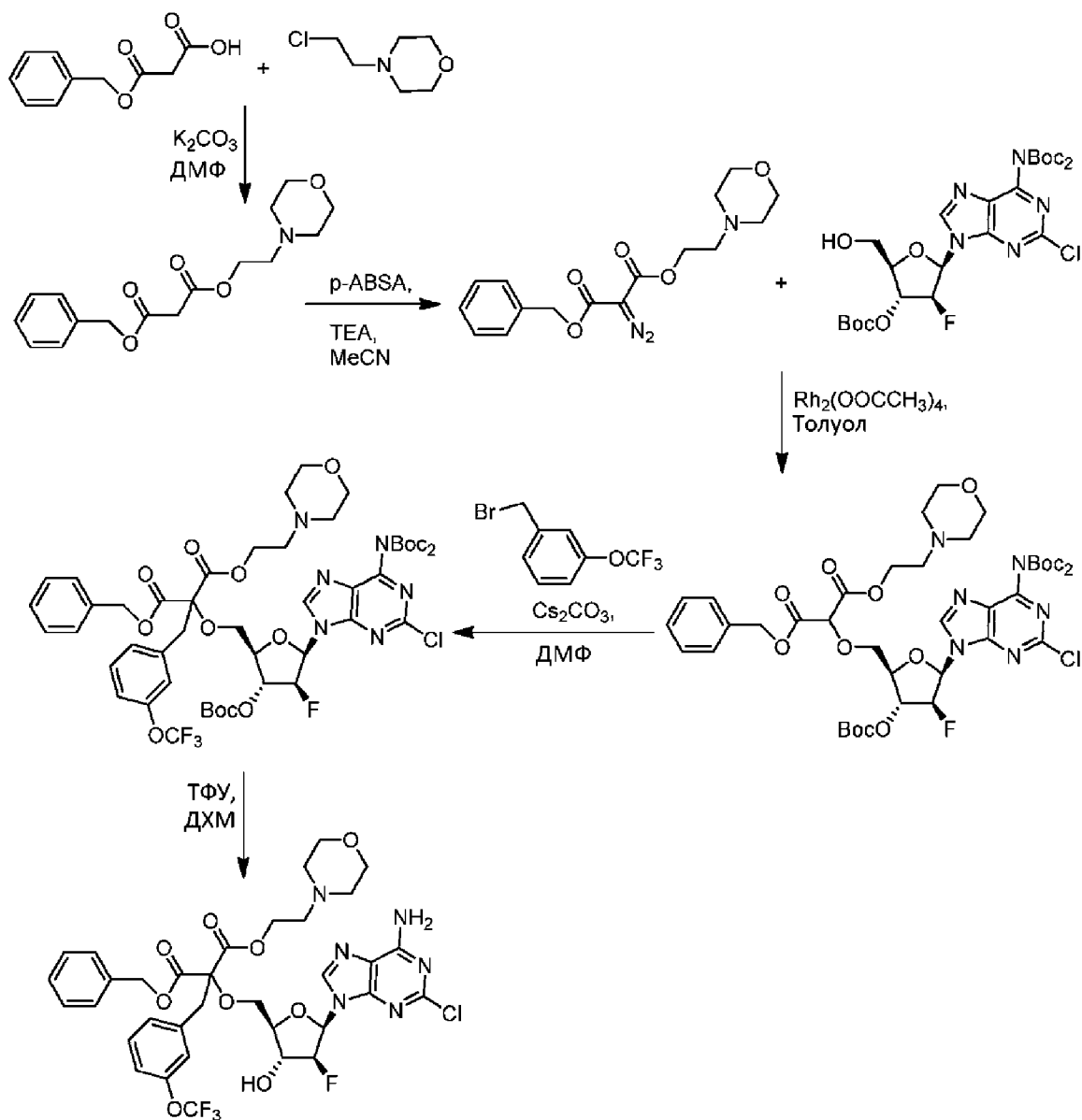


Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 3,4-ди-хлорбензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,32 (с, 1H), 7,43 (ушир. с, 1H), 7,15-7,28 (м, 2H), 6,42-6,48 (дд, $J=4, 10$ Гц, 1H), 5,09-5,29 (дт, $J=4,7, 52$ Гц, 1H), 4,65-4,73 (дт, $J=5, 17$ Гц, 1H), 4,13-4,22 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 2H), 3,50 (с, 2H): ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=564,1$.

Пример 97

Синтез 1-бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-(трифторметокси) бензил) малоната



Стадия 1:

В атмосфере газообразного аргона монобензилмалонат (1,78 г, 9,17 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (11 мл) и охлаждали на бане с температурой $0^{\circ}C$. Добавляли карбонат калия (317 мг, 2,29 ммоль, 0,25 экв.) и оставляли перемешиваться в течение 5 минут, затем добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (3,58 г, 19,3 ммоль, 2,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×40 мл) и насыщенным соевым раствором (60 мл). Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением бензил(2-морфолиноэтил)малоната (1,57 г, 55%-ный выход).

Стадия 2:

В атмосфере газообразного аргона раствор бензил (2-морфолиноэтил)малоната (1,57 г, 5,11 ммоль) растворяли в ацетонитриле (16 мл) и триэтилаmine (1,42 мл, 10,22 ммоль, 2,0 экв.) и охлаждали на бане с температурой -10°C в течение 15 минут. Со скоростью 4 мл/мин добавляли раствор 4-ацетамидобензолсульфонилазида (1,84 г, 7,67 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле (16 мл). Реакцию отслеживали с помощью ТСХ и завершали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-дiazомалоната (844 мг, 50%-ный выход).

Стадия 3:

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-Бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил-трет-бутилкарбонат (1,27 г, 2,11 ммоль) и 1-бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-дiazомалонат (844 мг, 2,53 ммоль, 1,2 экв.) помещали в 25 мл-овую круглодонную колбу и подвергали азеотропной отгонке с толуолом. Образовавшееся масло растворяли в толуоле (13 мл) в атмосфере газообразного аргона. К раствору добавляли димер ацетата родия(II) (140 мг, 0,32 ммоль, 0,15 экв.) и полученную смесь нагревали при температуре 75°C в течение 3 ч до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали до масла и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (441 мг, 19%-ный выход).

Стадия 4:

1-Бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (441 мг, 0,485 ммоль) растворяли в ДМФ (6,6 мл) и охлаждали на водяной ледяной бане. К этому раствору добавляли высушенный в печи карбонат цезия (316 мг, 0,970 ммоль,

2,0 экв.) и образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 30 минут. К этой взвеси добавляли по каплям 1-(бромметил)-3-(трифторметокси)бензол (157 мкл, 0,970 ммоль, 2,0 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и выдерживали в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетат (50 мл) и два раза промывали водой (40 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметокси)бензил)малоната (480 мг, 91%-ный выход).

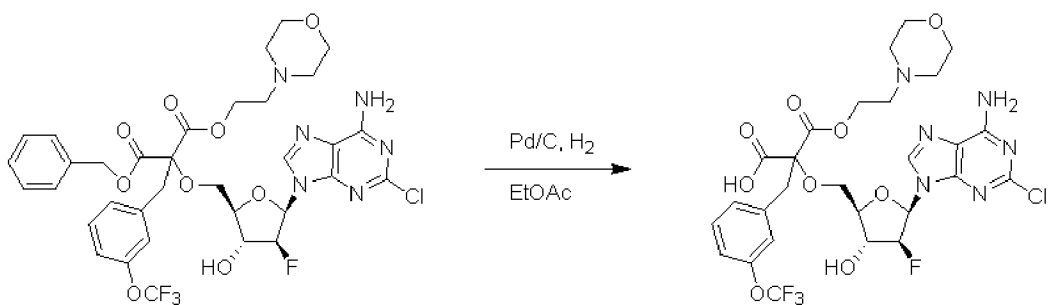
Стадия 5:

1-Бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксикарбонил)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметокси)бензил)малонат (480 мг, 0,440 ммоль) растворяли в ДХМ (6,0 мл), затем добавляли по каплям ТФУ (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов и протекание реакции отслеживали с помощью ЖХ/МС. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха. Сырой продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого 1-бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметокси)бензил)малоната.

ЖХ/МС [M+N]=783,3.

Пример 98

Синтез 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(2-морфолиноэтоксид)-3-оксо-2-(3-(трифторметокси)бензил)пропановой кислоты



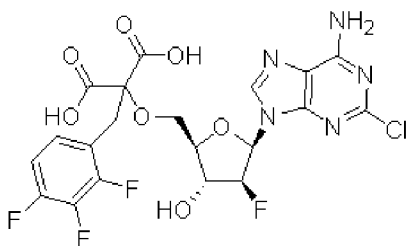
Стадия 1:

1-Бензил-3-(2-морфолиноэтил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(3-(трифторметокси) бензил) малонат (248 мг, 0,32 ммоль), растворенный при комнатной температуре в EtOAc (2,5 мл) под аргоновой «подушкой». Pd/C 10% (25 мг), помещали в круглодонную колбу и продували три раза газообразным аргоном. К круглодонной колбе присоединяли наполненный водородом баллон и колбу два раза продували. Завершение реакции отслеживали с помощью ЖХ/МС. После завершения реакции реакционную колбу продували газообразным аргоном. Реакционную взвесь фильтровали через слой из целита и два раза промывали EtOAc (5,0 мл). Фильтрат концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемой 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-3-(2-морфолиноэтокси)-3-оксо-2-(3-(трифторметокси) бензил) пропановой кислоты.

ЖХ/МС [M+H]=693,2.

Пример 99

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(2,3,4-трифторбензил)малоновой кислоты



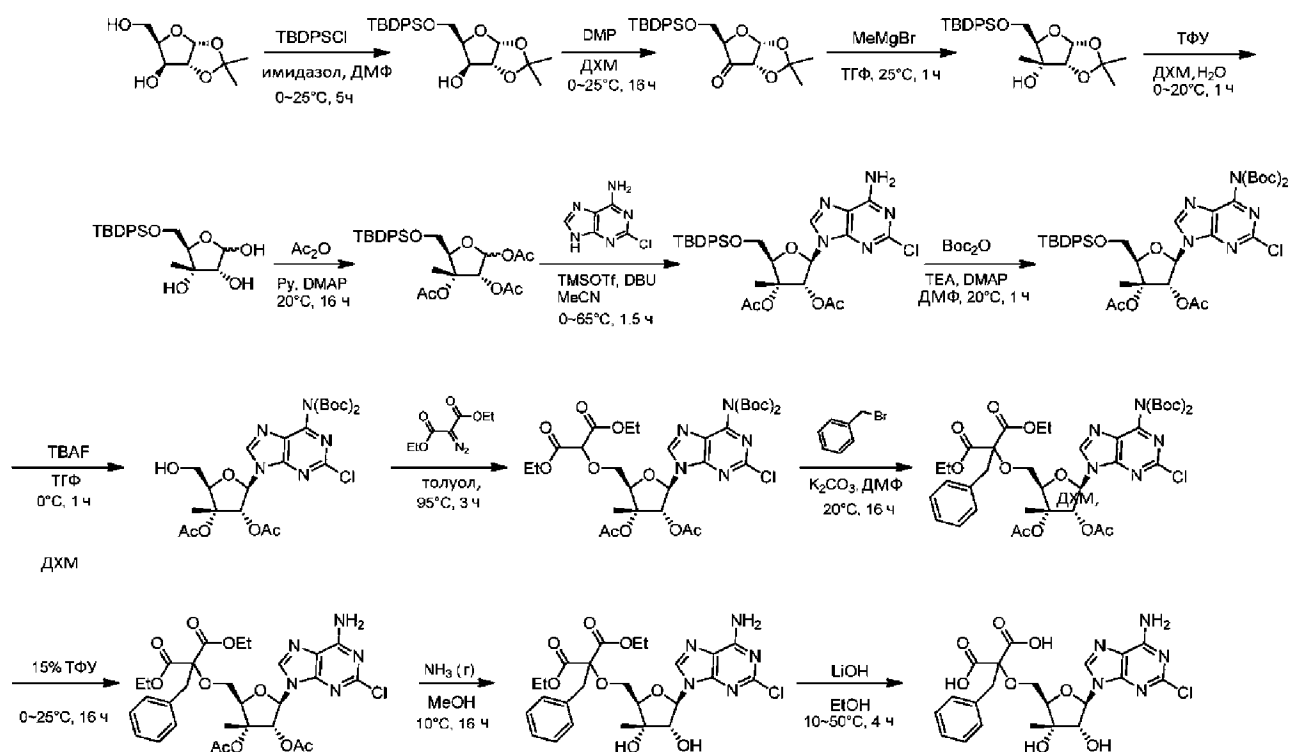
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя бензилбромид на 2,3,4-трифторбензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого

цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,30 (ушир. с, 1H), 7,15 (кв, $J=6,63$ Гц, 1H), 6,80 (кв, $J=8,61$ Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=4,41$, 12,97 Гц, 1H), 5,18 (тд, $J=3,88$, 52,34 Гц, 1H), 4,67 (тд, $J=4,11$, 17,65 Гц, 1H), 4,18-4,11 (м, 1H), 4,10-3,93 (м, 2H), 3,55-3,41 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=550$.

Пример 100

Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору 1,2-О-(1-метилэтилиден)- α -D-ксилофуранозы (40 г, 210,31 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (300 мл) при температуре 0°C в атмосфере N_2 добавляли имидазол (35,80 г, 525,78 ммоль, 2,5 экв.) и TBDPSCl (69,37 г, 252,37 ммоль, 64,83 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 5 ч, затем гасили с помощью H_2O (1000 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×250 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением продукта

(3aR,5R,6S,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (80 г, 88,7%-ный выход) в виде бесцветного сиропа.

Стадия 2:

К раствору (3aR,5R,6S,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (80 г, 186,66 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1000 мл) при температуре 0°C добавляли DMP (118,75 г, 279,99 ммоль, 86,68 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч с получением белой суспензии. Смесь гасили насыщенным водн. раствором Na₂S₂O₃ (500 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-17% EtOAc в петролейном эфире) с получением (3aR,5R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилдигидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6(3aH)-она (74,1 г, 93%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

Стадия 3:

К раствору (3aR,5R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилдигидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6(3aH)-она (40,8 г, 95,65 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (400 мл) при температуре 25°C в атмосфере N₂ добавляли MeMgBr (3M, 47,82 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч с получением суспензии коричневого цвета, затем гасили насыщенным водн. раствором NH₄Cl (500 мл). Водную фазу экстрагировали ЕА (3×400 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,6-триметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (41,77 г, 98,7%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

Стадия 4:

К раствору (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,6-триметилтетрагидрофуран-2,3,4-триола (15 г, 33,89 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (150 мл) и воде (15 мл, 832,63 ммоль, 24,57 экв.) по каплям при температуре 0°C добавляли ТФУ (150 мл, 2,03 моль, 59,78 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч, затем гасили с помощью насыщенного водн. раствора NaHCO₃ до pH 7. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×230 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (130 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением (3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилтетрагидрофуран-2,3,4-триола в виде смолы желтого цвета.

Стадия 5:

К раствору (3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилтетрагидрофуран-2,3,4-триола (8,23 г, 20,44 ммоль, 1 экв.) в пиридине (80 мл) при температуре 20°C добавляли 4-DMAP (7,49 г, 61,33 ммоль, 3 экв.) и As₂O (19,15 мл, 204,44 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 16 ч, затем гасили с помощью H₂O (530 мл). Водную фазу экстрагировали ЕА (3×230 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (240 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением триацетата (3R,4R,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилтетрагидрофуран-2,3,4-триола (10,27 г, 95%-ный выход) в виде смолы желтого цвета.

Стадия 6:

К раствору триацетата (3R,4R,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилтетрагидрофуран-2,3,4-триола (10,27 г, 19,43 ммоль, 1 экв.) в MeCN (110 мл) при температуре 0°C добавляли 2-хлор-9H-пурин-6-амин (3,62 г, 21,37

ммоль, 1,1 экв.), DBU (8,78 мл, 58,28 ммоль, 3 экв.) и TMSOTf (17,55 мл, 97,13 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 0,5 ч, затем смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 1 ч, далее гасили с помощью насыщенного водн. раствора NaHCO₃ (300 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×220 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (230 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (5,6 г, 28%-ный выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 7:

К раствору (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (5,1 г, 7,99 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (50 мл) при температуре 20°C добавляли TEA (5,56 мл, 39,96 ммоль, 5 экв.), 4-DMAP (292,89 мг, 2,40 ммоль, 0,3 экв.) и Voc₂O (8,72 г, 39,96 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч с получением суспензии желтого цвета, гасили H₂O (250 мл). Водную фазу экстрагировали EA (3×230 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-33% EtOAc в петролейном эфире) с получением (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутоксил)амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (5,59 г, 75%-ный выход) в виде пены.

Стадия 8:

К раствору (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутоксил)амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-

3,4-диилдиацетата (5,59 г, 6,67 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (60 мл) при температуре 0°C добавляли ТВАФ (1М, в ТГФ, 10,00 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч, затем разбавляли H₂O (150 мл). Водную фазу экстрагировали ЕА (3×130 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-33% EtOAc в петролейном эфире) с получением (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (3,09 г, 77%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадия 9:

К раствору (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (680 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) и Rh₂(OAc)₄ (50,09 мг, 113,33 мкмоль, 0,1 экв.) при температуре 20°C добавляли раствор диэтил-2-дiazопропандиоата (316,47 мг, 1,70 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре 95°C в течение 3 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (585 мг, 59%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадия 10:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (535 мг, 705,65 мкмоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляли K₂CO₃ (195,06 мг, 1,41 ммоль, 2 экв.) и перемешивали при температуре 20°C в течение 30 мин, затем к смеси добавляли бромметилбензол (167,62 мкл, 1,41 ммоль, 2 экв.) и перемешивали при температуре 20°C в течение 15,5

ч. Реакцию гасили H_2O (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната в виде бесцветной смолы.

Стадия 11:

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (1,05 г, 1,24 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (1,5 мл). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч, затем гасили с помощью насыщенного водн. раствора NaHCO_3 до достижения pH 7. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением диэтил-2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната в виде пены, которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки.

Стадия 12:

Смесь диэтил-2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (736 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.) в MeOH , насыщенном NH_3 , (10 мл) перемешивали при температуре 10°C в течение 16 ч, затем смесь концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоната (448 мг, 67%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

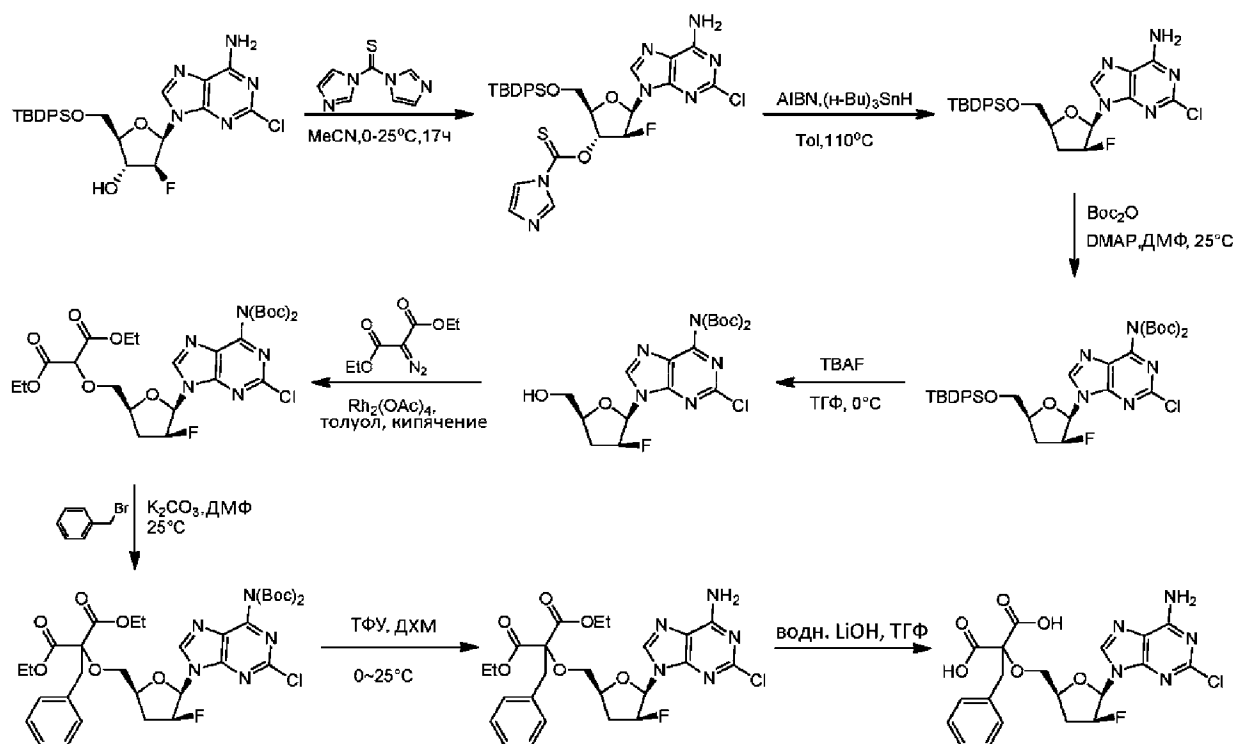
Стадия 13:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (150 мг, 265,96 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) при температуре 10°C добавляли LiOH·H₂O (55,80 мг, 1,33 ммоль, 5 экв.) в H₂O (0,5 мл). Смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 4 ч, затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в H₂O (50 мл). Водную фазу экстрагировали EA (2×50 мл). Водную фазу доводили до pH 2-3 с помощью 1*N* водн. HCl. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и затем лиофилизировали с получением 2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (с, 1 H), 7,77 (ушир. с, 2 H), 7,19 (ушир. д, *J*=6,53 Гц, 2 H), 7,03-7,14 (м, 3 H), 5,80 (д, *J*=8,03 Гц, 1 H), 4,42 (д, *J*=8,03 Гц, 1 H), 4,00 (м, 1 H), 3,60-3,73 (м, 2 H), 3,22-3,40 (м, 2 H), 1,11 (с, 3 H); ЖХ/МС [M+H] = 508,0.

Пример 101

Синтез 2-(((2*S*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

К смеси $(2R,3R,4S,5R)$ -5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил) окси) метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ола (2,6 г, 4,80 ммоль, 1 экв.) в MeCN (20 мл) при температуре 0°C добавляли TCDI (1,28 г, 7,19 ммоль, 1,5 экв.), смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 17 часов. В вышеуказанную смесь добавляли еще TCDI (1,28 г, 7,19 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 5 часов. Смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (80 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (3×40 мл), объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (17-33% EtOAc в петролейном эфире) с получением O -(($2R,3R,4S,5R$)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил) окси) метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил) 1H-имидазол-1-карботиоата (2,3 г, 59%-ный выход) в виде смолы светло-желтого цвета.

Стадия 2;

К смеси O -(($2R,3R,4S,5R$)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-

2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил) 1H-имидазол-1-карботиоата (300 мг, 459,97 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) в атмосфере N₂ добавляли AIBN (15,11 мг, 91,99 мкмоль, 0,2 экв.), смесь нагревали до температуры 110°C и в вышеуказанную смесь по каплям в атмосфере N₂ добавляли (н-Bu)₃SnH (182,56 мкл, 689,96 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 110°C, затем смесь гасили насыщенным раствором KF (20 мл), распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением 9-((2R,3S,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9H-пурин-6-амин в виде порошка белого цвета.

Стадия 3:

К смеси 9-((2R,3S,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9H-пурин-6-амин (1,20 г, 2,28 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли Вos₂O (1,10 г, 5,02 ммоль, 2,2 экв.), DMAP (83,60 мг, 684,31 мкмоль, 0,3 экв.) и TEA (793,73 мкл, 5,70 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в атмосфере N₂ в течение 0,5 часов, затем смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл×4) и объединенные экстракты промывали водой (100 мл×2), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого бис-N-Вос защищенного продукта (1,8 г) в виде смолы желтого цвета, который использовали на следующей стадии напрямую без очистки.

Стадия 4:

К смеси сырого бис-N-Вос защищенного продукта (1,68 г, 2,31 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) при температуре 0°C добавляли TBAF (1M, 3,47 мл, 1,5 экв.), смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 0,5 часа, затем реакционную смесь гасили холодной водой

(50 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×80 мл), объединенные экстракты промывали холодной водой (2×80 мл), насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде масла желтого цвета, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением желаемого спирта в виде масла желтого цвета.

Стадия 5:

К смеси спиртового продукта с предыдущей стадии (850 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли Rh₂(OAc)₄ (77,00 мг, 174,21 мкмоль, 0,1 экв.) и диэтил-2-дiazомалонат (421,62 мг, 2,26 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 115°C в атмосфере N₂ в течение 1 часа, затем смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (20 мл), органическую фазу промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*S*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната 8 (480 мг, 41%-ный выход) в виде масла светло-желтого цвета.

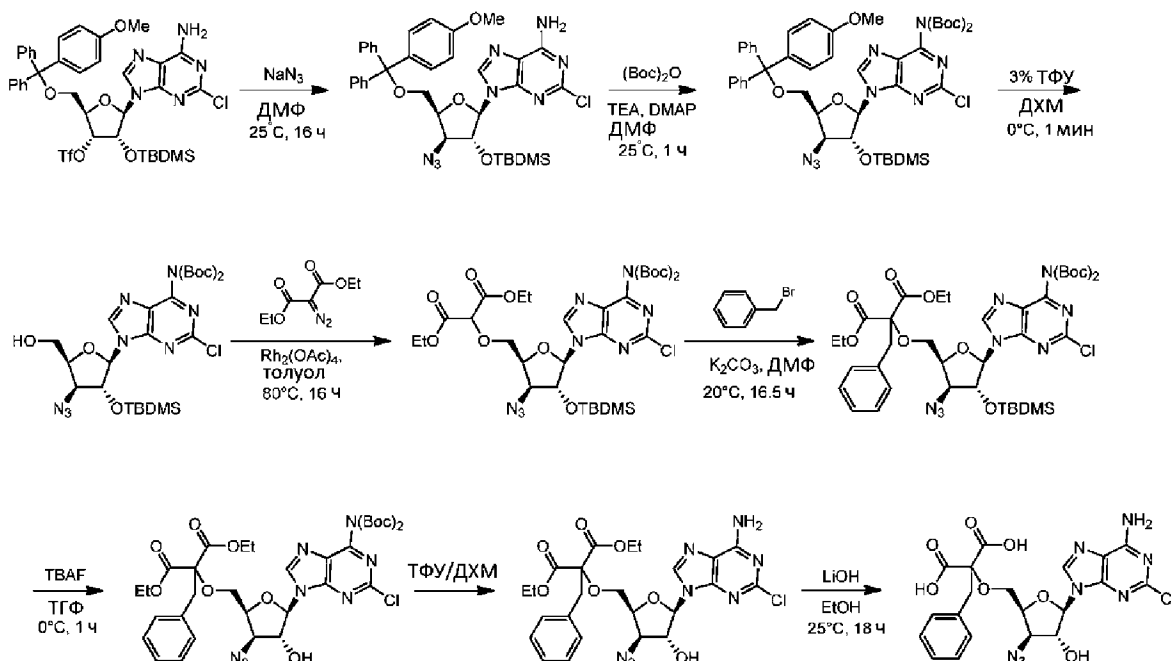
Стадии 6-8:

Действуя, как описано в примере 2 выше, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ/МС [M+H]=480,3.

Пример 102

Синтез 2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-азидо-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты

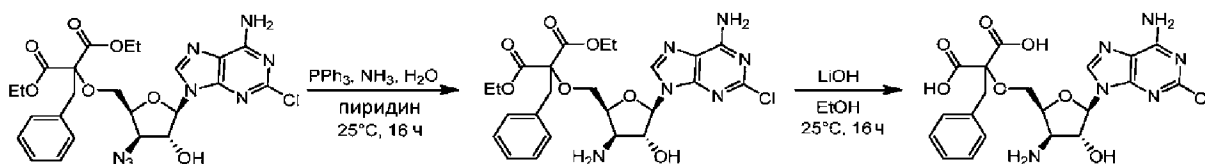


Действуя, как описано в примере 18 выше, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,20 (с, 1H), 7,03–7,20 (м, 2H), 7,05 (дд, $J=5,1$, 1,6 Гц, 3H), 5,82 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,76–4,78 (м, 1H), 4,48 (ушир. д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,88 (д, $J=4,3$ Гц, 2H), 3,29 (д, $J=5,5$ Гц, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=519,4$.

Пример 103

Синтез 2-(((2S,3R,4R,5R)-3-амино-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

В бесцветный раствор диэтил-2-(((2S,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-азидо-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (100 мг, 173,92 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли PPh_3 (72,99 мг, 278,27 мкмоль, 1,6 экв.). Бесцветный раствор перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч. К бесцветному раствору добавляли NH_4OH (0,40 мл,

2,91 ммоль, 16,72 экв.). Бесцветный раствор перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч, затем концентрировали с получением сырого диэтил-2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-амино-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (190 мг) в виде бесцветной смолы, которую использовали на следующей стадии напрямую.

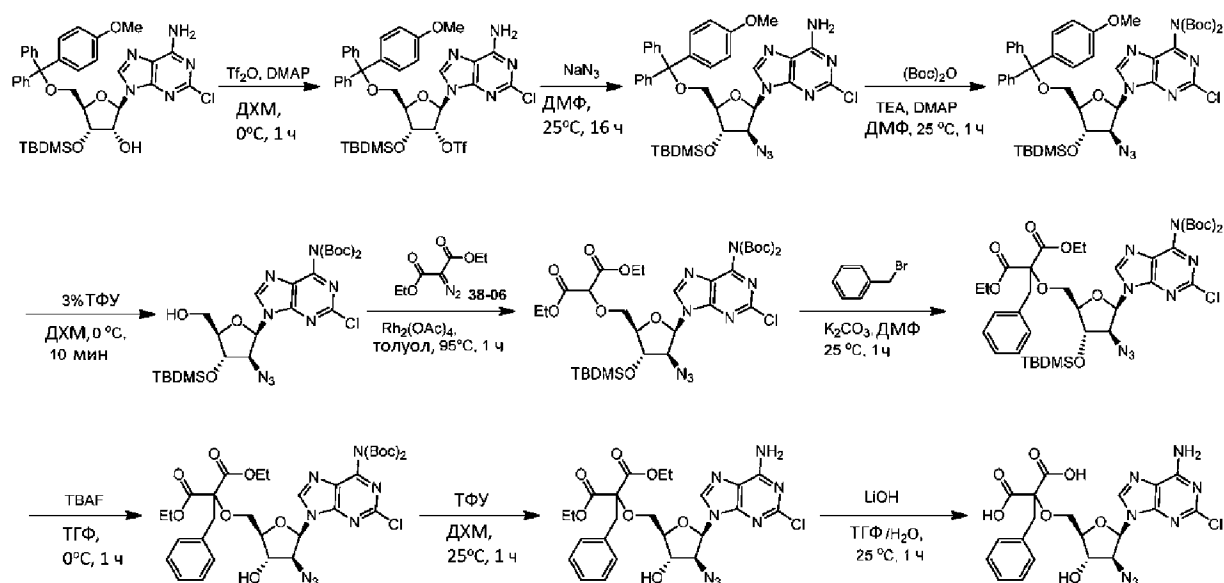
Стадия 2:

В бесцветный раствор сырого диэтил-2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-амино-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (190 мг, 173,05 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли LiOH (1*M*, 1,73 мл, 10 экв.). Бесцветный раствор перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). В водный слой добавляли 1*N* водн. HCl до установления pH 6. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Водный слой подвергали лиофильной сушке с получением твердого вещества белого цвета (190 мг). Этот сырой продукт суспендировали в 10 мл ТГФ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-амино-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,32 (ушир. с, 1H), 7,15 (ушир. с, 5H), 5,93 (ушир. с, 1H), 4,50-4,60 (м, 2H), 4,02-4,10 (м, 1H), 3,89 (ушир. с, 1H), 3,78 (ушир. д, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,18-3,27 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H]=493,4.

Пример 104

Синтез 2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-азидо-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты

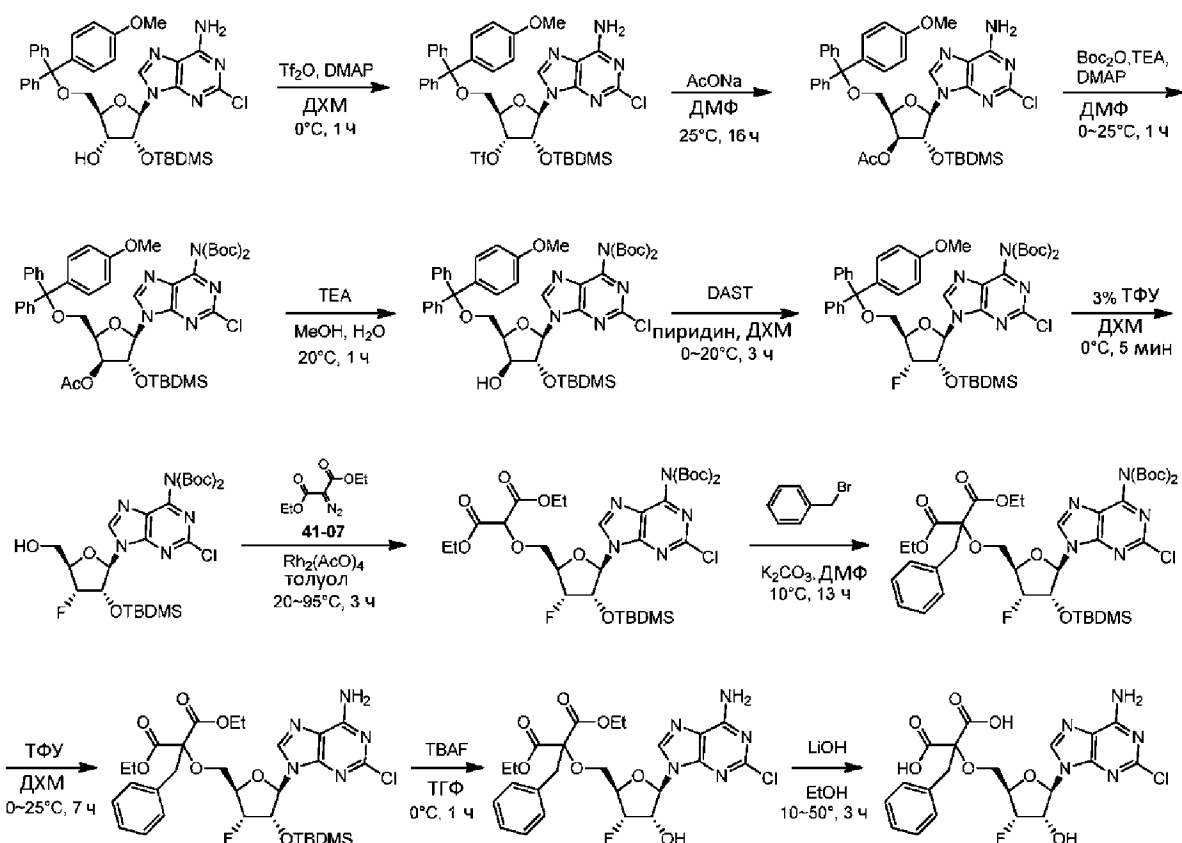


Действуя, как описано в примере 18 выше, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,43 (с, 1 H), 7,20-7,30 (м, 2 H), 7,05-7,11 (м, 3 H), 6,39 (д, J=6,53 Гц, 1 H), 4,60 (т, J=7,53 Гц, 1 H), 4,45-4,50 (м, 1 H), 4,06-4,14 (м, 2 H), 3,89-4,01 (м, 1 H), 3,33-3,49 (м, 2 H); ЖХ/МС [M+H]=518,9.

Пример 105

Синтез 2-(((2R,3S,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-метоксифенил)дифенилметокси)метил)тетрагидрофуран-3-ола (10 г, 14,53 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) при температуре 0°C добавляли 4-DMAP (5,32 г, 43,59 ммоль, 3 экв.) и TiF_2O (2,88 мл, 17,43 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч, затем гасили H_2O (500 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×340 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением производного трифлата (9,62 г, 80,7%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадия 2:

К раствору производного трифлата с предыдущей стадии (6,6 г, 8,05 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (70 мл) при температуре 25°C добавляли AcONa (6,60 г, 80,45 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч, затем смесь разбавляли H_2O (250 мл). Водную фазу экстрагировали ЕА (2×200

мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением производного ацетата (4,35 г, 74%-ный выход) в виде пены.

Стадия 3:

К смеси производного ацетата с предыдущей стадии (4,35 г, 5,96 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (40 мл) при температуре 0°C добавляли TEA (3,01 г, 29,78 ммоль, 4,15 мл, 5 экв.), 4-DMAP (218,30 мг, 1,79 ммоль, 0,3 экв.) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (6,50 г, 29,78 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч, разбавляли H_2O (250 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×240 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением бис-N-Вос производного (4,4 г, 64%-ный выход) в виде пены.

Стадия 4:

К раствору бис-N-Вос производного с предыдущей стадии (4,4 г, 4,73 ммоль, 1 экв.) в MeOH (150 мл) при температуре 20°C добавляли TEA (150 мл) и H_2O (50 мл). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч, затем в реакционную смесь добавляли H_2O (120 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×120 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (130 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением производного спирта (3,59 г, 84%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадия 5:

К раствору DAST (1,73 г, 10,74 ммоль, 1,42 мл, 6 экв.) в ДХМ (20 мл) при температуре 0°C добавляли пиридин (1,5 мл, 18,58 ммоль, 10,39 экв.) и производное спирта с предыдущей стадии

(1,59 г, 1,79 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 3 ч, затем смесь разбавляли H₂O (130 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (3×120 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (130 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением производного фторида (344 мг, 22%-ный выход) в виде пены желтого цвета.

Стадия 6:

К раствору производного фторида с предыдущей стадии (344 мг, 386,30 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (150 мкл) в ДХМ (3 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 5 мин, затем в реакционную смесь добавляли ТЕА для достижения pH 7. Затем смесь концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением производного первичного спирта (226 мг, 68%-ный выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

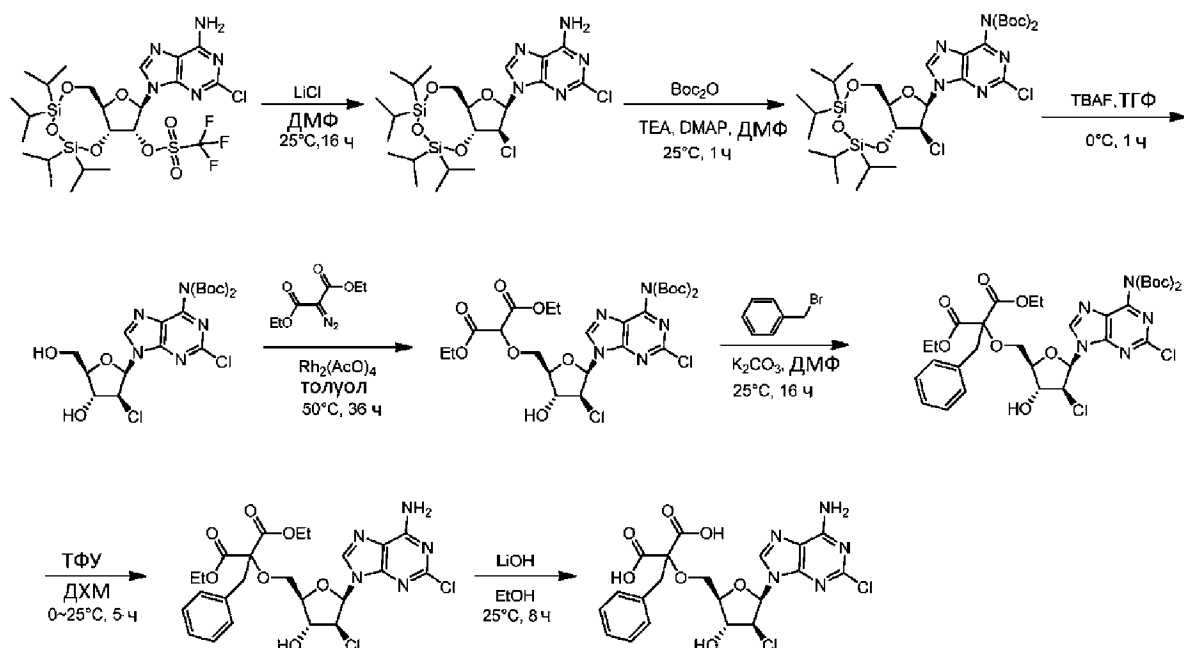
Стадии 7-11:

Действуя, как описано в примере 1 выше, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ 8,46 (ушир. с, 1 H), 7,84 (ушир. с, 2 H), 7,13-7,25 (м, 5 H), 5,94 (ушир. д, J=6,63 Гц, 1 H), 5,85 (д, J=8,00 Гц, 1 H), 4,94-5,17 (м, 1 H), 4,77-4,91 (м, 1 H), 4,37-4,48 (м, 1 H), 3,66 (ушир. с, 2 H), 3,21 (ушир. с, 2 H); ЖХ/МС [M+H]=495,9.

Пример 106

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-хлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору (6aR, 8R, 9R, 9aR)-8-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илтрифторметансульфоната (5 г, 7,39 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (60 мл) добавляли LiCl (1,57 г, 36,97 ммоль, 5 экв.). Бесцветный раствор перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч, затем его выливали в 100 мл воды и два раза экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический продукт промывали водой (200 мл), насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью системы Combi-flash (20 г силикагеля, этилацетат в петролейном эфире 20-60%) с получением 2-хлор-9-((6aR, 8R, 9S, 9aR)-9-хлор-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-6-амина (2,85 г, 69%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2:

В бесцветный раствор 2-хлор-9-((6aR, 8R, 9S, 9aR)-9-хлор-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-6-амина (2,80 г, 4,98 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (35 мл) добавляли 4-DMAP (121,60 мг, 995,31 мкмоль, 0,2 экв.), TEA (3,02 г, 29,86 ммоль, 4,16 мл, 6 экв.) и (Boc)₂O (5,43 г, 24,88 ммоль, 5,72 мл, 5 экв.). Желтый раствор перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл) два раза. Объединенные органические продукты промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта (4,2 г) в виде смолы желтого цвета. Сырой продукт очищали с помощью системы Combi-flash (20 г силикагеля, который был обработан ТЕА, этилацетат в петролейном эфире 10-25%) с получением производного бис-*N*-Вос (3,35 г, 85,95%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3:

В бесцветный раствор бис-*N*-Вос производного с предыдущей стадии (3,35 г, 4,39 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (35 мл) при температуре 0°C добавляли ТВАФ (1М, 17,57 мл, 4 экв.). Раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и два раза экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический продукт промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью системы Combi-flash (12 г силикагеля, который был обработан ТЕА, этилацетат в петролейном эфире 30-80%) с получением производного 3,5-диола (1,95 г, 81%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4:

В бесцветный раствор производного 3,5-диола с предыдущей стадии (1,94 г, 3,73 ммоль, 1 экв.) в толуоле (40 мл) добавляли $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (247,17 мг, 559,23 мкмоль, 0,15 экв.). Суспензию зеленого цвета нагревали до температуры 50°C в атмосфере N_2 . В суспензию добавляли диэтил-2-диазомалонат (902,27 мг, 4,85 ммоль, 1,3 экв.). Суспензию зеленого цвета перемешивали при температуре 50°C в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и два раза экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический продукт промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта (3,2 г) в виде

смолы фиолетового цвета. Сырой продукт очищали с помощью системы Combi-flash (20 г силикагеля, который был обработан ТЕА, этилацетат в петролейном эфире 20-70%) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-хлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1060 мг, 40%-ный выход) в виде смолы желтого цвета.

Стадия 5:

К раствору желтого цвета диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-хлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,25 г, 1,84 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляли K₂CO₃ (509,22 мг, 3,68 ммоль, 2 экв.). Суспензию желтого цвета перемешивали при температуре 25°C в течение 0,5 ч. В суспензию желтого цвета добавляли бромметилбензол (378,11 мг, 2,21 ммоль, 262,57 мкл, 1,2 экв.). Суспензию желтого цвета перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество K₂CO₃ (500 мг) и суспензию желтого цвета перемешивали при температуре 25°C еще 6 ч. Суспензию желтого цвета разбавляли водой (20 мл) два раза и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический продукт промывали водой (40 мл), насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта (2,6 г) в виде смолы желтого цвета. Сырой продукт очищали с помощью системы Combi-flash (20 г силикагеля, этилацетат в петролейном эфире 15-40%) с получением диэтил-2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-хлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (855 мг, 59%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 6:

В бесцветный раствор диэтил-2-бензил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-хлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (400 мг, 520,40 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6,7 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл,

25,95 экв.). Желтый раствор перемешивали при температуре 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (20 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический продукт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта (330 мг) в виде смолы желтого цвета. Сырой продукт очищали с помощью системы Combi-flash (4 г силикагеля, этилацетат в петролейном эфире 30-80%) с получением 290 мг бесцветной смолы. Смолу подвергали лиофильной сушке с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-хлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (260 мг, 81,6%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 7:

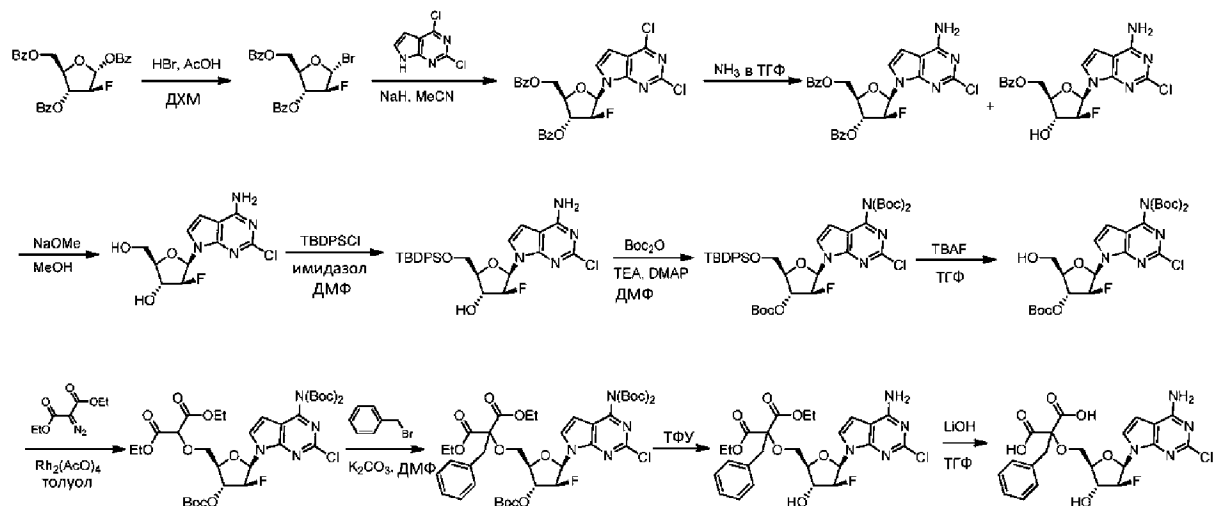
К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-хлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (110 мг, 193,52 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (4 мл) добавляли LiOH (1*M*, 1,94 мл, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 8 ч. В раствор добавляли 2*N* HCl (водн.) для достижения pH 5, и смесь экстрагировали EtOAc (4×5 мл). Объединенные органические продукты сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ и подвергали лиофильной сушке с получением 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-хлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты (22,0 мг, 22%-ный выход) в виде порошка белого цвета.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ , 41 (с, 1*H*), 7,85 (ушир. с, 2*H*), 7,16-7,22 (м, 2*H*), 7,10-7,15 (м, 3*H*), 6,41 (д, $J=6,3$ Гц, 1*H*), 6,16 (ушир. с, 1*H*), 4,75-4,83 (м, 1*H*), 4,54 (ушир. т, $J=7,5$ Гц, 1*H*), 3,97 (м, 1*H*), 3,91 (м, 2*H*), 3,24 (с, 2*H*); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=512,4$.

Пример 107

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-2-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-

ил) метокси) -2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору соединения $(2R,3S,4R,5R)$ -5-((бензоилокси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2,4-диилдибензоата (4 г, 8,61 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (12 мл) добавляли HBr (6,56 г, 28,36 ммоль, 4,4 мл, 35%-ной чистоты в AcOH, 3,29 экв.). Раствор перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч. pH реакционной смеси довели до 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.), затем экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×2). Раствор сушили Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением производного бромида (3,59 г, сырого) в виде масла желтого цвета.

Стадия 2:

К раствору соединения $((2R,3R,4S,5R)$ -3-(бензоилокси)-5-бром-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (1,91 г, 10,18 ммоль, 1,2 экв.) в безводном MeCN (100 мл) при температуре 0°C добавляли NaN (407,12 мг, 10,18 ммоль, 60%-ной чистоты, 1,2 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 20 мин. В течение 10 мин добавляли по каплям раствор соединения 2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (3,59 г, 8,48 ммоль, 1 экв.) в MeCN (20 мл). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 1,5 ч, затем гасили с помощью воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка в виде

пены желтого цвета. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на 40 г колонке с силикагелем (элюировали смесью 10-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(бензоилокси)-5-(2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (3,8 г, 84%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадия 3:

К раствору NH₃ в ТГФ (40 мл) добавляли производное ди-хлор продукта с предыдущей стадии (2 г, 3,77 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 16 часов в автоклаве. Реакционную смесь концентрировали с получением смеси (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илбензоата и (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илбензоата (2,2 г) в виде твердого вещества белого цвета. Эту сырую смесь использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки.

Стадия 4:

К раствору смеси (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илбензоата и (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илбензоата (6,60 г, 16,22 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) в атмосфере N₂ добавляли CH₃ONa/MeOH (1,5*M*, 108,16 мл, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч. pH реакционной смеси доводили до 5~6 с помощью 2*N* HCl (водн.), экстрагировали EtOAc (150 мл×4). Органическую фазу собирали и промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×3), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка (5,5 г) в виде масла желтого цвета. Сырой продукт очищали с помощью системы Combi-flash на 40 г силикагеля (элюировали смесью 25-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола

(2,45 г, выход: 46%) в виде твердого вещества белого цвета.

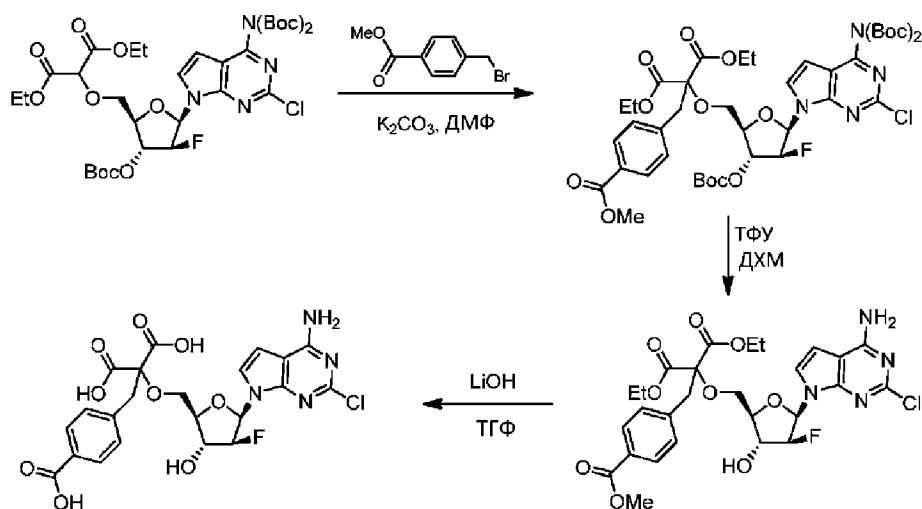
Стадии 5-11:

Действуя, как описано в примере 1 выше, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц,) δ 13,49 (ушир. с, 2 Н), 7,58 (ушир. с, 2 Н), 7,24-7,30 (м, 1 Н), 7,13-7,24 (м, 5 Н), 6,59 (д, $J=3,76$ Гц, 1 Н), 6,43 (дд, $J=16,69$, 4,14 Гц, 1 Н), 5,95 (ушир. с, 1 Н), 5,00-5,19 (м, 1 Н), 4,42 (ушир. д, $J=18,07$ Гц, 1 Н), 3,95 (м, 1 Н), 3,78 (ушир. с, 2 Н), 3,21 (ушир. с, 2 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=494,9$.

Пример 108

Синтез 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-2-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты



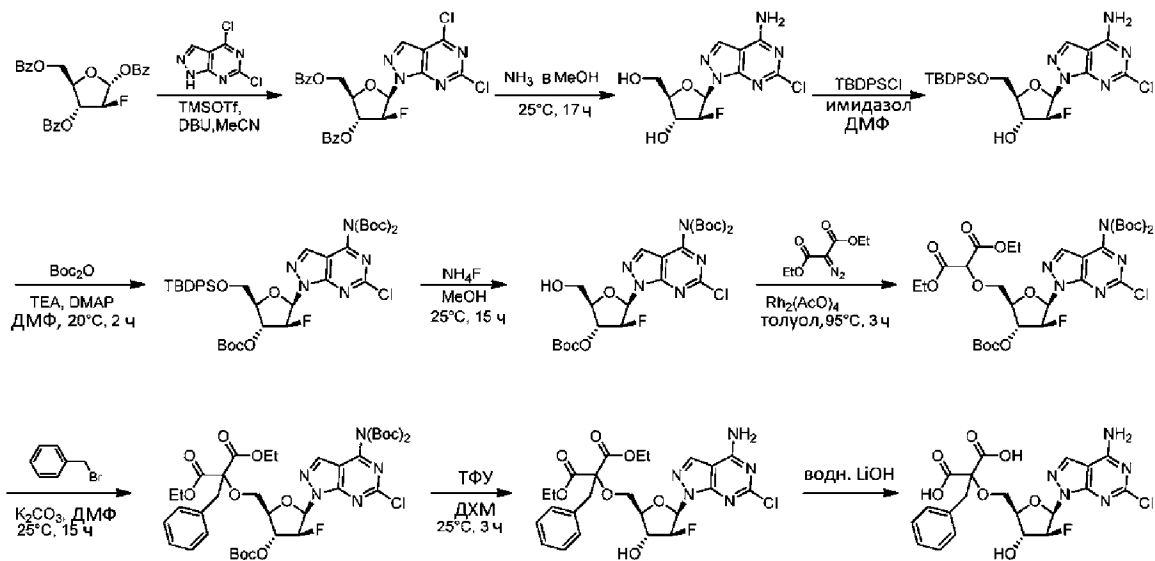
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя диэтил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат на диэтил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил)амино)-2-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): δ 12,30-14,28 (ушир. с, 2 Н), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,57 (ушир. с, 2 Н), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц,

2 Н), 7,21-7,30 (м, 1 Н), 6,59 (д, $J=4,0$ Гц, 1 Н), 6,44 (дд, $J=16,4, 4,0$ Гц, 1 Н), 5,97 (ушир. с, 1 Н), 5,00-5,23 (м, 1 Н), 4,42 (м, 1 Н), 3,92-4,01 (м, 1 Н), 3,84 (ушир. д, $J=4,4$ Гц, 2 Н), 3,24 (с, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=538,9$.

Пример 109

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-6-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1:

В смесь 3,5-ди-*O*-бензоил-2-дезоксид-2-фтор- α -D-арабинофуранозилбромид (5 г, 10,77 ммоль, 1 экв.) и 4,6-дихлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (2,24 г, 11,84 ммоль, 1,1 экв.) в безводном MeCN (80 мл) при температуре 0°C добавляли DBU (4,92 г, 32,30 ммоль, 4,87 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 5 минут и затем добавляли по каплям TMSOTf (10,77 г, 48,45 ммоль, 8,75 мл, 4,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин и затем перемешивали при температуре 70°C в течение 17 часов, затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtAc (200 мл) и органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-17%

этилацетата в петролейном эфире) с получением ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(бензоилокси)-5-(4,6-дихлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (3 г, 51,7%-ный выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 2:

К продукту с предыдущей стадии (2,5 г, 4,71 ммоль, 1 экв.) добавляли MeOH, насыщенный NH₃, (188,21 мкмоль, 30 мл). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 17 часов, затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-6-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола в виде порошка белого цвета.

Стадия 3:

К смеси производного диола с предыдущей стадии (720 мг, 2,37 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли TBDPSCl (582,16 мкл, 2,27 ммоль) и имидазол (403,53 мг, 5,93 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 17 часов, затем смесь распределяли между водой (50 мл) и ЕА (80 мл), водную фазу экстрагировали ЕА (3×30 мл), объединенные экстракты промывали водой (2×80 мл), насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-75% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-амино-6-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ола в виде порошка белого цвета.

Стадия 4:

К смеси продукта с предыдущей стадии (1,32 г, 2,44 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли ТЕА (1,23 г, 12,18 ммоль, 1,69 мл, 5 экв.), 4-DMAP (89,25 мг, 730,53 мкмоль, 0,3 экв.) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (2,66 г, 12,18 ммоль, 2,80 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 2

часов, затем смесь распределяли между ЕА (50 мл) и водой (50 мл), водную фазу экстрагировали ЕА (15 мл×3) и объединенные экстракты промывали водой (50 мл×2), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смола очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-14% этилацетата в петролейном эфире) с получением три-Вос защищенного продукта (1 г, 47%-ный выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 5:

К смеси три-Вос защищенного продукта с предыдущей стадии (900 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) при температуре 25°C добавляли NH_4F (158,27 мг, 4,27 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 15 часов, затем смесь гасили холодной водой (40 мл), экстрагировали ЕА (50 мл×3), объединенные экстракты промывали водой (50 мл×2), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смола очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетата в петролейном эфире) с получением производного первичного спирта (470 мг, 70%-ный выход) в виде пены.

Стадия 6:

К смеси производного первичного спирта с предыдущей стадии (360 мг, 596,00 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (26,34 мг, 59,60 мкмоль, 0,1 экв.), смесь перемешивали при температуре 95°C и затем в вышеуказанную смесь добавляли по каплям диэтил-2-дiazомалонат (166,43 мг, 894,00 мкмоль, 1,5 экв.) в толуоле (2 мл). Смесь перемешивали при температуре 95°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов с получением смеси зеленого цвета. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-(N-(трет-бутоксикарбонил) трет-

бутоксил) амино) -6-хлор-1*H*-пиразоло [3,4-*d*] пиримидин-1-ил) -3-
((трет-бутоксикарбонил) окси) -4-фтортетрагидрофуран-2-
ил) метокси) малоната (330 мг, 68%-ный выход) в виде масла белого
цвета.

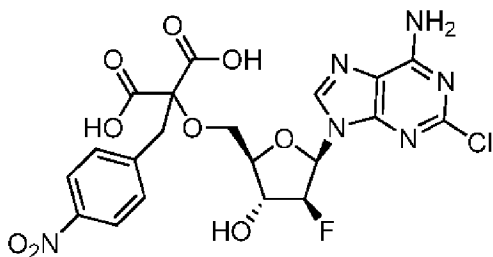
Стадии 7-9:

Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя диэтил-
2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5- (6- (*N*- (трет-бутоксикарбонил) (трет-
бутоксил) амино) -2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -3- ((трет-
бутоксикарбонил) окси) -4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси) малонат
на диэтил-2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5- (4- ((*N*- (трет-
бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино) -6-хлор-1*H*-пиразоло [3,4-
d] пиримидин-1-ил) -3- ((трет-бутоксикарбонил) окси) -4-
фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси) малонат, получали указанное в
заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого
цвета.

ЖХ/МС [M+H]=496,1.

Пример 110

Синтез 2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5- (6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -
4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2- (4-
нитробензил) малоновой кислоты



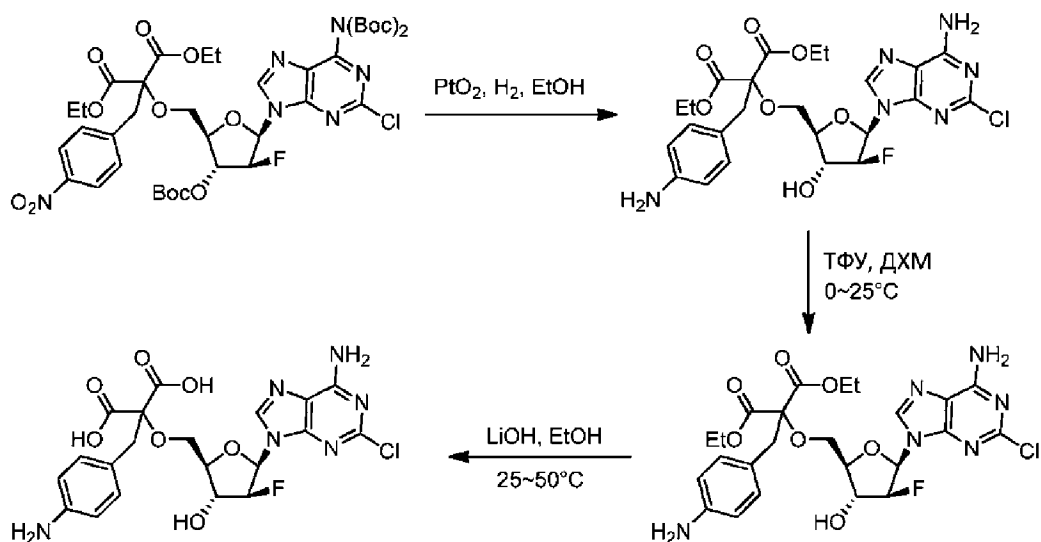
Действуя, как описано в примере 2 выше, но заменяя
бензилбромид на 4-нитробензилбромид, получали указанное в
заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого
цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,23 (с, 1 H), 7,96 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,50 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 6,43 (дд, *J*=12,0, 4,80 Гц, 1 H), 5,08-5,26 (м, 1 H), 4,62-4,74 (м, 1 H), 4,13-4,19 (м, 1 H), 3,95-4,11 (м, 2 H), 3,45-3,57 (м, 2 H); ЖХ/МС [M+H]=541,3.

Пример 111

Синтез 2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5- (6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -

4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2- (4-аминобензил) малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-нитробензил)малоната (8,16 г, 9,09 ммоль, 1 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли PtO₂ (310,86 мг, 1,37 ммоль, 1,51e-1 экв.) в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 4 ч, затем смесь фильтровали через слой из целита. Фильтрат концентрировали досуха с получением диэтил-2-(4-аминобензил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (7,5 г) в виде пены не совсем белого цвета.

Стадия 2:

К раствору производного амина с предыдущей стадии (1 г, 1,15 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (1,5 мл, 20,26 ммоль, 17,57 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 3 ч, затем реакцию смесь промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ для достижения pH 7. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой

продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-аминобензил)малоната (512 мг, 78%-ный выход) в виде смолы желтого цвета.

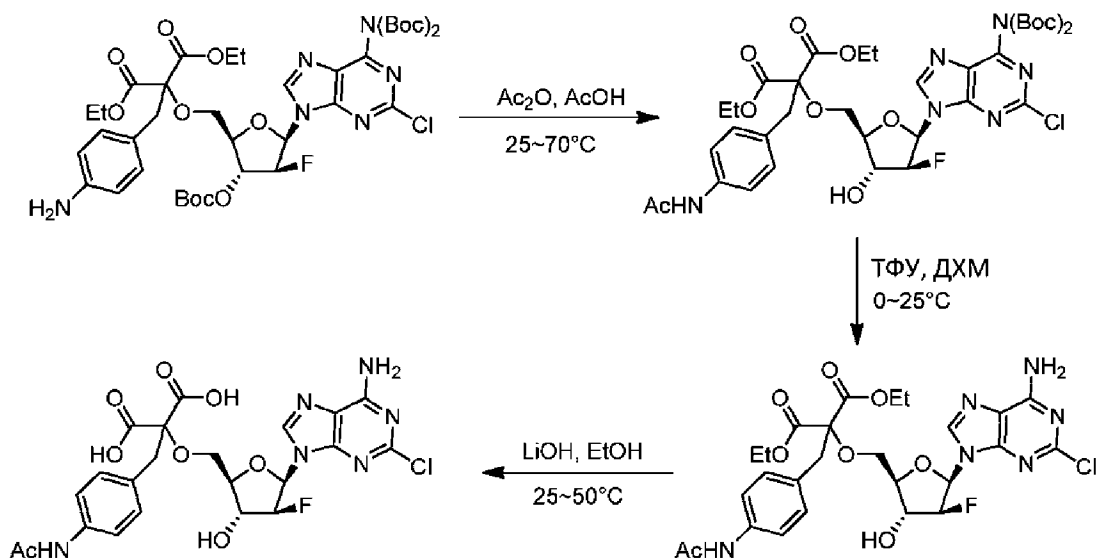
Стадия 3:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-аминобензил)малоната (512 мг, 903,05 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) при температуре 25°C добавляли LiOH (108,14 мг, 4,52 ммоль, 5 экв.) в H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 16 ч, затем смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в H₂O (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Водную фазу доводили до pH 2-3 с помощью 1*N* водн. HCl. Водную фазу лиофилизовали. Сырой продукт очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-аминобензил)малоновой кислоты (76,4 мг, 16%-ный выход) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ 8,29 (д, *J*=1,76 Гц, 1 H), 7,88 (ушир. с, 2 H), 6,92 (д, *J*=8,53 Гц, 2 H), 6,50 (ушир. д, *J*=7,78 Гц, 2 H), 6,34 (дд, *J*=13,93, 4,64 Гц, 1 H), 6,01 (ушир. с, 1 H), 5,14-5,31 (м, 1 H), 4,51 (ушир. д, *J*=17,57 Гц, 1 H), 3,97-4,02 (м, 1 H), 3,80 (м, 2 H), 3,07 (с, 2 H); ЖХ/МС [M+H]=511.

Пример 112

Синтез 2-(4-ацетамидобензил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-(4-аминобензил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)(трет-бутоксил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,49 г, 1,72 ммоль, 1 экв.) в AcOH (15 мл) при температуре 25°C добавляли Ac_2O (262,72 мг, 2,57 ммоль, 241,03 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 2 ч, затем реакцию гасили H_2O (100 мл). Водную фазу экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением диэтил-2-(4-ацетамидобензил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)(трет-бутоксил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (2,35 г) в виде масла желтого цвета.

Стадии 2-3:

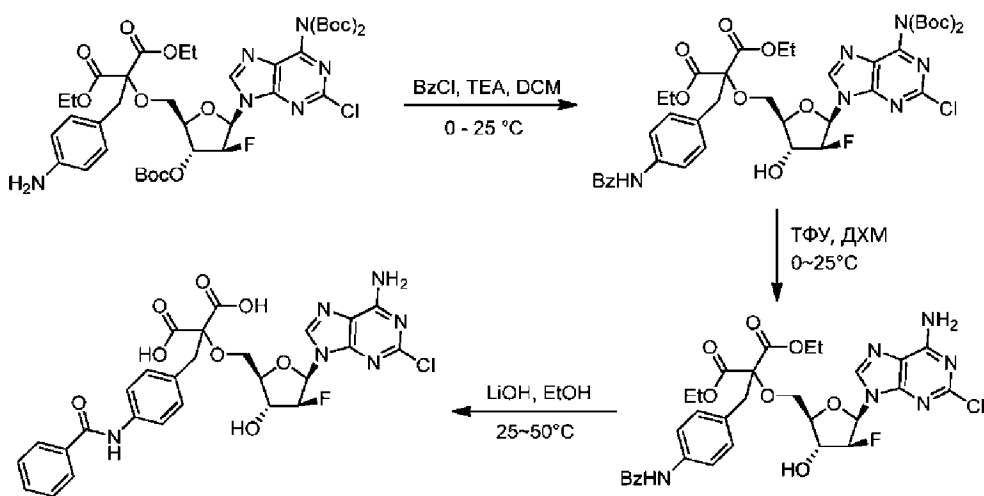
Действуя, как описано в примере 2 выше, из диэтил-2-(4-ацетамидобензил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)(трет-бутоксил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната до 2-(4-ацетамидобензил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой, кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого

вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 9,83 (с, 1 Н), 8,27 (д, $J=1,76$ Гц, 1 Н), 7,88 (ушир. с, 2 Н), 7,37 (д, $J=8,28$ Гц, 2 Н), 7,12 (д, $J=8,53$ Гц, 2 Н), 6,35 (дд, $J=13,43$, 4,64 Гц, 1 Н), 5,15-5,35 (м, 1 Н), 4,51 (м, 1 Н), 4,01 (кв, $J=4,85$ Гц, 1 Н), 3,88 (ушир. д, $J=4,52$ Гц, 2 Н), 3,20 (с, 2 Н), 1,99 (с, 3 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=553,1$.

Пример 113

Синтез 2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-бензамидобензил)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-(4-аминобензил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1 г, 1,15 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при температуре 0°C добавляли ТЕА (240,72 мкл, 1,73 ммоль, 1,5 экв.) и BzCl (200,92 мкл, 1,73 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч, затем реакционную смесь разбавляли H_2O (130 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×130 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(4-бензамидобензил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-

бутоксил) амино) -2-хлор-9H-пурин-9-ил) -3- ((трет-бутоксикарбонил) окси) -4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (780 мг, 65%-ный выход) в виде пены желтого цвета.

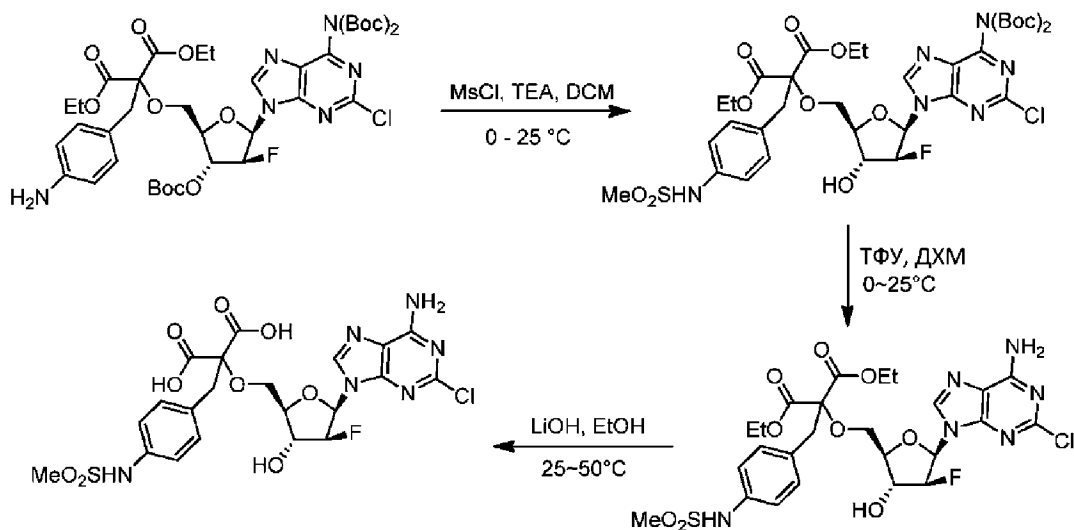
Стадии 2-3:

Действуя, как описано в примере 2 выше, из диэтил-2-(4-бензамидобензил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната до 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-бензамидобензил) малоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 10,16 (с, 1 H), 8,29 (д, $J=2,01$ Гц, 1 H), 7,90-7,94 (м, 2 H), 7,87 (ушир. с, 2 H), 7,49-7,61 (м, 5 H), 7,20 (д, $J=8,78$ Гц, 2 H), 6,36 (дд, $J=13,55$, 4,52 Гц, 1 H), 5,16-5,36 (м, 1 H), 4,53 (м, 1 H), 3,98-4,06 (м, 1 H), 3,91 (ушир. д, $J=4,77$ Гц, 2 H), 3,24 (с, 2 H); ЖХ/МС $[M+H]=615,1$.

Пример 114

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(метилсульфонамидо) бензил) малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-(4-аминобензил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-

(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,5 г, 1,73 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при температуре 0°C добавляли ТЕА (262,51 мг, 2,59 ммоль, 361,09 мкл, 1,5 экв.), DMAP (21,13 мг, 172,95 мкмоль, 0,1 экв.) и MsCl (401,58 мкл, 5,19 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч, затем смесь гасили H_2O (50 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Mg_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-40% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метилсульфонамидо)бензил)малоната (900 мг, 55%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадии 2-3:

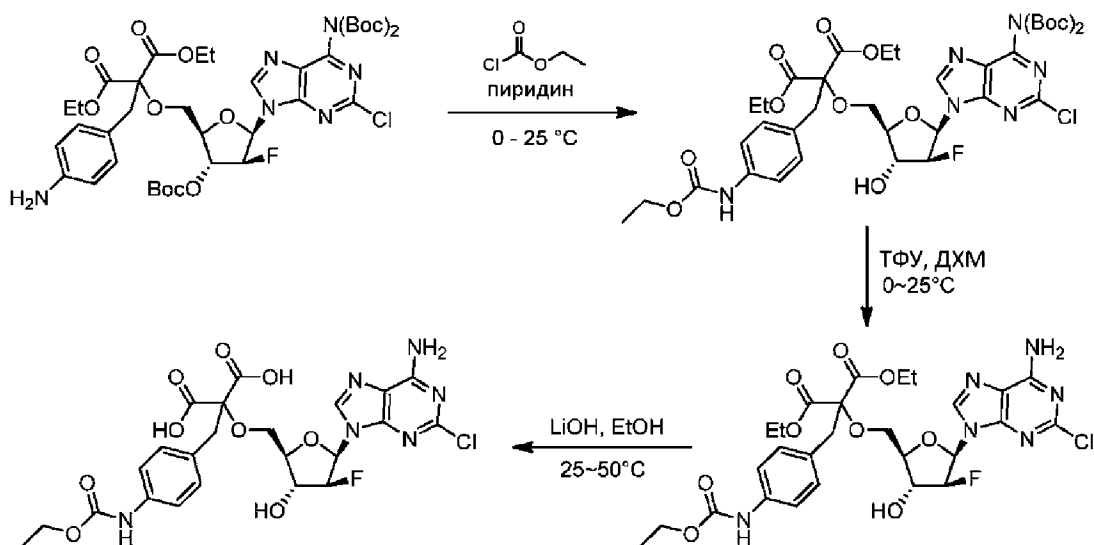
Действуя, как описано в примере 2 выше, из диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метилсульфонамидо)бензил)малонат до 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метилсульфонамидо)бензил)малоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц,) δ 9,60 (с, 1 H), 8,26 (д, $J=1,51$ Гц, 1 H), 7,87 (ушир. с, 2 H), 7,18 (д, $J=8,53$ Гц, 2 H), 7,00 (д, $J=8,53$ Гц, 2 H), 6,35 (дд, $J=13,05$, 4,77 Гц, 1 H), 5,17-5,34 (м, 1 H), 4,52 (дт, $J=18,63$, 4,99 Гц, 1 H), 4,02 (м, 1 H), 3,89 (ушир. д, $J=4,27$ Гц, 2 H), 3,21 (с, 2 H), 2,90 (с, 3 H); ЖХ/МС [M+H]=589.

Пример 115

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-

4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2- (4-
((этоксикарбонил) амино) бензил) малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-(4-аминобензил)-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1 г, 1,15 ммоль, 1 экв.) в Р_у (20 мл) при температуре 0°C добавляли этилхлороформиат (164,64 мкл, 1,73 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч, затем реакцию гасили Н₂О (100 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-((этоксикарбонил) амино) бензил)малоната (665 мг, 61%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадии 2-3:

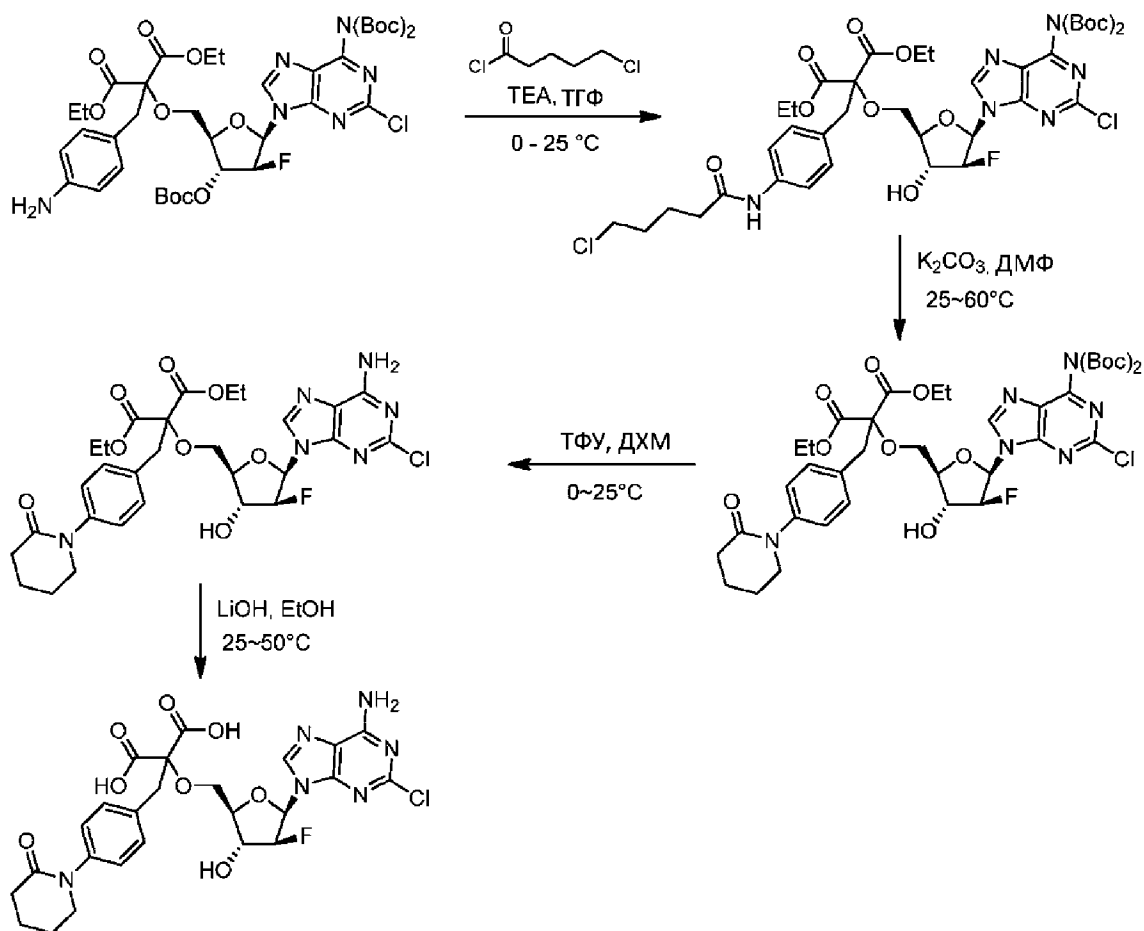
Действуя, как описано в примере 2 выше, из диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил) окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-

((этоксикарбонил) амино) бензил) малоната до 2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(4- ((этоксикарбонил) амино) бензил) малоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 9,49 (с, 1 Н), 8,27 (д, $J=1,76$ Гц, 1 Н), 7,87 (ушир. с, 2 Н), 7,25 (ушир. д, $J=8,28$ Гц, 2 Н), 7,11 (д, $J=8,53$ Гц, 2 Н), 6,35 (дд, $J=13,55$, 4,77 Гц, 1 Н), 5,15-5,34 (м, 1 Н), 4,46-4,56 (м, 1 Н), 3,98-4,05 (м, 2 Н), 4,05-4,12 (кв, $J=7,19$ Гц, 2 Н), 3,18 (с, 2 Н), 1,20-1,24 (т, $J=7,2$ Гц, 3 Н); ЖХ/МС $[M+H]=583,1$.

Пример 116

Синтез 2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(4-(2-оксопиперидин-1-ил) бензил) малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-(4-аминобензил)-2- (((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) -5-(6-*N*- (трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино) -2-хлор-9*H*-пурин-

9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1 г, 1,15 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) при температуре 0°C добавляли ТЕА (240,72 мкл, 1,73 ммоль, 1,5 экв.) и 5-хлорвалероилхлорид (178,74 мкл, 1,38 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч, затем смесь гасили H₂O (50 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(5-хлорпентанамидо)бензил)малоната (789 мг, 69%-ный выход) в виде пены белого цвета.

Стадии 2:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(5-хлорпентанамидо)бензил)малоната (789 мг, 800,31 мкмоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) при температуре 25°C добавляли K₂CO₃ (331,82 мг, 2,40 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 4 ч, затем реакцию гасили H₂O (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-33% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил) (*трет*-бутоксил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)бензил)малоната (679 мг, 76%-ный выход) в виде смолы желтого цвета.

Стадии 3-4:

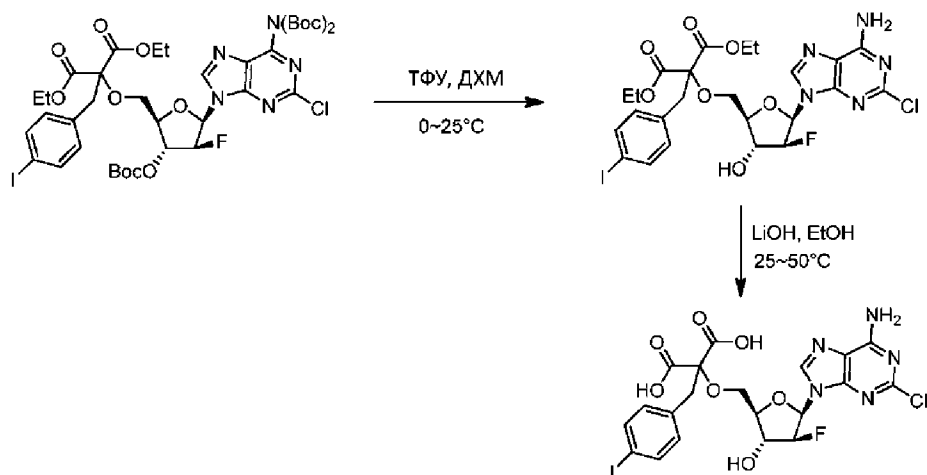
Действуя, как описано в примере 2 выше, из диэтил-2-

(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(2-оксопиперидин-1-ил) бензил) малоната до 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(2-оксопиперидин-1-ил) бензил) малоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц,) δ 14,32-12,09 (ушир. с, 2H), 8,25 (д, *J*=1,76 Гц, 1 H), 7,88 (ушир. с, 2 H), 7,20 (д, *J*=8,53 Гц, 2 H), 7,01 (д, *J*=8,28 Гц, 2 H), 6,35 (дд, *J*=12,55, 4,77 Гц, 1 H), 5,17-5,35 (м, 1 H), 4,53 (дт, *J*=18,63, 4,99 Гц, 1 H), 4,00 (ушир. д, *J*=3,76 Гц, 1 H), 3,87-3,92 (м, 2 H), 3,44-3,49 (м, 2 H), 3,26 (с, 2 H), 2,31-2,37 (м, 2 H), 1,74-1,84 (м, 4 H); ЖХ/МС [M+H]=593,1.

Пример 117

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-йодбензил) малоновой кислоты



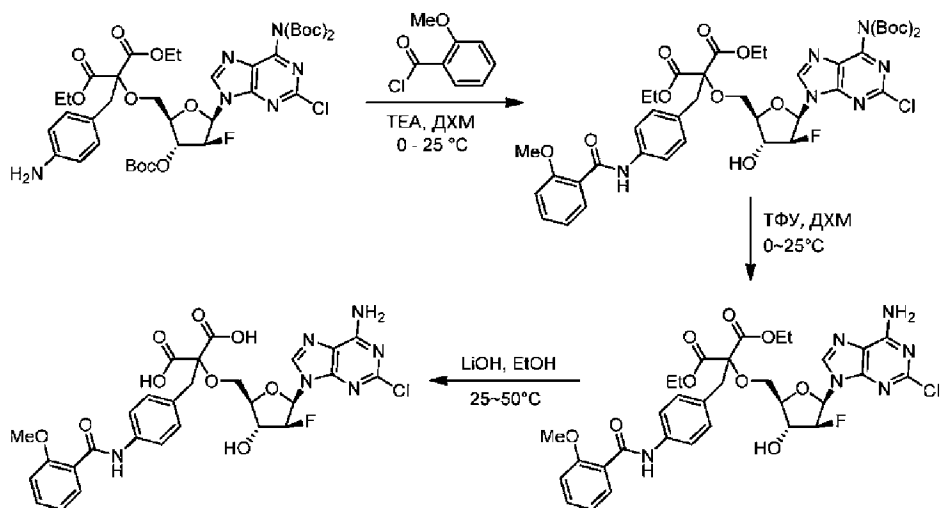
Действуя, как описано в примере 2 выше, путем замены бензилбромида на 4-йодбензилбромид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц,) δ 8,24 (д, *J*=2,01 Гц, 1 H), 7,88 (ушир. с, 2 H), 7,49 (д, *J*=8,28 Гц, 2 H), 7,01 (д, *J*=8,28 Гц, 2 H), 6,34 (дд, *J*=13,18, 4,64 Гц, 1 H), 5,16-5,34 (м, 1 H), 4,46-

4,56 (м, 1 Н), 3,97-4,00 (м, 1 Н), 3,87 (ушир. д, $J=4,52$ Гц, 2 Н), 3,20 (с, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=621,9$.

Пример 118

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(2-метоксибензамидо) бензил) малоновой кислоты

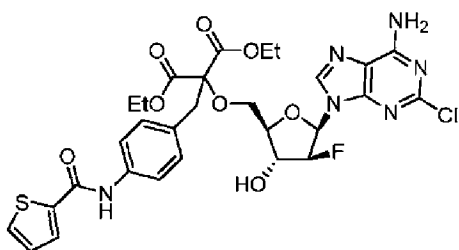


Действуя, как описано в примере 113 выше, путем замены бензоилхлорида на 2-метоксибензоилхлорид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 10,02 (с, 1 Н), 8,30 (д, $J=1,25$ Гц, 1 Н), 7,88 (ушир. с, 2 Н), 7,61 (дд, $J=7,53, 1,51$ Гц, 1 Н), 7,54 (ушир. д, $J=8,53$ Гц, 2 Н), 7,43-7,52 (м, 1 Н), 7,16 (ушир. д, $J=7,28$ Гц, 3 Н), 7,05 (т, $J=7,40$ Гц, 1 Н), 6,35 (дд, $J=13,55, 4,52$ Гц, 1 Н), 5,97-6,13 (м, 1 Н), 5,14-5,39 (м, 1 Н), 4,45-4,61 (м, 1 Н), 4,02 (кв, $J=4,60$ Гц, 1 Н), 3,88 (с, 3 Н), 3,79-3,87 (м, 2 Н), 3,14-3,22 (с, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=645,1$.

Пример 118

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(тиофен-2-карбоксамидо) бензил) малоновой кислоты



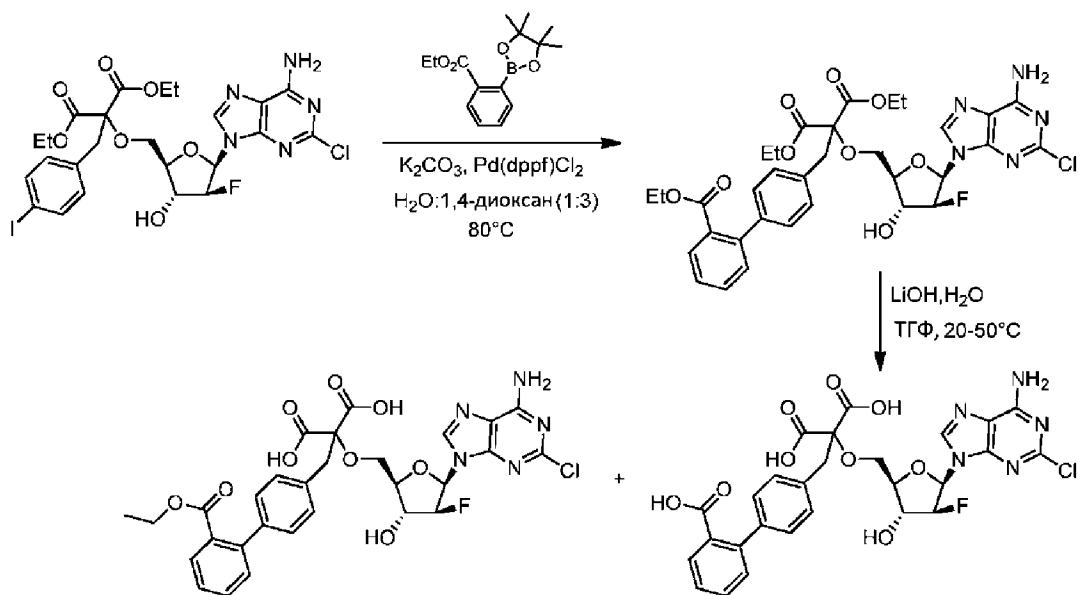
Действуя, как описано в примере 113 выше, путем замены бензоилхлорида на 2-тиофенкарбонилхлорид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,31 (д, $J=1,75$ Гц, 1 Н), 7,84 (дд, $J=3,75$, 1 Гц, 1 Н), 7,7 (дд, $J=5$, 1 Гц, 1 Н), 7,48 (д, $J=8,63$ Гц, 2 Н), 7,28 (д, $J=8,63$ Гц, 2 Н), 7,16 (дд, $J=5$, 3,88 Гц, 1 Н), 6,43 (дд, $J=13,26$, 4,38 Гц, 1 Н), 5,25-5,10 (м, 1 Н) 4,73-4,65 (м, 1 Н), 4,17 (м, 1 Н), 4,09-3,95 (м, 2 Н), 3,4 (м, 2 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=621,1$.

Пример 119

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2'-карбокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты

и 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2'-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-йодбензил)малоната (300 мг, 442,58 мкмоль, 1 экв.), эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты (146,65 мг, 531,09 мкмоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (183,50 мг, 1,33 ммоль, 3 экв.)

в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) при температуре 20–25°C в атмосфере N_2 добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (324 мг, 442,58 мкмоль, 1 экв.). Реакционную смесь затем нагревали при температуре 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (50% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2'-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоната (282 мг, 88%-ный выход) в виде смолы коричневатого цвета.

Стадия 2:

К раствору диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2'-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоната (100 мг, 142,83 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (1 мл) при температуре 20–25°C добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (44,95 мг, 1,07 ммоль, 7,5 экв.) в H_2O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 19 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли H_2O (5 мл). Воду промывали ЕА (3×5 мл) и затем подкисляли 1*N* водн. HCl до достижения pH 2–3. Смесь далее экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2'-карбокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты (52,2 мг, 56%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,38 (с, 1 H), 7,73 (д, $J=7,78$ Гц, 1 H), 7,43–7,54 (м, 1 H), 7,35–7,43 (м, 1 H), 7,31 (д, $J=8,03$ Гц, 2 H), 7,23 (ушир. д, $J=7,53$ Гц, 1 H), 7,15 (д, $J=8,03$ Гц, 2 H), 6,42 (дд, $J=13,18, 4,39$ Гц, 1 H), 5,06–5,28 (м, 1 H),

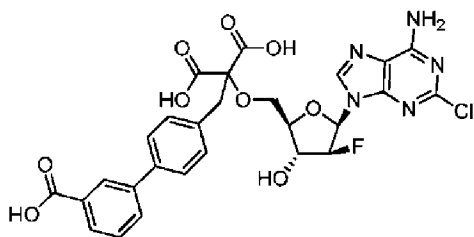
4,69 (дт, $J=17,44$, 4,33 Гц, 1 Н), 4,18 (м, 1 Н), 3,90-4,07 (м, 2 Н), 3,39-3,50 (м, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=616,1$.

Отдельной реакцией в течение 5 ч при комнатной температуре проводили гидролиз с получением этилового эфира.

ЖХ/МС $[M+H]=644,2$.

Пример 120

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((3'-карбокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты

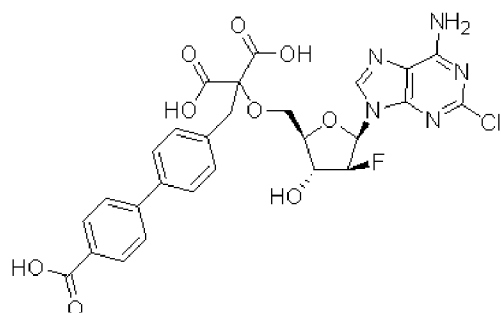


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены 2-эфира пинакола этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 3-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,31 (с, 1 Н), 8,15 (с, 1 Н), 7,94 (д, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,36-7,44 (м, 4 Н), 6,43 (дд, $J=12, 4,8$ Гц, 1 Н), 5,08-5,28 (м, 1 Н), 4,68-4,77 (м, 1 Н), 4,16-4,18 (м, 1 Н), 4,07-4,11 (м, 1 Н), 3,98 (м, 1 Н), 3,40-3,52 (м, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=616,1$.

Пример 121

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((4'-карбокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты

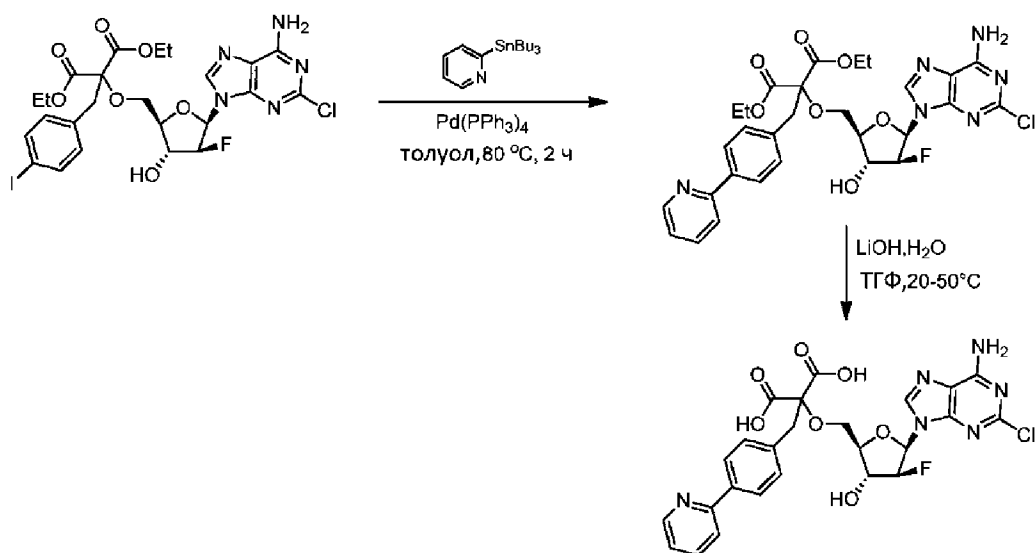


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 4-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,33 (с, 1 H), 8,03 (м, $J=8,28$ Гц, 2 H), 7,56 (м, $J=8,28$ Гц, 2 H), 7,36-7,45 (м, 4 H), 6,42 (дд, $J=11,92$, 4,64 Гц, 1 H), 5,12-5,25 (м, 1 H), 4,73 (дт, $J=17,94$, 4,58 Гц, 1 H), 4,17 (м, 1 H), 4,03-4,12 (м, 1 H), 3,93-4,01 (м, 1 H), 3,39-3,51 (м, 2 H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=616,0$.

Пример 122

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(пиридин-2-ил)бензил)малоновой кислоты

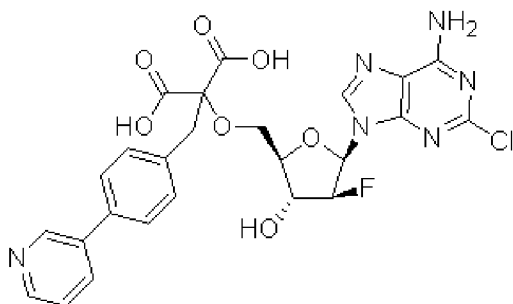


Действуя, как описано в примере 119 выше, но заменяя эфир пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на 2-(трибутилстаннил)пиридин получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,58 (ушир. д, $J=4,52$ Гц, 1 H), 8,34 (с, 1 H), 7,99 (т, $J=6,96$ Гц, 1 H), 7,80 (д, $J=8,28$ Гц, 1 H), 7,71 (ушир. д, $J=8,03$ Гц, 2 H), 7,41-7,56 (м, 3 H), 6,42 (дд, $J=12,55$, 4,02 Гц, 1 H), 4,97-5,30 (м, 1 H), 4,60-4,75 (м, 1 H), 4,17 (кв, $J=4,35$ Гц, 1 H), 3,98-4,05 (м, 1 H), 3,85-3,98 (м, 1 H), 3,34-3,51 (м, 2 H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=573,1$.

Пример 123

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(пиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты

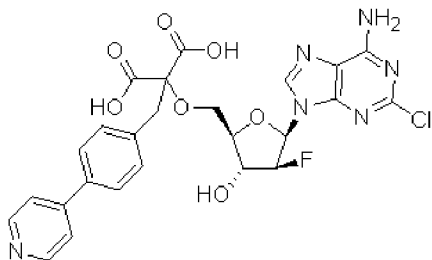


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 3-пиридилбороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 8,84 (ушир. с, 1 Н), 8,56 (ушир. д, $J=4,00$ Гц, 1 Н), 8,27 (д, $J=1,63$ Гц, 1 Н), 8,01 (ушир. д, $J=8,00$ Гц, 1 Н), 7,87 (ушир. с, 2 Н), 7,46-7,54 (м, 3 Н), 7,34 (д, $J=8,13$ Гц, 2 Н), 6,36 (дд, $J=13,13, 4,75$ Гц, 1 Н), 6,06 (ушир. с, 1 Н), 5,17-5,36 (м, 1 Н), 4,49-4,60 (м, 1 Н), 4,03 (кв, $J=4,92$ Гц, 1 Н), 3,90 (ушир. д, $J=4,38$ Гц, 2 Н), 3,31 (с, 2 Н); ЖХ/МС [М+Н]=573.

Пример 124

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(пиридин-4-ил)бензил)малоновой кислоты

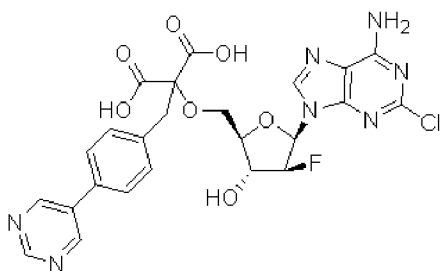


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 4-пиридилбороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 8,64 (д, $J=6,02$ Гц, 2 Н), 8,28 (д, $J=1,76$ Гц, 1 Н), 7,88 (ушир. с, 2 Н), 7,69 (ушир. д, $J=4,77$ Гц, 2 Н), 7,60 (д, $J=8,03$ Гц, 2 Н), 7,36 (д, $J=8,28$ Гц, 2 Н), 6,36 (дд, $J=13,18$, 4,64 Гц, 1 Н), 6,07 (ушир. с, 1 Н), 5,14-5,38 (м, 1 Н), 4,55 (ушир. д, $J=18,82$ Гц, 1 Н), 4,00-4,03 (м, 1 Н), 3,90 (ушир. с, 2 Н), 3,32 (ушир. с, 2 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=573,1$.

Пример 125

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(пиримидин-5-ил)бензил)малоновой кислоты

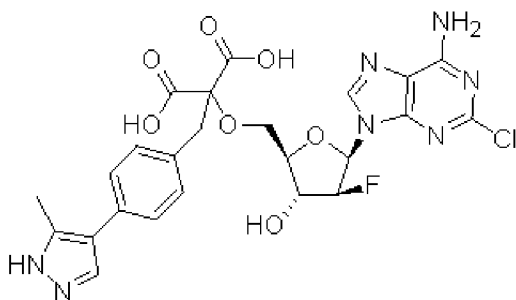


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 4-пиримидинилбороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 9,16 (с, 1 Н), 9,08 (с, 2 Н), 8,28 (с, 1 Н), 7,86 (ушир. с, 2 Н), 7,63 (ушир. д, $J=8,00$ Гц, 2 Н), 7,36 (ушир. д, $J=7,88$ Гц, 2 Н), 6,36 (ушир. дд, $J=13,07$, 4,57 Гц, 1 Н), 6,05 (ушир. с, 1 Н), 5,14-5,37 (м, 1 Н), 4,55 (ушир. д, $J=18,39$ Гц, 1 Н), 4,03 (ушир. д, $J=4,13$ Гц, 1 Н), 3,86 (ушир. с, 2 Н), 3,30 (с, 2 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=574,1$.

Пример 126

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(5-метил-1*H*-пирозол-4-ил)бензил)малоновой кислоты

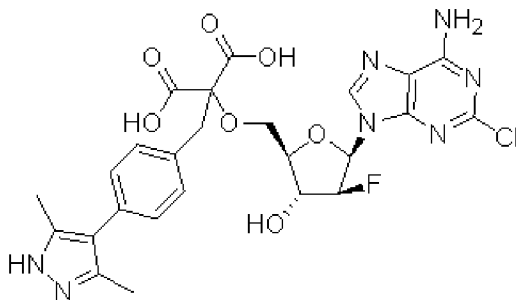


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 5-метилпиразол-4-бороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,38 (с, 1 H) 7,61 (с, 1 H) 7,27-7,37 (д, $J=8$, 2 H) 7,18-7,26 (д, $J=8$, 2 H) 6,42 (дд, $J=13,18$, 4,39 Гц, 1 H) 5,08-5,28 (м, 1 H) 4,66-4,78 (м, 1 H) 4,17 (ушир. д, $J=4,77$ Гц, 1 H) 3,88-4,05 (м, 2 H) 3,40 (с, 2 H) 2,32 (с, 3 H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=576$.

Пример 127

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)малоновой кислоты



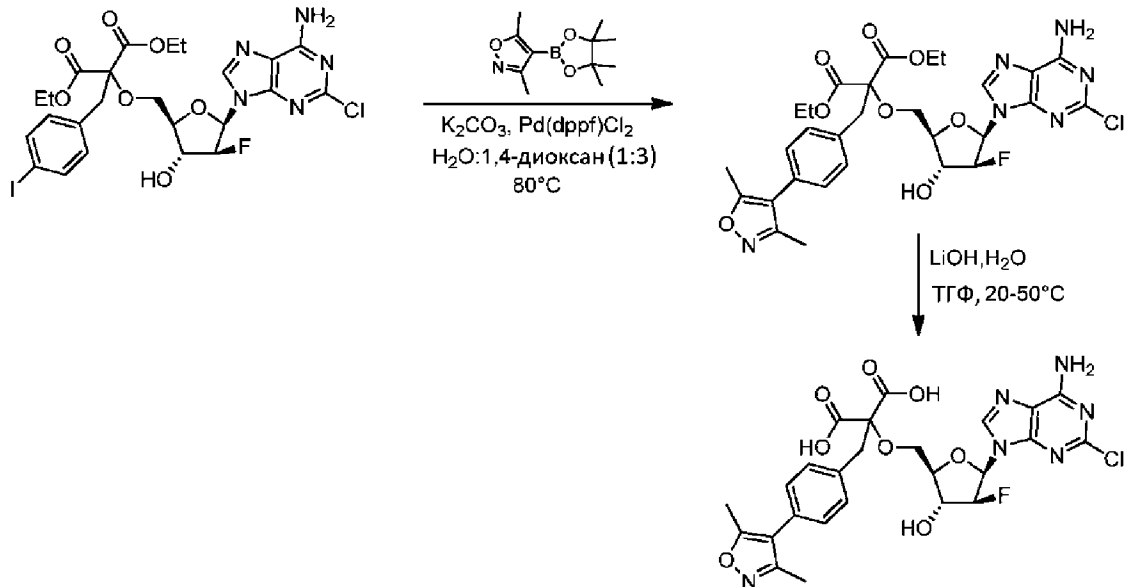
Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,37 (д, $J=1,76$ Гц, 1 H), 7,34 (д, $J=8,03$ Гц, 2 H), 7,10 (д, $J=8,03$ Гц, 2 H), 6,41 (дд, $J=13,68$, 4,39 Гц, 1 H), 4,91-5,24 (м, 1 H), 4,68 (ушир. д, $J=18,32$ Гц, 1 H), 4,17 (ушир. д, $J=4,27$ Гц, 1 H), 3,94-4,04 (м,

2 Н), 3,34-3,45 (м, 2 Н), 2,25 (с, 6 Н); ЖХ/МС [M+H]=589,9.

Пример 128

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил) бензил) малоновой кислоты

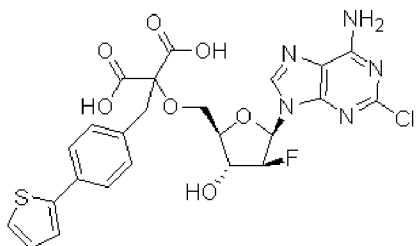


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,33 (с, 1 Н), 7,39 (д, $J=7,38$ Гц, 2 Н), 7,13 (д, $J=7,75$ Гц, 2 Н), 6,41 (дд, $J=13,45, 4,57$ Гц, 1 Н), 5,01-5,25 (м, 1 Н), 4,67 (дт, $J=17,85, 4,14$ Гц, 1 Н), 4,16 (ушир. д, $J=4,75$ Гц, 1 Н), 3,88-4,09 (м, 2 Н), 3,39-3,50 (м, 2 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,16 (с, 3 Н); ЖХ/МС [M+H]=591.

Пример 129

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(тиофен-2-ил) бензил) малоновой кислоты

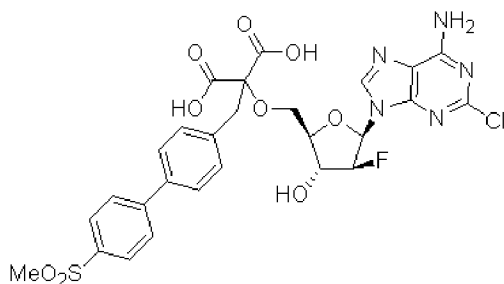


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 2-тиофен-2-бороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 8,30 (д, $J=1,75$ Гц, 1 Н), 7,88 (ушир. с, 2 Н), 7,51 (д, $J=5,13$ Гц, 1 Н), 7,40-7,47 (м, 3 Н), 7,24 (д, $J=8,25$ Гц, 2 Н), 7,11 (дд, $J=5,00$, 3,63 Гц, 1 Н), 6,36 (дд, $J=13,38$, 4,63 Гц, 1 Н), 6,06 (ушир. с, 1 Н), 5,17-5,37 (м, 1 Н), 4,55 (ушир. д, $J=19,76$ Гц, 1 Н), 3,99-4,06 (м, 1 Н), 3,88 (ушир. с, 2 Н), 3,26 (с, 2 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=578$.

Пример 130

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты

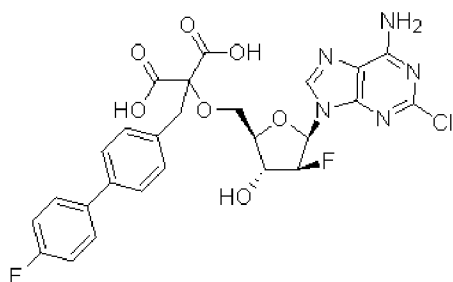


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 4-(метансульфонилфенил)бороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,27 (д, $J=1,50$ Гц, 1 Н), 7,92-7,96 (м, 2 Н), 7,68-7,72 (м, 2 Н), 7,41 (кв, $J=8,42$ Гц, 4 Н), 6,41 (дд, $J=11,26$, 4,88 Гц, 1 Н), 5,11-5,25 (м, 1 Н), 4,69-4,84 (м, 1 Н), 4,07-4,18 (м, 2 Н), 3,95 (дд, $J=10,32$, 4,06 Гц, 1 Н), 3,40-3,55 (м, 2 Н), 3,31 (с, 3 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=650,1$.

Пример 131

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты

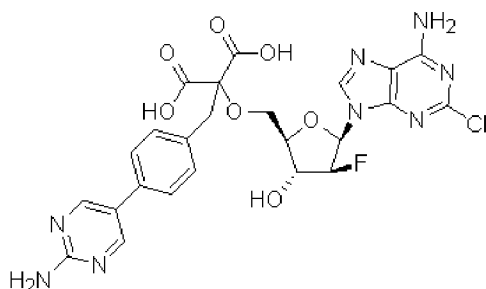


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 4-фторфенилбороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,34 (д, $J=1,00$ Гц, 1 Н), 7,39–7,46 (м, 2 Н), 7,27–7,37 (м, 4 Н), 7,07 (т, $J=8,78$ Гц, 2 Н), 6,42 (дд, $J=11,54$, 4,77 Гц, 1 Н) 5,08–5,30 (м, 1 Н), 4,73 (дт, $J=18,01$, 4,93 Гц, 1 Н), 4,13–4,20 (м, 1 Н), 4,09 (ушир. д, $J=10,29$ Гц, 1 Н), 3,96 (дд, $J=10,04$, 4,27 Гц, 1 Н), 3,38–3,51 (м, 2 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=590,4$.

Пример 132

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-аминопиримидин-5-ил)бензил)малоновой кислоты



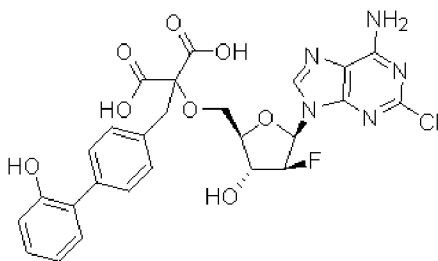
Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 2-аминопиримидин-5-бороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,45 (с, 2 Н), 8,29 (с, 1 Н), 7,34 (кв, $J=8,28$ Гц, 4 Н), 6,41 (дд, $J=12,55$, 4,52 Гц, 1 Н), 5,04–5,25 (м, 1 Н), 4,70 (дт, $J=17,82$, 4,77 Гц, 1 Н), 4,16 (кв, $J=4,43$ Гц, 1 Н), 4,03 (ушир. дд, $J=9,91$, 3,39 Гц, 1 Н), 3,94

(дд, $J=9,66, 4,64$ Гц, 1 Н), 3,33-3,49 (м, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=589$.

Пример 132

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты

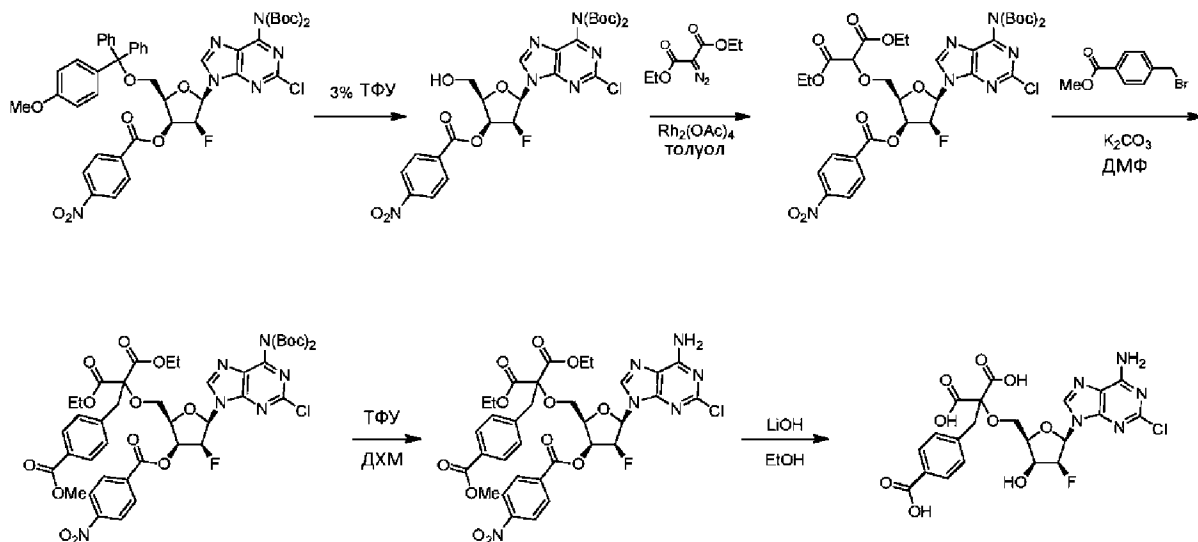


Действуя, как описано в примере 119 выше, путем замены эфира пинакола 2-этоксикарбонилфенилбороновой кислоты на эфир пинакола 2-гидроксифенил-бороновой кислоты получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 9,47 (с, 1 Н), 8,29 (с, 1 Н), 7,89 (ушир. с, 2 Н), 7,35 (д, $J=8,28$ Гц, 2 Н), 7,24 (д, $J=8,03$ Гц, 2 Н), 7,08-7,17 (м, 2 Н), 6,91 (д, $J=7,53$ Гц, 1 Н), 6,82-6,87 (м, 1 Н), 6,36 (дд, $J=13,80, 4,77$ Гц, 1 Н), 6,05 (ушир. с, 1 Н), 5,16-5,37 (м, 1 Н), 4,51-4,62 (м, 1 Н), 4,00-4,03 (м, 1 Н), 3,90 (м, 2 Н), 3,27 (с, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=588,1$.

Пример 133

Синтез 2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору (2R, 3S, 4S, 5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((4-метоксифенил) дифенилметокси) метил тетрагидрофуран-3-ил-4-нитробензоата (930 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (0,6 мл, 8,10 ммоль, 8,06 экв.) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 0,1 ч. Реакционную смесь подщелачивали с помощью ТЕА до достижения pH ~7 и затем концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 0-33% EtOAc в петролейном эфире) с получением (2R, 3S, 4S, 5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил-4-нитробензоата (480 мг, 66%-ный выход) в виде пены коричневатого цвета.

Стадия 2:

К раствору производного спирта с предыдущей стадии (480 мг, 735,06 мкмоль, 1 экв.) и Rh₂(OAc)₄ (32,49 мг, 73,51 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (4,8 мл) в атмосфере N₂ при температуре 90°C добавляли диэтил-2-диазомалонат (246,31 мг, 1,32 ммоль, 1,8 экв.) в толуоле (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали смесью 0-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-(4-нитробензоил) окси) тетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (250 мг, 39%-ный выход) в виде смолы коричневатого цвета.

Стадия 3:

К раствору диэтил-2-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-(4-нитробензоил) окси) тетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоната (250 мг, 308,20 мкмоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (85,19 мг, 616,40 мкмоль, 2 экв.) в ДМФ (2,5 мл) перемешивали

при температуре 20-25°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли метил(4-бромметил)бензоат (141,20 мг, 616,40 мкмоль, 2 экв.) и перемешивали при температуре 20-25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (элюировали смесью 33% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2R,3S,4S,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((4-нитробензоил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната (170 мг, 56%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

Стадия 4:

К раствору диэтил-2-(((2R,3S,4S,5R)-5-(6-(N-(трет-бутоксикарбонил) (трет-бутоксил) амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((4-нитробензоил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната (170 мг, 177,21 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (462,00 мг, 4,05 ммоль, 0,3 мл, 22,86 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и подщелачивали с помощью TEA до достижения pH ~7. Смесь затем концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (элюировали смесью 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2R,3S,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((4-нитробензоил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната (125 мг, 93%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

Стадия 5:

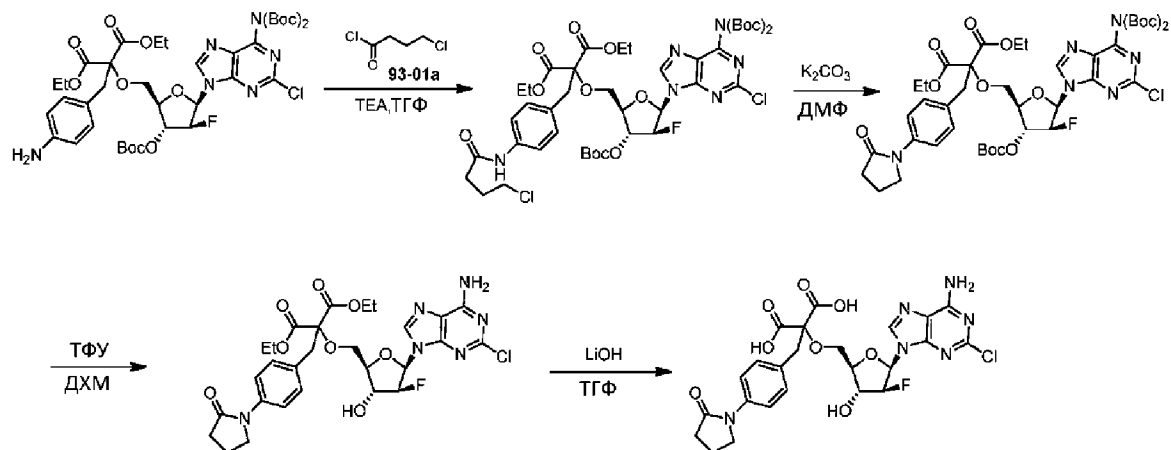
К раствору диэтил-2-(((2R,3S,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((4-нитробензоил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната (125 мг, 164,67 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (1,2 мл) в H₂O (0,7 мл) при температуре 20-25°C добавляли LiOH·H₂O (69,10 мг, 1,65 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2

ч. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и концентрировали. Водн. слой промывали EtOAc (3×15 мл) и затем подкисляли 1н водн. HCl до достижения pH 2-3 с образованием твердого вещества белого цвета. Смесь фильтровали и твердое вещество собирали и сушили с получением 2-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты (44,9 мг, 49%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц,) δ 12,82 (ушир. с, 2 Н), 8,29 (с, 1 Н), 7,89 (ушир. с, 2 Н), 7,75 (д, $J=8,03$ Гц, 2 Н), 7,28 (ушир. д, $J=7,53$ Гц, 2 Н), 6,34 (дд, $J=14,31, 4,52$ Гц, 1 Н), 6,06 (ушир. с, 1 Н), 5,12-5,34 (м, 1 Н), 4,52 (ушир. д, $J=18,07$ Гц, 1 Н), 4,00 (ушир. д, $J=4,77$ Гц, 1 Н), 3,76 (ушир. с, 2 Н), 3,23 (ушир. с, 2 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=540$.

Пример 134

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)малоновой кислоты



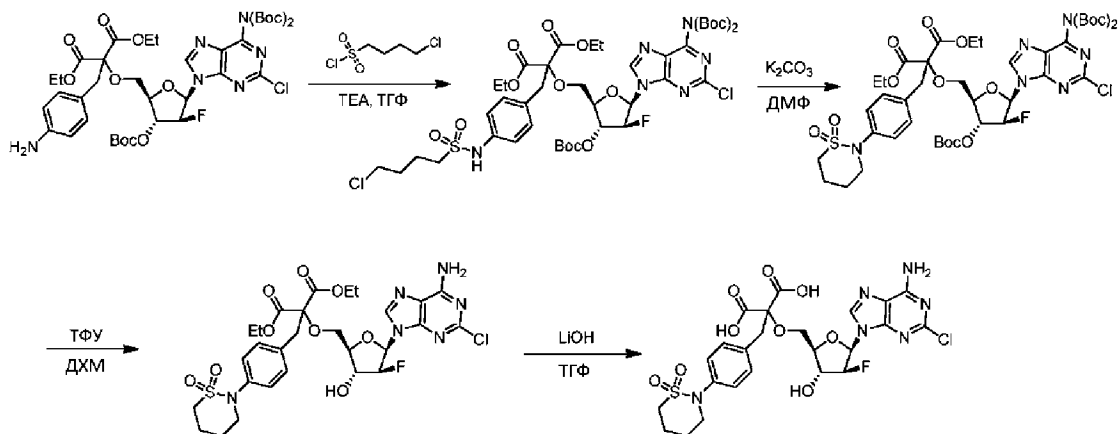
Действуя, как описано в примере 116 выше, путем замены 5-хлорвалероилхлорида на 4-хлорбутирилхлорид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,26 (с, 1 Н), 7,32-7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,22-7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 6,42 (дд, $J=11,80, 4,77$ Гц, 1 Н), 5,09-5,27 (м, 1 Н), 4,70 (ушир. д, $J=17,32$ Гц, 1 Н), 4,14 (ушир. д, $J=5,02$ Гц, 1 Н), 4,03-4,10 (м, 1 Н), 3,94 (м, 1 Н), 3,65-3,83 (м, 2 Н), 3,39 (ушир. д, $J=9,03$ Гц, 2 Н), 2,55

(т, $J=8,16$ Гц, 2 Н), 2,07-2,19 (м, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=579$.

Пример 135

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(1,1-диоксидо-1,2-тиазинан-2-ил) бензил)малоновой кислоты

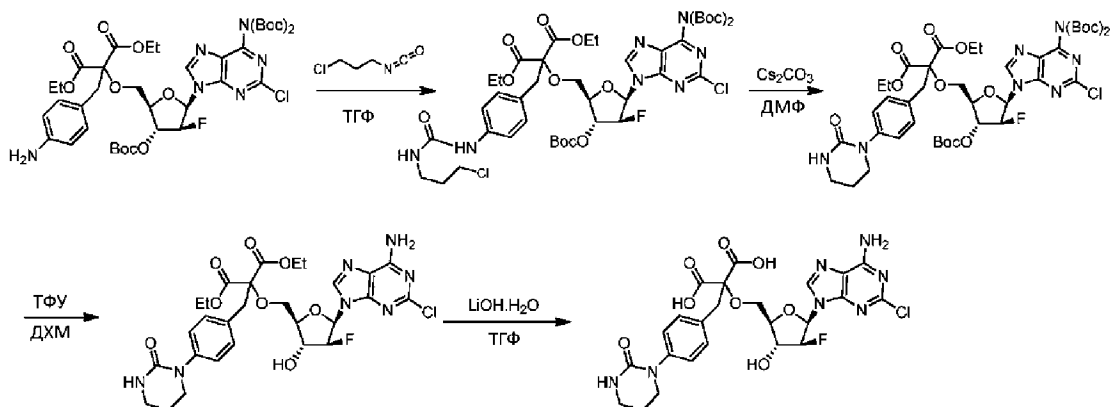


Действуя, как описано в примере 116 выше, путем замены 5-хлорвалероилхлорида на 4-хлор-1-бутансульфонилхлорид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,32 (с, 1 Н), 7,29 (д, $J=8,53$ Гц, 2 Н), 7,11 (д, $J=8,28$ Гц, 2 Н), 6,41 (дд, $J=12,80$, 4,52 Гц, 1 Н), 5,05-5,27 (м, 1 Н), 4,66 (дт, $J=18,01$, 4,42 Гц, 1 Н), 4,15 (кв, $J=4,35$ Гц, 1 Н), 3,92-4,05 (м, 2 Н), 3,54-3,65 (м, 2 Н), 3,47-3,49 (м, 2 Н), 3,13-3,27 (м, 2 Н), 2,21-2,29 (м, 2 Н), 1,78-1,88 (м, 2 Н); ЖХ/МС $[M+H]=629$.

Пример 136

Синтез 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2*H*)-ил) бензил)малоновой кислоты



Стадия 1:

К смеси диэтил-2-(4-аминобензил)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутоксил)амино)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (300 мг, 345 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли 1-хлор-3-изоцианатопропан (53,8 мг, 449 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 17 часов, затем гасили H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали ЕА (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением производного мочевины (260 мг, 76%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

Стадия 2:

К смеси производного мочевины, выделенного с предыдущей стадии (260 мг, 263 мкмоль, 1 экв.), в ДМФ (8 мл) добавляли Cs₂CO₃ (343 мг, 1,05 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 часов, затем гасили H₂O (20 мл). Водную фазу экстрагировали ЕА (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением производного циклизованной мочевины (150 мг, 58%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

Стадия 3:

К смеси производного циклизованной мочевины с предыдущей стадии (150 мг, 158 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (882 мкл, 11,9 ммоль, 75,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 3 часов, затем гасили насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (5 мл), далее экстрагировали ЕА (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого

продукта. Смесь очищали препаративной ТСХ (1% MeOH в EtOAc) с получением диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2*H*)-ил)бензил)малоната (60 мг, 58%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

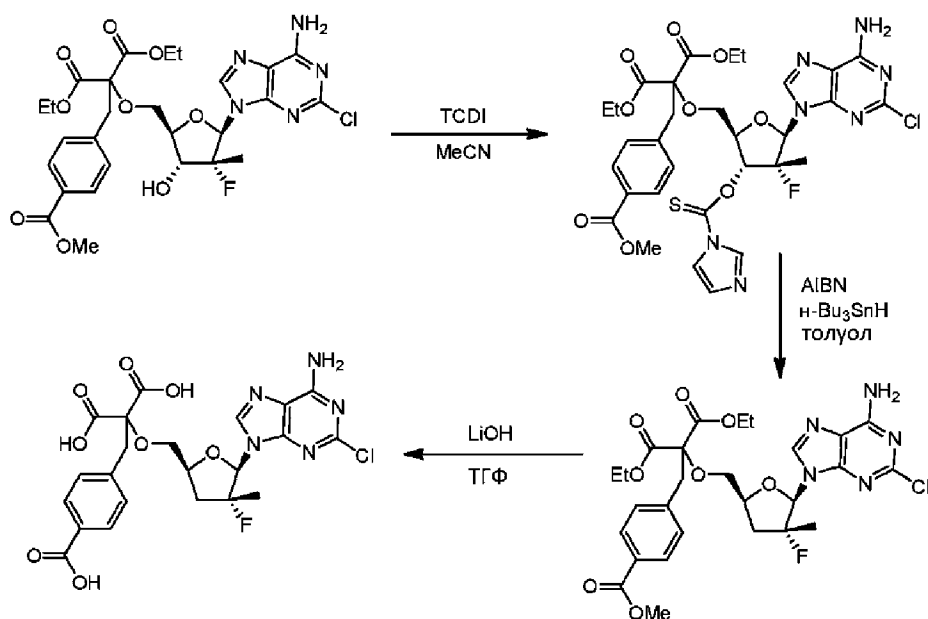
Стадия 4:

К смеси диэтил-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2*H*)-ил)бензил)малоната (90 мг, 138 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (84 мг, 2,00 ммоль, 1 мл, 14,4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 17 часов, затем смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу доводили до pH 2-3 с помощью 2*M* водн. раствора HCl. Водную фазу распределяли между EtOAc (40 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Смесь лиофилизировали с получением 2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-амино-2-метил-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2*H*)-ил)бензил)малоновой кислоты (51,2 мг, 59%-ный выход) в виде порошка белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц,) δ 8,37 (д, *J*=1,25 Гц, 1 H), 7,28 (д, *J*=8,28 Гц, 2 H), 7,05 (д, *J*=8,53 Гц, 2 H), 6,42 (дд, *J*=12,05, 4,52 Гц, 1 H), 5,08-5,31 (м, 1 H), 4,58-4,73 (м, 1 H), 4,11-4,18 (м, 1 H), 3,92-4,06 (м, 2 H), 3,53 (т, *J*=5,65 Гц, 2 H), 3,35-3,46 (м, 2 H), 3,47-3,33 (м, 2 H), 1,90-2,04 (м, 2 H); ЖХ/МС [M+H]=594.

Пример 137

Синтез 2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты



Стадия 1:

К смеси диэтил-2-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната (70 мг, 112,18 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (2 мл) при температуре 20°C добавляли TCDI (29,99 мг, 168,27 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 17 часов. В вышеуказанную смесь добавляли дополнительное количество TCDI (29,99 мг, 168,27 мкмоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 3 часов. Смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением диэтил-2-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-3-((1*H*-имидазол-1-carbonотиойл)окси)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната (75 мг) в виде масла желтого цвета. Сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2:

Смесь продуктов, выделенную с предыдущей стадии, (150 мг, 204,32 мкмоль, 1 экв.) и AIBN (3,36 мг, 20,43 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (5 мл), нагревали при температуре 110°C и затем в

вышеуказанную смесь добавляли $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (89,20 мг, 306,48 мкмоль, 81,09 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 110°C в течение 0,5 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водн. раствором KF (8 мл), экстрагировали EtOAc (3×15 мл), объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната (65 мг, 104,77 мкмоль, 51,28%-ный выход, 98%-ной чистоты) в виде смолы белого цвета.

Стадия 3:

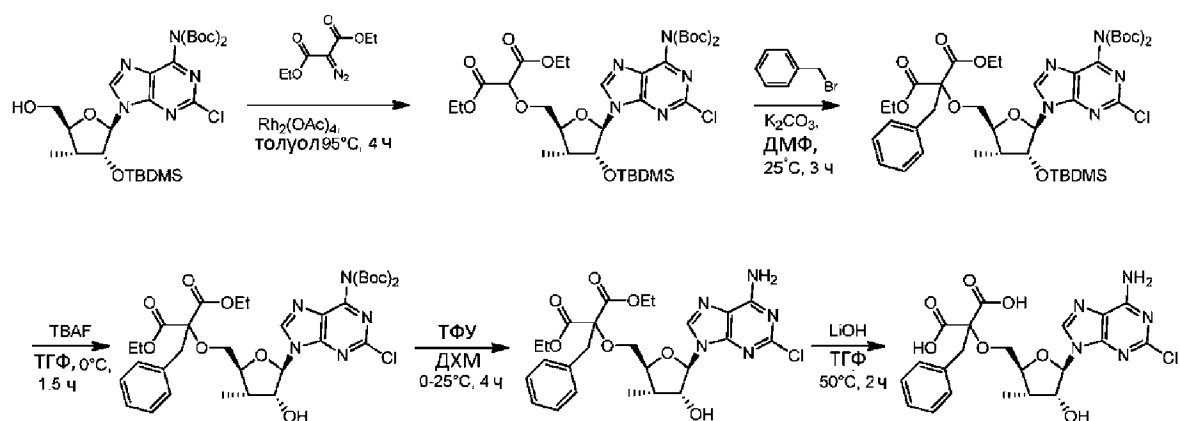
К смеси диэтил-2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метоксикарбонил)бензил)малоната (60 мг, 98,68 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (82,82 мг, 1,97 ммоль, 20 экв.) в H_2O (2 мл). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 20,5 часов. Реакционную смесь доводили до pH 2-3 с помощью 2*M* водн. HCl, затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ и лиофилизировали с получением 2-(((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновой кислоты (11,1 мг, 21%-ный выход) в виде порошка белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц,) δ 12,79 (ушир. с, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 7,87 (ушир. с, 2 H), 7,73 (д, $J=8,0$ Гц, 2 H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 2 H), 6,11 (д, $J=16,8$ Гц, 1 H), 4,43-4,64 (м, 1 H), 3,94-4,05 (м, 1 H), 3,81-3,88 (м, 1 H), 3,35 (с, 2 H), 2,32-2,37 (м, 2 H), 1,07-1,18 (д, $J=22,0$ Гц, 3 H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=538$.

Пример 138

Синтез 2-(((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-

4-гидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-
бензилмалоновой кислоты

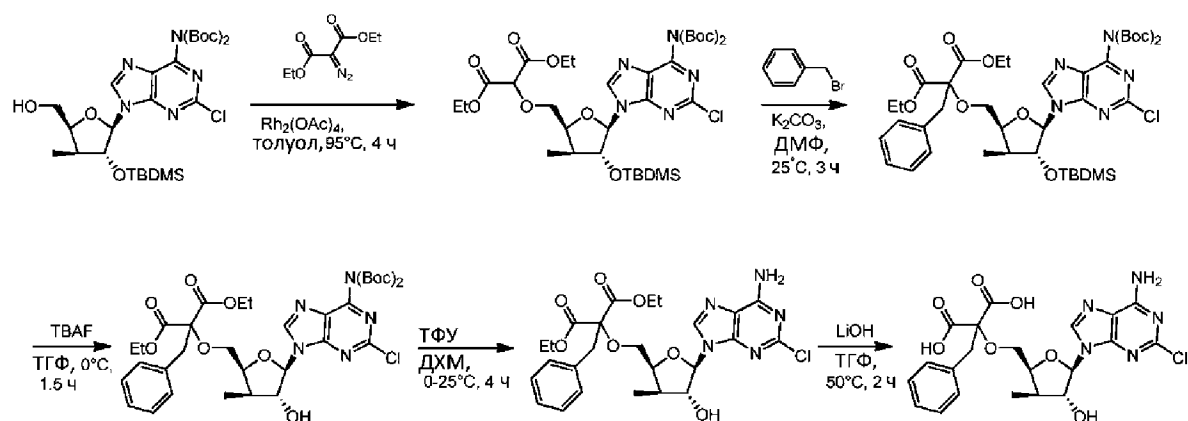


Действуя, как описано в примере 2 выше, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,65 (с, 1 Н), 7,19-7,30 (м, 2 Н), 7,08-7,16 (м, 3 Н), 5,97 (с, 1 Н), 4,29 (д, $J=4,52$ Гц, 1 Н), 4,17 (д, $J=9,29$ Гц, 2 Н), 3,73-3,84 (м, 1 Н), 3,39-3,52 (м, 2 Н), 2,62 (м, 1 Н), 1,03 (д, $J=6,78$ Гц, 3 Н); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=492$.

Пример 139

Синтез 2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-гидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-бензилмалоновой кислоты



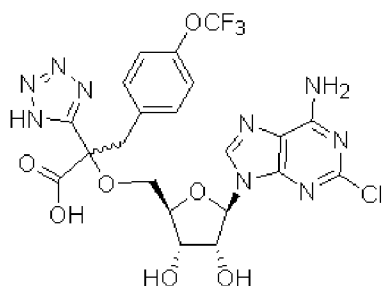
Действуя, как описано в примере 2 выше, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц,) δ 8,34 (с, 1 Н), 7,19 (ушир. д, $J=6,78$ Гц, 2 Н), 6,99-7,09 (м, 3 Н), 5,78 (д, $J=7,28$ Гц, 1 Н), 4,59 (м, 1 Н), 4,40 (ушир. д, $J=8,53$ Гц, 1 Н), 3,94 (ушир. д,

$J=9,03$ Гц, 1 Н), 3,66-3,72 (м, 1 Н), 3,45-3,52 (м, 1 Н), 3,33-3,39 (м, 1 Н), 2,51-2,58 (м, 1 Н), 1,14 (д, $J=6,78$ Гц, 3 Н); ЖХ/МС $[M+H]=492$.

Пример 140

Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропановой кислоты



Действуя, как описано в примере 80 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(трифторметокси)бензилбромид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

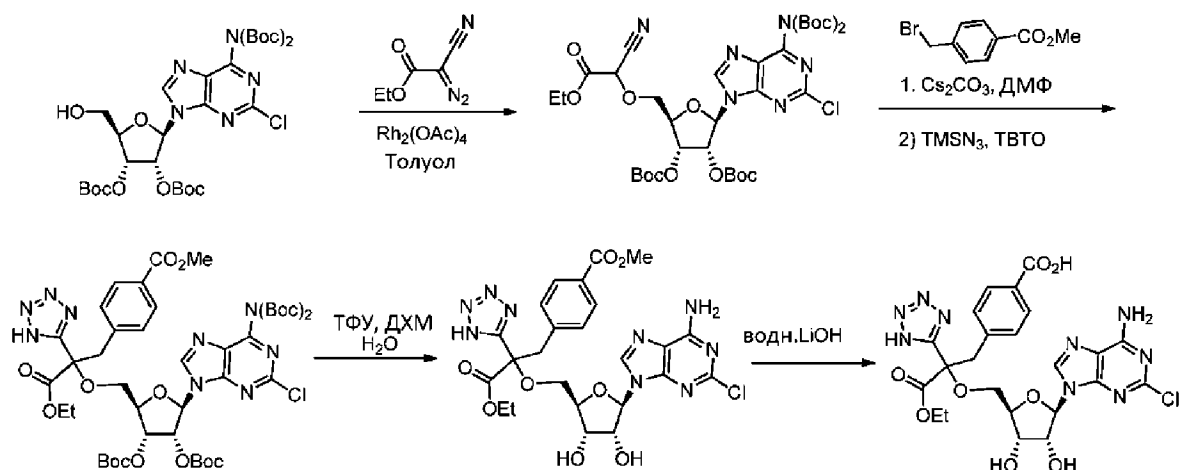
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1):

Изомер 1: δ 8,37 (ушир. с, 1Н), 7,19 (д, $J=8,35$ Гц, 2Н), 6,96 (д, $J=8,11$ Гц, 2Н), 5,99 (д, $J=5,79$ Гц, 1Н), 4,71 (т, $J=5,12$ Гц, 1Н), 4,40 (т, $J=4,37$ Гц, 1Н), 4,31-4,20 (м, 1Н), 3,98-3,89 (м, 1Н), 3,86-3,64 (м, 3Н); ЖХ/МС $[M+H]=602$.

Изомер 2: δ 8,40 (ушир. с, 1Н), 7,19 (д, $J=8,35$ Гц, 2Н), 7,07 (д, $J=7,99$ Гц, 2Н), 5,98 (д, $J=5,67$ Гц, 1Н), 4,80 (т, $J=5,15$ Гц, 1Н), 4,45 (т, $J=4,17$ Гц, 1Н), 4,31-4,20 (м, 1Н), 3,98-3,89 (м, 1Н), 3,86-3,64 (м, 3Н); ЖХ/МС $[M+H]=602$.

Пример 141

Синтез 4-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-карбокси-2-(1H-тетразол-5-ил)этил)бензойной кислоты



Действуя, как описано в примере 79 выше, но заменяя производное тетра-Вос защищенного спирта, описанное в примере 77 для *N6,N6*-бис-Вос-2'-3'-*O*-изопропилиден-2-хлор-аденозина, получали продукт Rh-катализируемого включения. Последующее удаление защитных групп, как описано в примере 80 выше, но заменяя бензилбромид на метил-4-(бромметил)бензоат, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2).

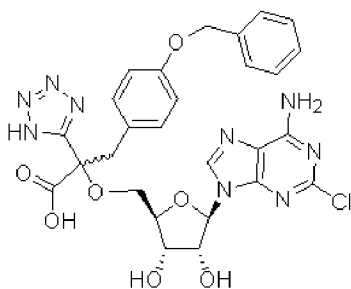
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2):

Второстепенный изомер: δ 8,35 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=8,14$ Гц, 2H), 5,98 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,41 (т, $J=4,29$ Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 4,03-3,67 (м, 4H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=562$.

Основной изомер: δ 8,38 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,23$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=8,13$ Гц, 2H), 6,01 (д, $J=5,34$ Гц, 1H), 4,79 (т, $J=5,15$ Гц, 1H), 4,46 (т, $J=4,38$ Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 4,03-3,67 (м, 4H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=562$.

Пример 142

Синтез 2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(1*H*-тетразол-5-ил)пропановой кислоты



Действуя аналогично описанному в примере 80 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бензилокси)бензилбромид, получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2).

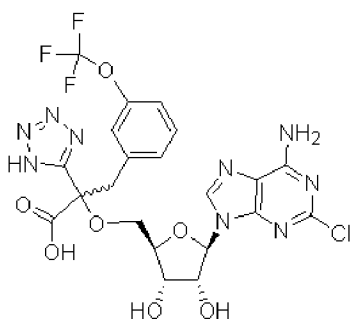
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2):

Второстепенный изомер: δ 8,41 (ушир. с, 1H), 7,41-7,21 (м, 5H), 7,01-6,91 (м, 2H), 6,83-6,62 (м, 2H), 6,01 (д, $J=5,25$ Гц, 1H), 4,90-4,86 (ушир. с, 2H), 4,76 (т, $J=4,89$ Гц, 1H), 4,49-4,44 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,0-3,85 (м, 1H), 3,79-3,51 (м, 2H), 3,26-3,15 (м, 1H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=624$.

Основной изомер: δ 8,32 (ушир. с, 1H), 7,41-7,21 (м, 5H), 7,01-6,91 (м, 2H), 6,83-6,62 (м, 2H), 5,97 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 4,90-4,86 (ушир. с, 2H), 4,69 (т, $J=4,74$ Гц, 1H), 4,49-4,44 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,0-3,85 (м, 1H), 3,79-3,51 (м, 2H), 3,26-3,15 (м, 1H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=624$.

Пример 143

Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(1H-тетразол-5-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)пропановой кислоты



Действуя аналогично описанному в примере 80 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(трифторметокси)бензилбромид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2).

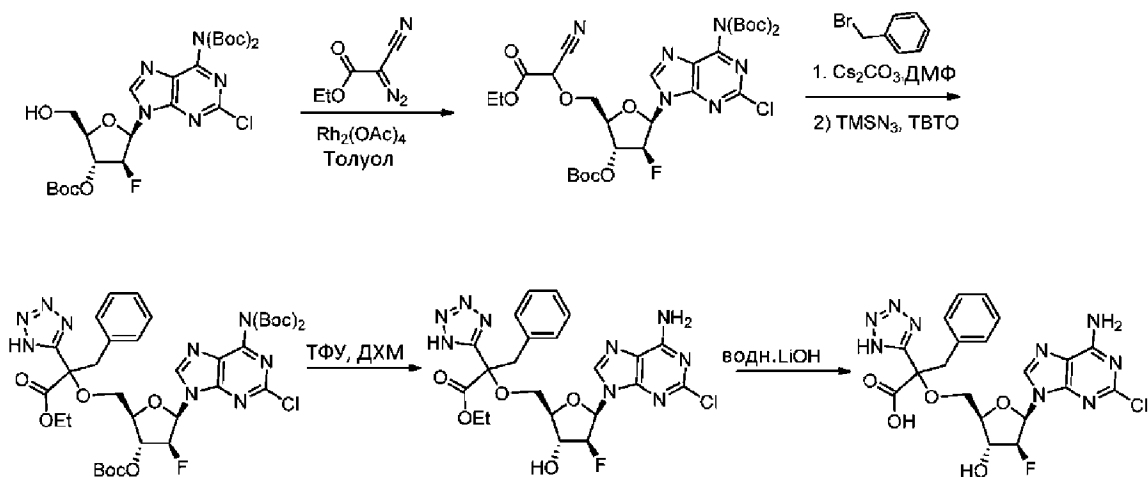
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2):

Второстепенный изомер: δ 8,42 (ушир. с, 1H), 7,35-6,94 (м, 4H), 6,01 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,44 (т, $J=4,24$ Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,99-3,87 (м, 1H), 3,83-3,67 (м, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=601$.

Основной изомер: δ 8,42 (ушир. с, 1H), 7,35-6,94 (м, 4H), 5,98 (д, $J=4,92$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J=4,91$ Гц, 1H), 4,40 (т, $J=4,47$ Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,99-3,87 (м, 1H), 3,83-3,67 (м, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=601$.

Пример 144

Синтез 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1H-тетразол-5-ил)пропановой кислоты

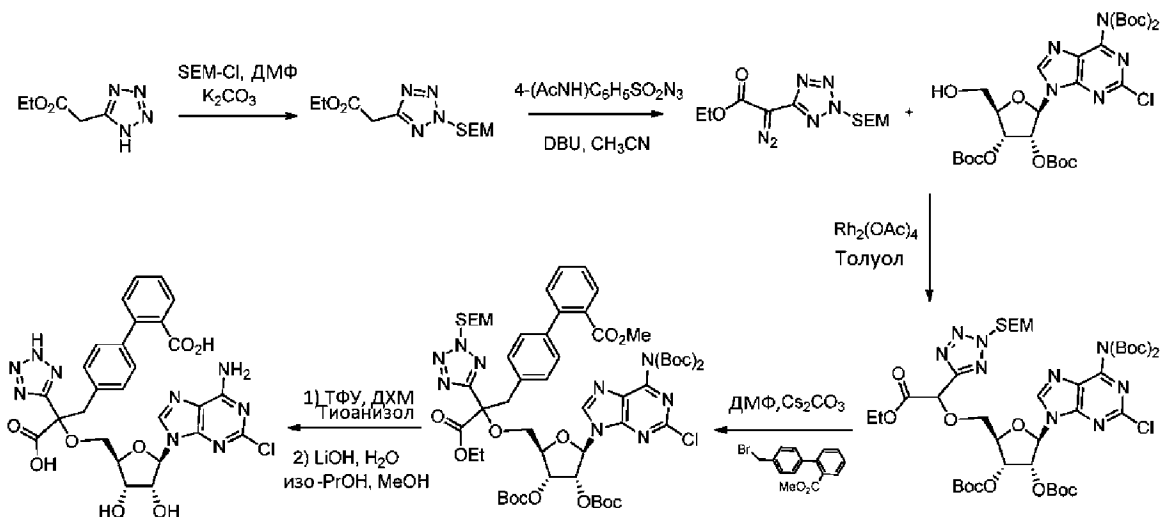


Действуя аналогично описанному в примере 80 выше, но заменяя бензилбромид на 4-(бензилокси)бензилбромид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=520$.

Пример 145

Синтез 4'-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-карбокси-2-(2H-тетразол-5-ил)этил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты



Стадия 1:

К раствору этил-1Н-тетразол-5-ацетата (3 г, 19,21 ммоль) в ДМФ (40 мл) в атмосфере аргона добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (4,1 мл, 23,05 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (5,31 г, 38,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный солевой раствор (70 мл) и EtOAc (70 мл) и смесь встряхивали и органическую фазу выделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×70 мл). Объединенный органический слой промывали последовательно насыщенным соевым раствором (70 мл) и водой (70 мл) и затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Смолу очищали колоночной хроматографией на силикагеле (15-48% EtOAc в гексане) с получением этил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетата (2,379 г) в виде подвижного масла светло-желтого цвета.

Стадия 2:

К раствору этил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетата (2,379 г, 8,31 ммоль) в сухом ацетонитриле (25 мл) в атмосфере аргона добавляли DBU (1,87 мл, 12,47 ммоль) и затем 4-ацетамидобензолсульфонилазид (2,395 г, 9,96 ммоль), 3 равными частями в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 часов и затем растворитель удаляли (ротаторное испарение). Смолу очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% EtOAc в гексане) с получением этил-2-диазо-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетата (2,316 г) в виде густого масла светло-оранжевого цвета.

Стадии 4-6:

Действуя аналогично описанному в примере 77 выше, но заменяя диэтил-2-дiazомалонат на этил-2-дiazо-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)ацетат, а также заменяя метил-4-(бромметил)бензоат на метил-4'-бромметилбифенил-2-карбоксилат получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

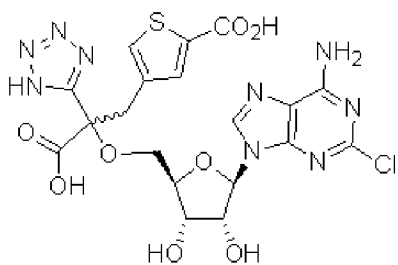
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1):

Изомер 1: δ 8,52 (с, 1H), 7,77 (д, $J=6,18$ Гц, 1H), 7,54-7,07 (м, 7H), 6,05 (д, $J=5,76$ Гц, 1H), 4,82 (т, $J=5,34$ Гц, 1H), 4,44-4,38 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,09-3,90 (м, 1H), 3,86-3,60 (м, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=638$.

Изомер 2: δ 8,39 (с, 1H), 7,76 (д, $J=6,33$ Гц, 1H), 7,54-7,07 (м, 7H), 5,99 (д, $J=5,61$ Гц, 1H), 4,70 (т, $J=5,25$ Гц, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,09-3,90 (м, 1H), 3,86-3,60 (м, 3H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=638$.

Пример 146

Синтез 4-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-карбокси-2-(1H-тетразол-5-ил)этил)тиофен-2-карбоновой кислоты.



Действуя аналогично описанному в примере X10 выше, но заменяя 3-(трифторметокси)бензилбромид на метил-4-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1):

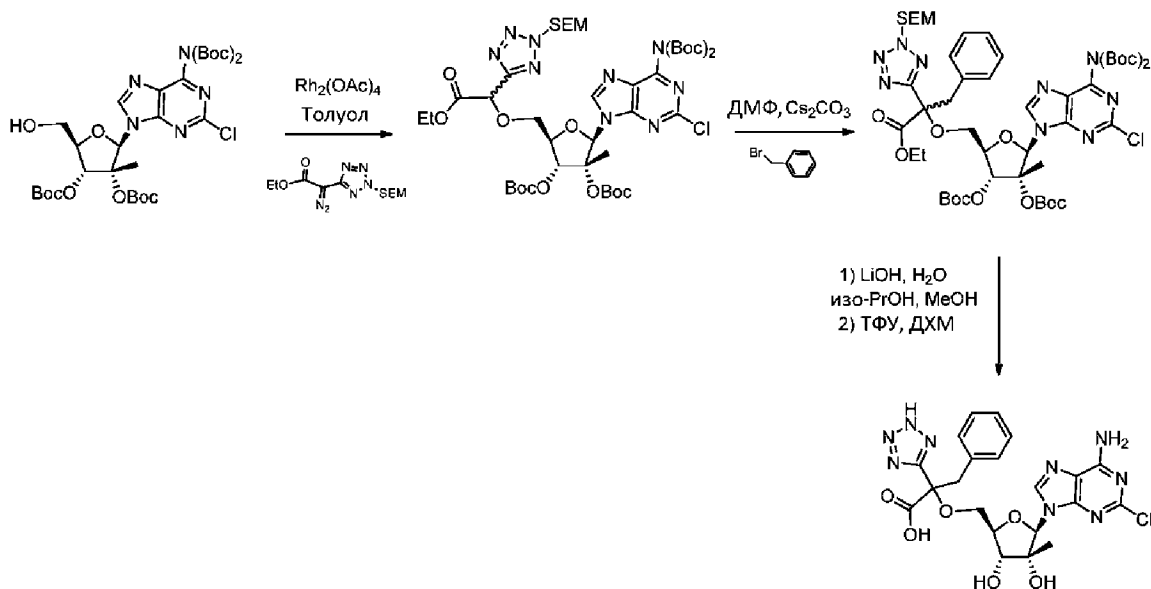
Изомер 1: δ 8,46 (с, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,38 (ушир. с,

1H), 6,00 (д, J=4,98 Гц, 1H), 4,74 (т, J=5,12 Гц, 1H), 4,44 (т, J=4,25 Гц, 1H), 4,34-4,24 (м, 1H), 4,03-3,90 (м, 1H), 3,83-3,69 (м, 3H); ЖХ/МС [M+H]=568.

Изомер 2: δ 8,49 (с, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,40 (ушир. с, 1H), 6,04 (д, J=5,37 Гц, 1H), 4,81 (т, J=5,12 Гц, 1H), 4,39 (т, J=4,49 Гц, 1H), 4,34-4,24 (м, 1H), 4,03-3,90 (м, 1H), 3,83-3,69 (м, 3H); ЖХ/МС [M+H]=568.

Пример 147

Синтез 2-(((2R, 3R, 4R, 5R) -5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил) -3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси) -3-фенил-2-(2H-тетразол-5-ил) пропановой кислоты



Действуя, как описано в примере 145 выше, но заменяя трет-бутил (трет-бутоксикарбонил) (9-(((2R, 3R, 4R, 5R) -3,4-бис((трет-бутоксикарбонил)окси)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9H-пурин-6-ил) карбамат на трет-бутил (трет-бутоксикарбонил) (9-(((2R, 3R, 4R, 5R) -3,4-бис((трет-бутоксикарбонил)окси)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9H-пурин-6-ил) карбамат, а также заменяя метил-4'-бромметилбифенил-2-карбоксилат на бензилбромид получали указанное в заголовке соединение и выделяли в виде твердой смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 3:2):

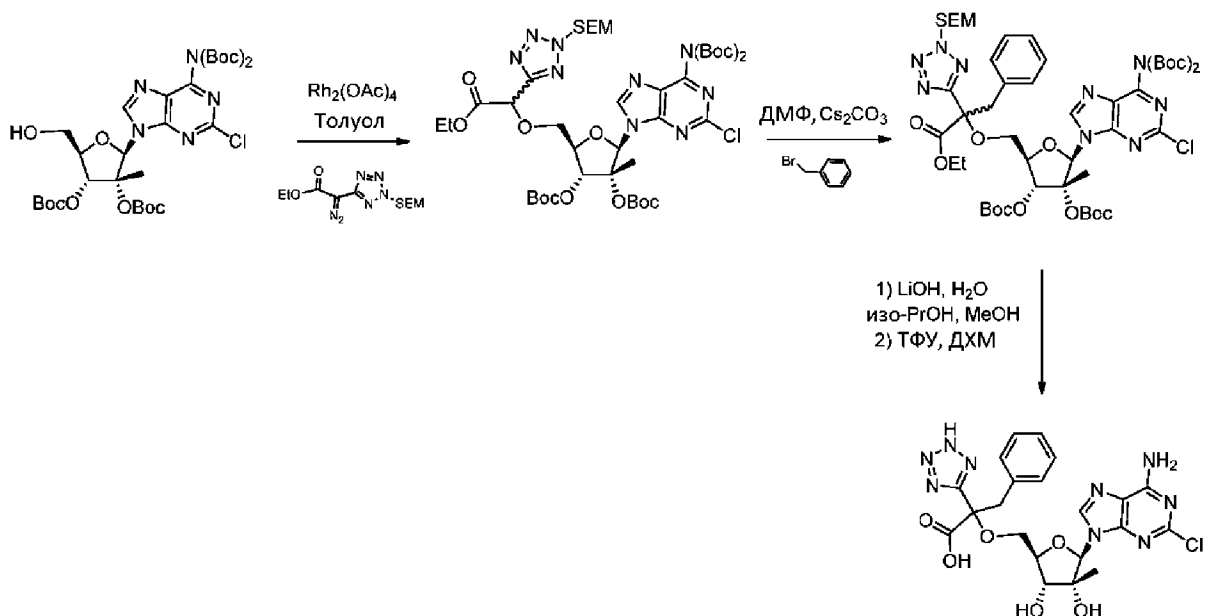
Второстепенный изомер: δ 8,47 (ушир. с, 1H), 7,19-6,96 (м,

5H), 6,015 (ушир. с, 1H), 4,33 (д, $J=9,07$ Гц, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 4,13-3,67 (м, 4H), 0,98 (ушир. с, 3H); ЖХ/МС $[M+H]=532$.

Основной изомер: δ 8,48 (ушир. с, 1H), 7,19-6,96 (м, 5H), 6,04 (ушир. с, 1H), 4,39 (д, $J=9,04$ Гц, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 4,13-3,67 (м, 4H), 0,98 (ушир. с, 3H); ЖХ/МС $[M+H]=532$.

Примеры 148а и 148b

Синтез 2-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(2H-тетразол-5-ил)пропановой кислоты и 2-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-(трет-бутил)-2H-тетразол-5-ил)-3-фенилпропановой кислоты



Стадия 1:

К раствору трет-бутил(9-((2R,3R,4S,5R)-4-((N-(трет-бутоксикарбонил)(трет-бутоксил)амино)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9H-пурин-6-ил)карбамата (622 мг, 0,868 ммоль) в сухом толуоле (3 мл) добавляли этил-2-диазо-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)ацетат (353 мг, 1,13 ммоль) и из колбы отсасывали воздух и ее заполняли опять аргоном. Добавляли Rh₂(OAc)₄ (8 мг, 0,017 ммоль) и из колбы опять отсасывали воздух и вновь заполняли аргоном. Полученную смесь перемешивали при температуре 75°C в течение 2,5 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Сырую смесь очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (5-55% EtOAc в гексане) с получением диастереомерной смеси этил-2-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N,N'*-бис(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2*H*-тетразол-5-ил)ацетата (757 мг) в виде масла.

Стадия 2:

К раствору диастереомерной смеси этил-2-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N,N'*-бис(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2*H*-тетразол-5-ил)ацетата (757 мг, 0,756 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,23 г, 3,78 ммоль) и *VnBr* (207 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли разбавленный насыщенный солевой раствор (25 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенный органический слой затем промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-60% EtOAc в гексане) с получением этил-2-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N,N'*-бис(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2*H*-тетразол-5-ил)пропаноата в виде смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1).

Стадия 3:

Этил-2-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-(*N,N'*-бис(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2*H*-тетразол-5-ил)пропаноат (551 мг, 0,505 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (8 мл) и к этой смеси добавляли по каплям раствор TBAF (1,16 мл, 1,16 ммоль, 1*M*

в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали 1 час, затем ее упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (8-60% EtOAc в гексане) с получением этил-2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)пропаноата (169 мг) в виде вязкого прозрачного масла.

Стадии 4-5:

Действуя аналогично описанному в примере 2 выше, этил-2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)пропаноат преобразовывали в указанные в заголовке диастереомерные соединения, 148a и 148b и выделяли в виде твердых веществ светло-коричневого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1) по примеру X13a:

Изомер 1: δ 8,29 (ушир. с, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 7,03-6,98 (м, 1H), 5,98 (ушир. с, 1H), 4,61-4,49 (м, 1H), 4,47 (ушир. с, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,08 (дд, $J=8,29, 8,29$ Гц, 1H) 3,74-3,55 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=518$.

Изомер 2: δ 8,23 (ушир. с, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 7,03-6,98 (м, 1H), 5,95 (ушир. с, 1H), 4,61-4,49 (м, 1H), 4,39 (ушир. с, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,95 (дд, $J=5,06, 9,44$ Гц, 1H) 3,74-3,55 (м, 2H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=518$.

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) для смеси диастереомеров (прибл. соотношение 1:1) по примеру X13b: **Изомер 1:** δ 8,25 (ушир. с, 1H), 7,35-7,16 (м, 5H), 5,91 (ушир. с, 1H), 4,46-4,36 (м, 2H), 4,18-4,11 (м, 1H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,72-3,53 (м, 2H), 1,73 (с, 9H); ЖХ/МС $[\text{M}+\text{H}]=574$.

Изомер 2: δ 8,18 (ушир. с, 1H), 7,35-7,16 (м, 5H), 5,90

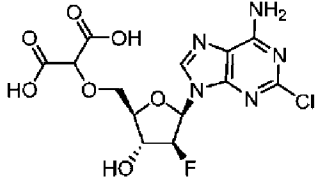
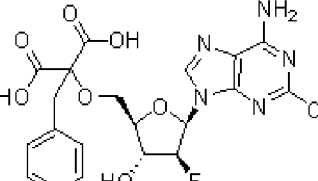
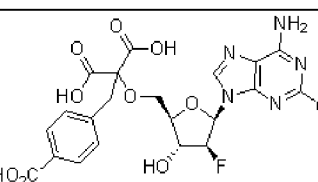
(ушир. с, 1H), 4,46-4,36 (м, 2H), 4,18-4,11 (м, 1H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,72-3,53 (м, 2H), 1,72 (с, 9H); ЖХ/МС [M+H]=574.

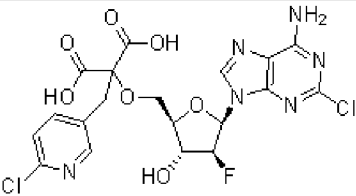
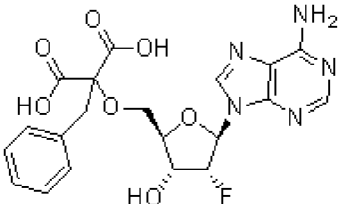
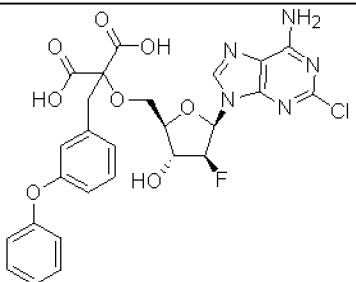
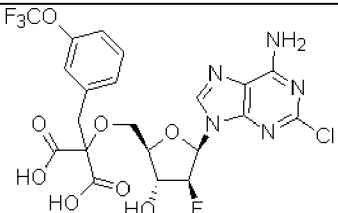
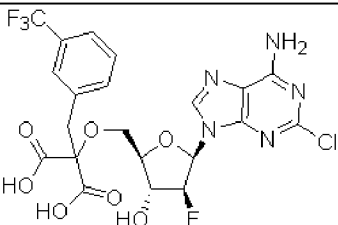
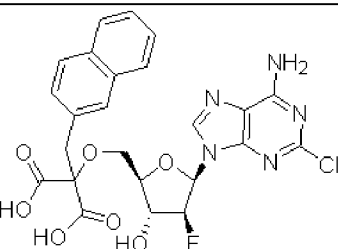
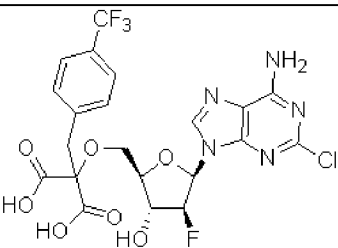
Пример 149

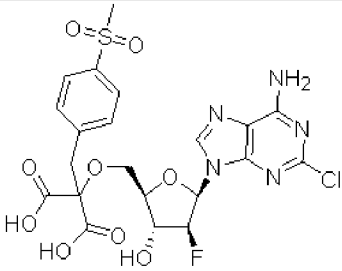
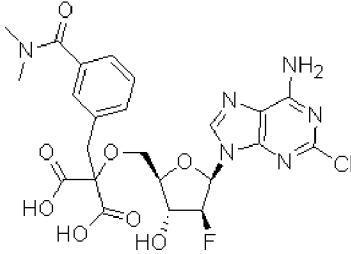
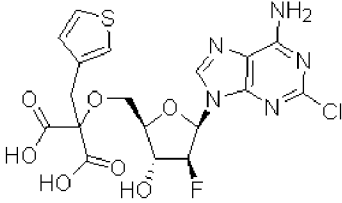
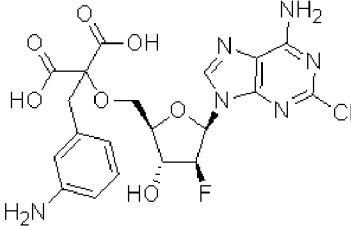
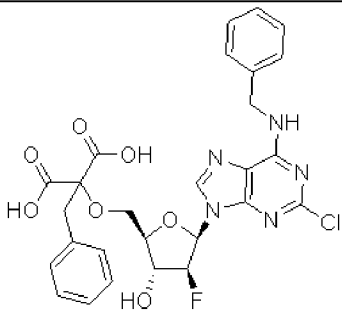
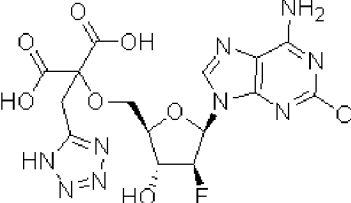
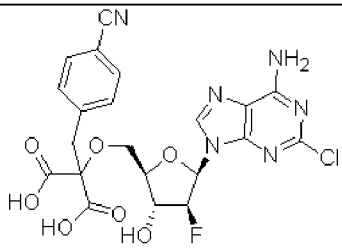
Ингибирование фермента CD73 in vitro

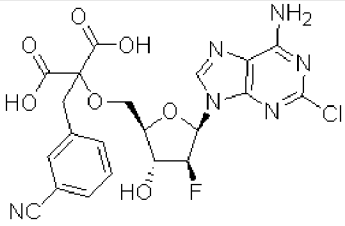
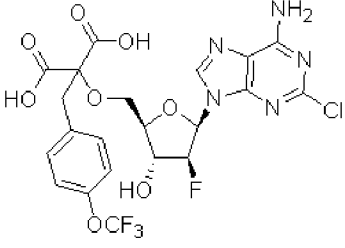
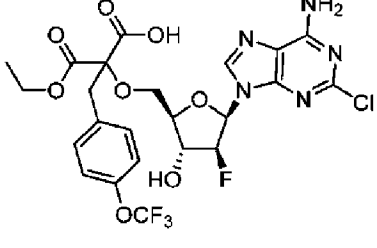
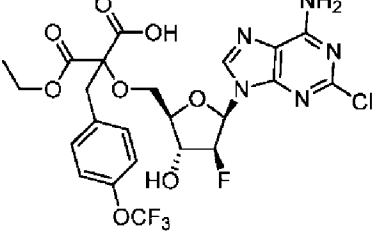
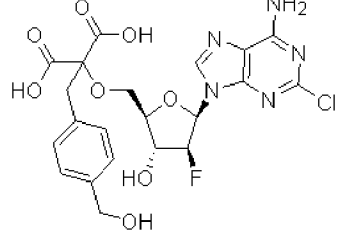
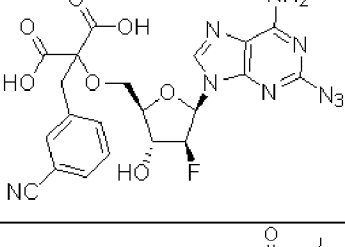
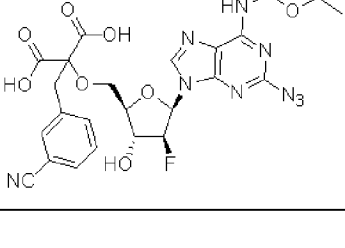
Для измерения активности растворимого фермента CD73 рекомбинантный CD73 был получен от R&D Systems, кат. № 5795-EN-010. Серийные разведения тестируемых соединений инкубировали с рекомбинантным CD73 и AMP в реакционном буфере (25 мМ Трис HCl, pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 50 мМ NaCl, 0,25 мМ DTT, 0,005% Тритон X-100). Конечный реакционный объем составлял 25 мкл, и конечные концентрации рекомбинантных CD73 и AMP составляли 0,5 нМ и 50 мкМ, соответственно. Реакции давали протекать в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли 100 мкл малахитового зеленого (Cell Signaling Technology, кат. № 12776). Через 5 минут при комнатной температуре определяли оптическую плотность при 630 нм на спектрофотометре для микропланшетов. Концентрацию неорганического фосфата определяли с использованием стандартной кривой фосфата. Данные IC₅₀ приведены в таблице 3 ниже.

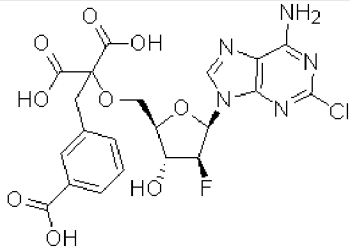
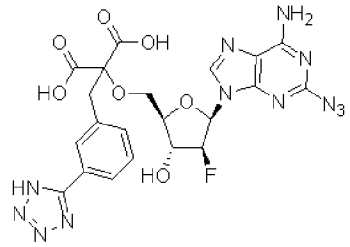
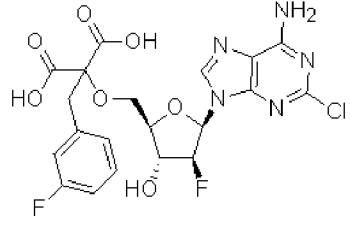
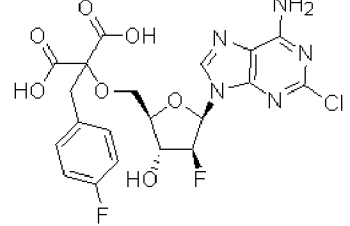
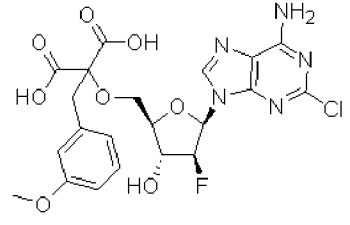
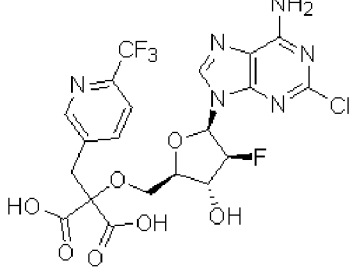
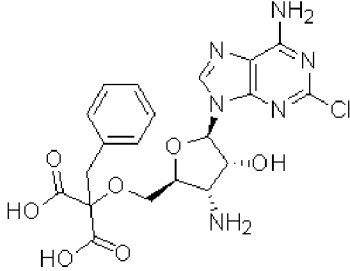
Таблица 3

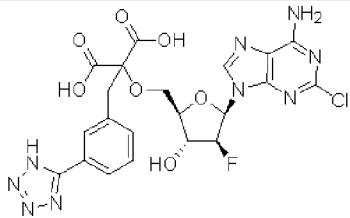
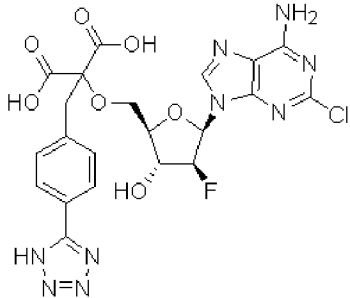
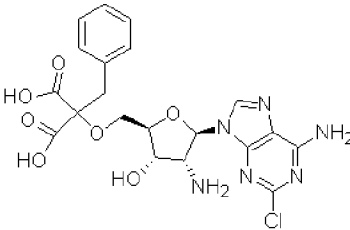
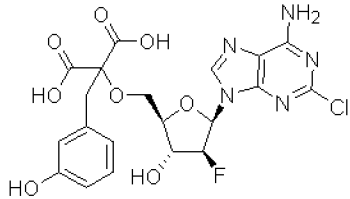
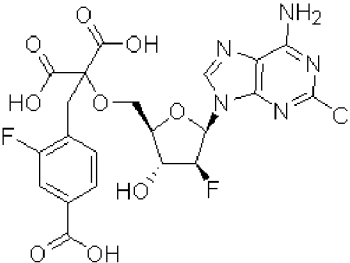
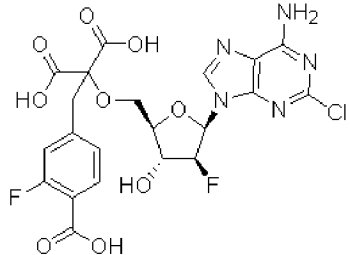
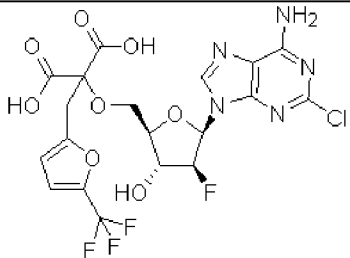
№ соед.	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
5		13,089
6		0,130
7		0,121

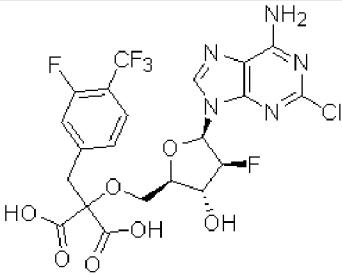
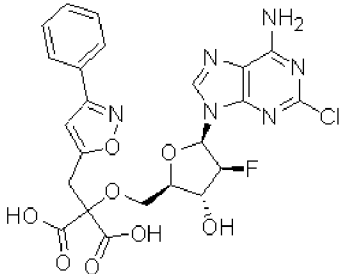
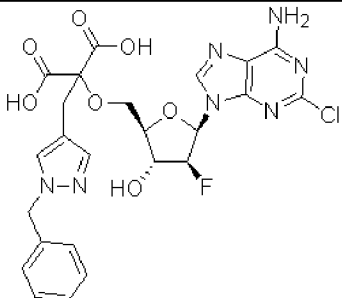
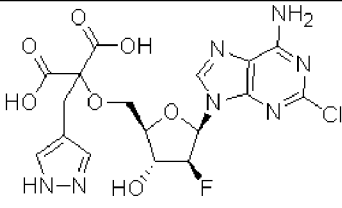
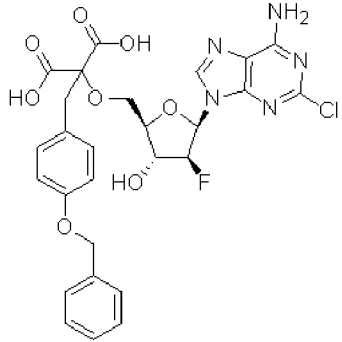
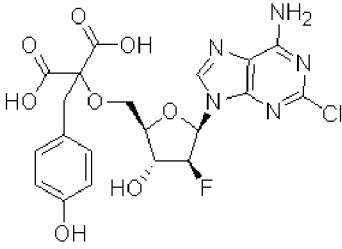
8		0,363
10		21,63
13		0,403
15		0,308
16		0,257
17		0,699
20		0,109

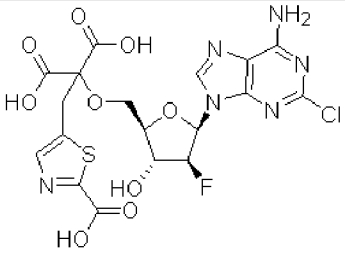
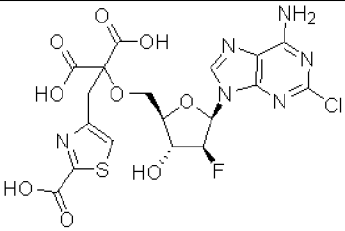
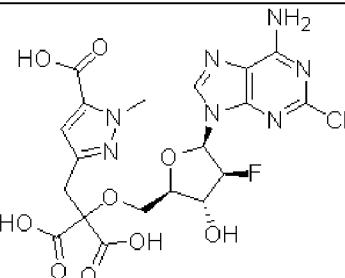
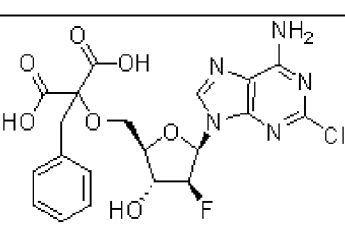
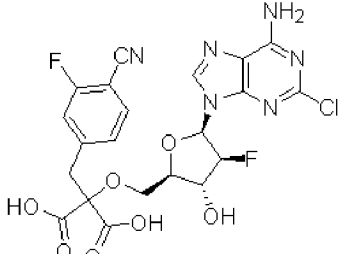
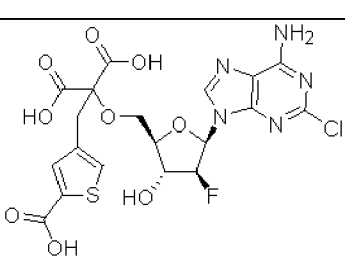
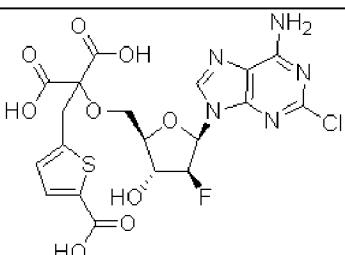
21		0,193
22		0,521
23		0,206
27		0,218
28		2,648
50		1,911
34		0,097

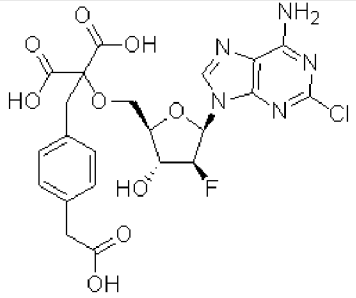
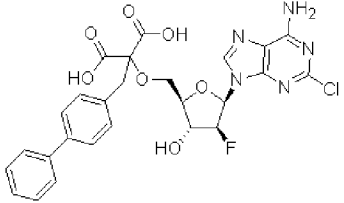
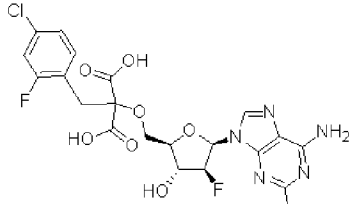
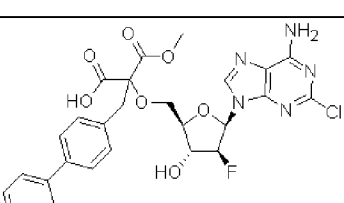
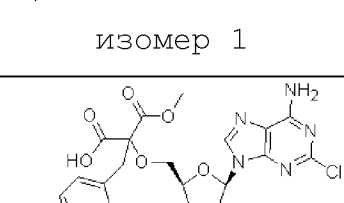
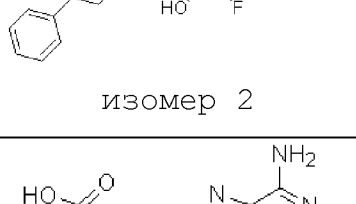
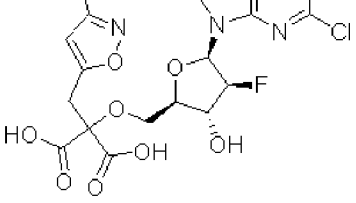
35		0,531
36		0,057
37	 изомер 1	0,718
38	 изомер 2	0,686
39		0,160
40		1,280
41		1,790

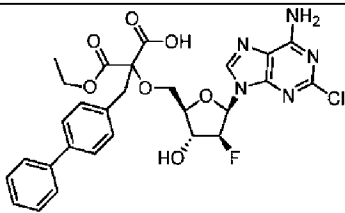
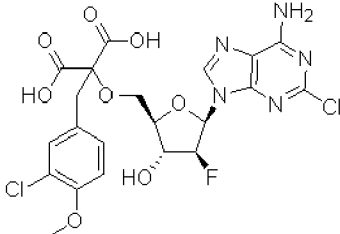
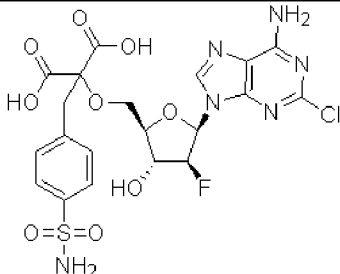
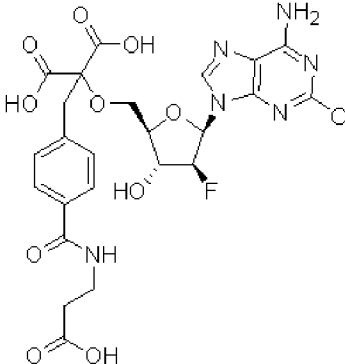
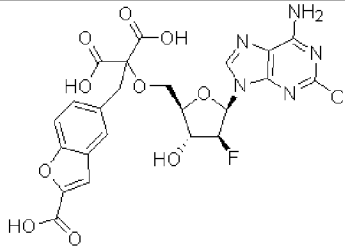
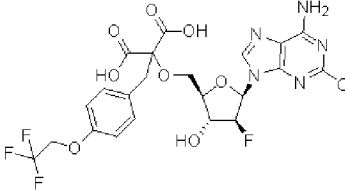
42		0,119
43		1,040
44		0,273
47		0,343
49		0,839
32		0,199
51		1,870

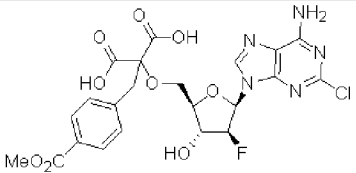
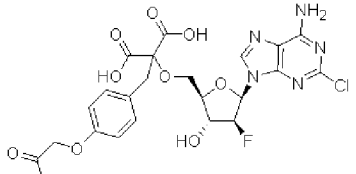
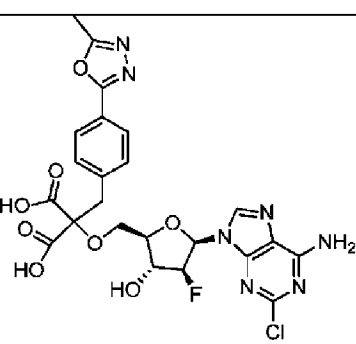
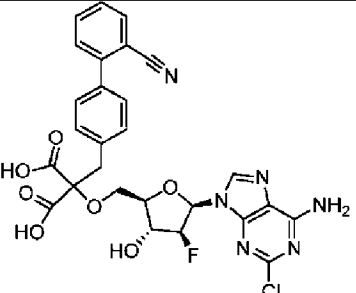
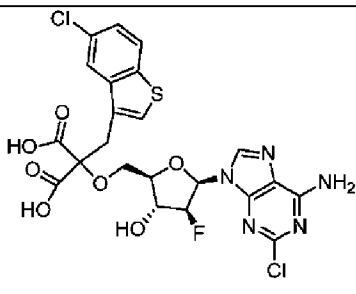
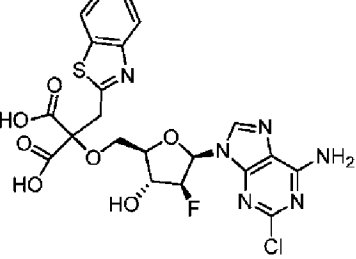
53		0,448
54		0,220
55		>50
56		0,168
57		0,142
58		0,038
59		0,439

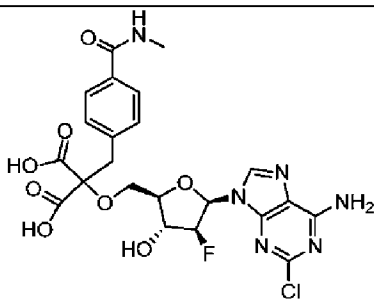
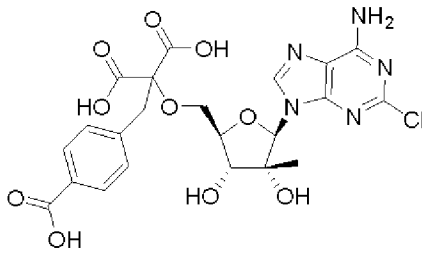
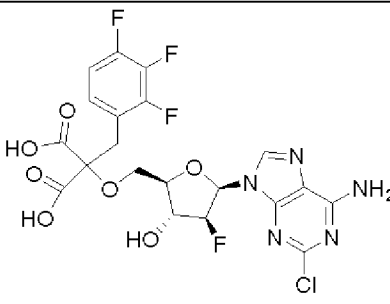
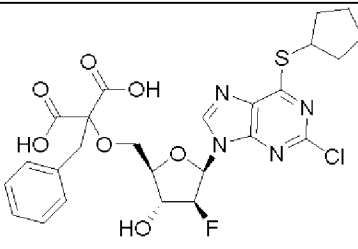
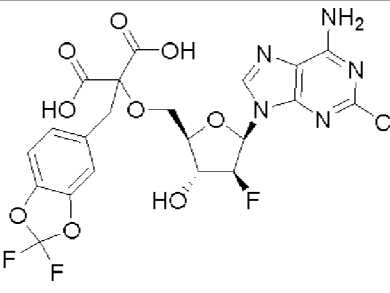
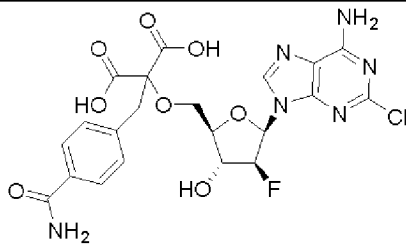
60		0,051
61		2,246
63		1,222
64		0,860
65		0,031
66		0,133

67		0,602
68		0,322
73		8,614
74		1,659
75		0,887
76		0,074
77		0,255

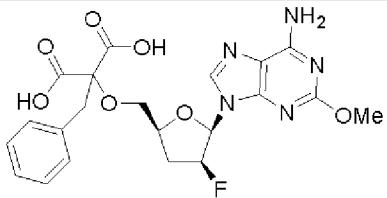
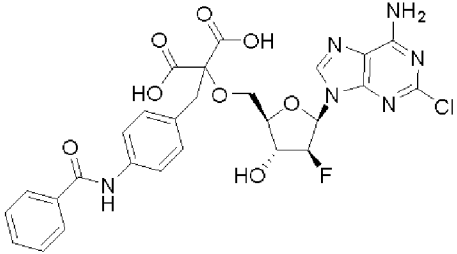
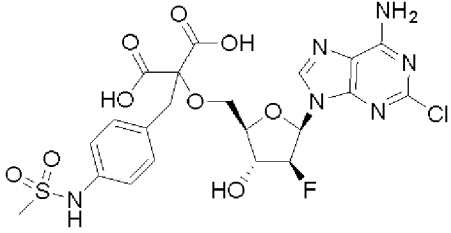
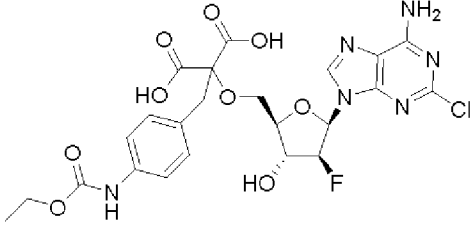
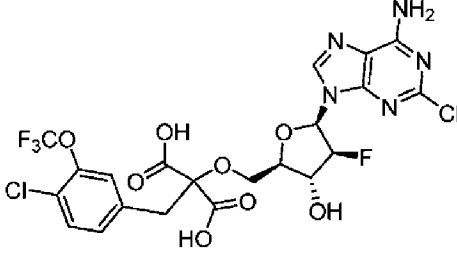
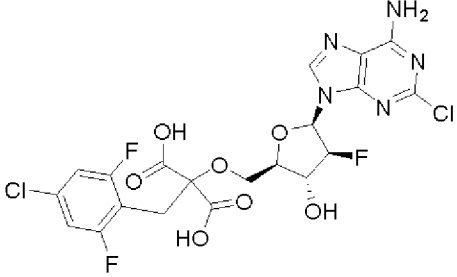
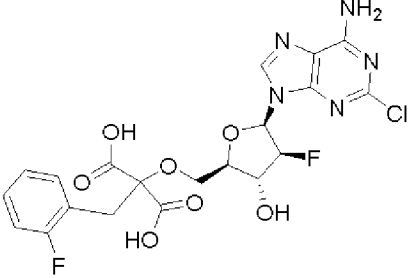
78		0,086
79		0,029
80		0,044
81	 изомер 1	2,857
82	 изомер 2	3,433
83		6,443
84		7,261

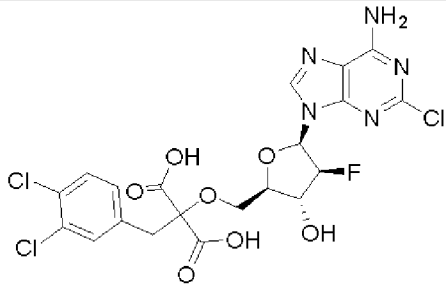
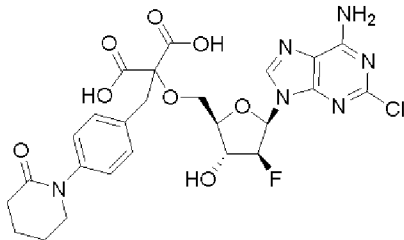
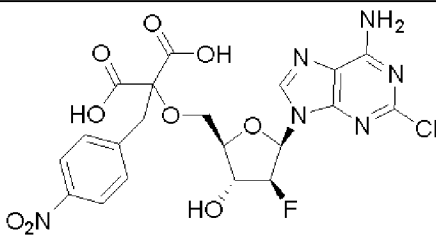
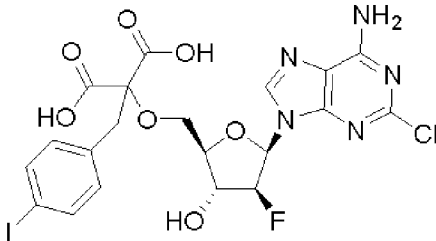
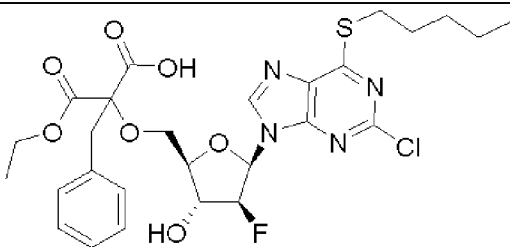
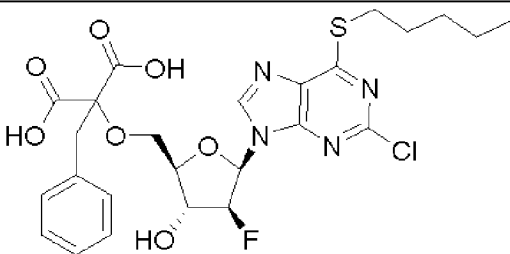
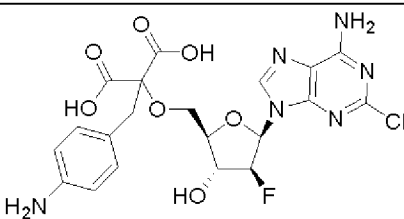
	изомер 1	
84		8,264
85	изомер 2 	0,183
86		0,062
87		0,083
88		0,238
89		0,043

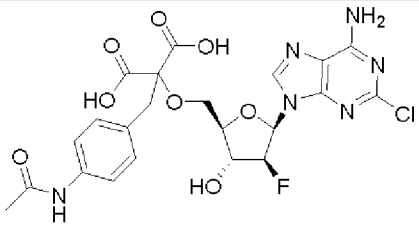
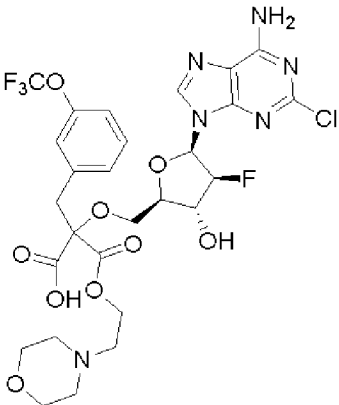
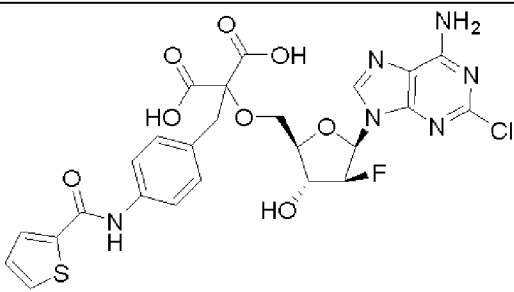
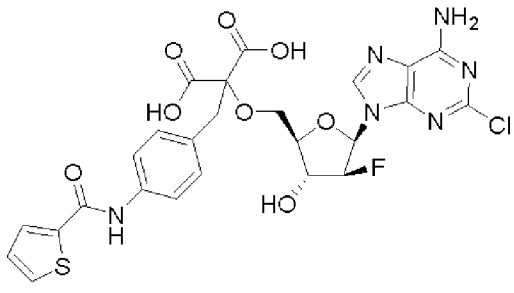
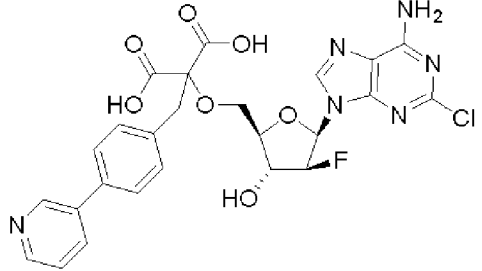
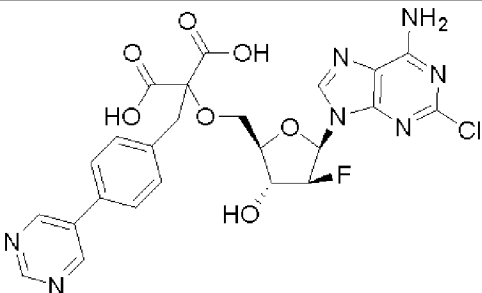
91		0,322
92		0,172
94		0,906
95		0,105
96		0,788
97		3,432

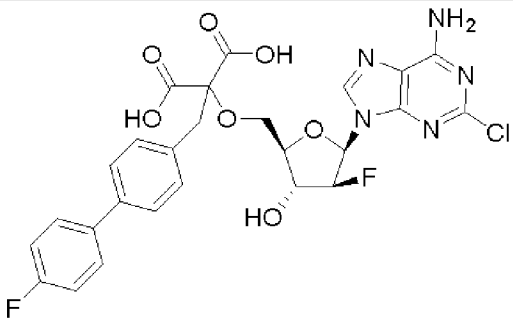
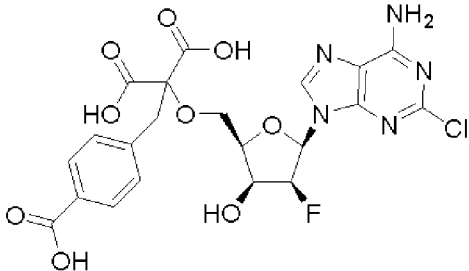
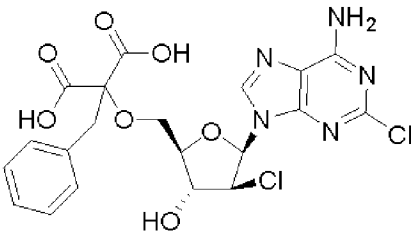
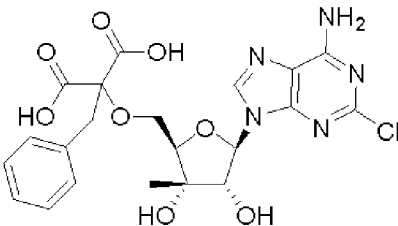
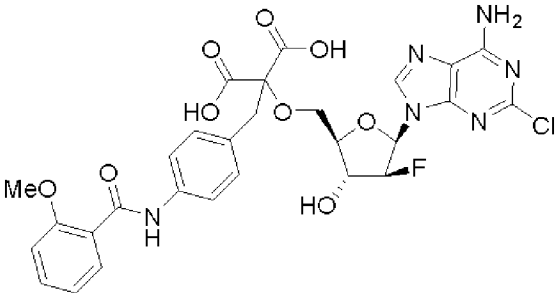
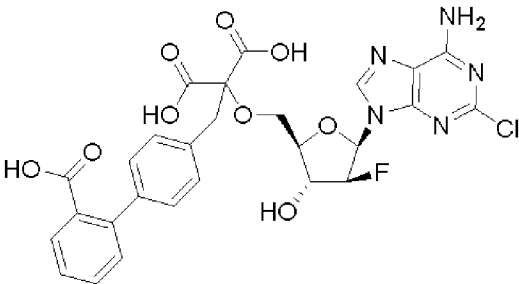
98		0,512
107		42,47
108		0,104
109		0,601
110		0,066
111		0,141

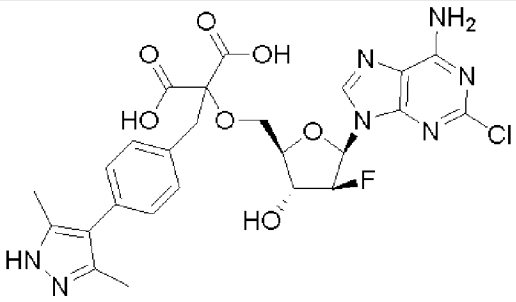
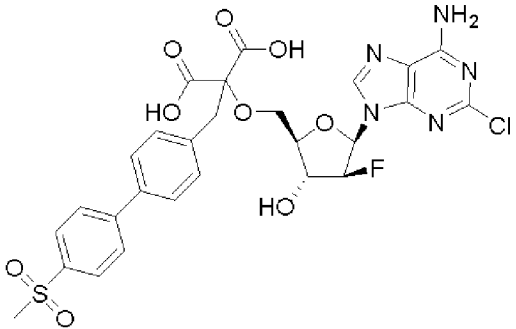
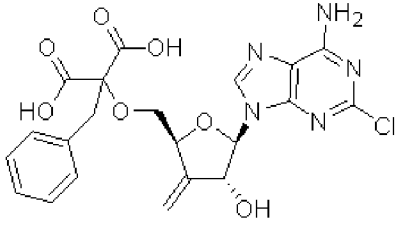
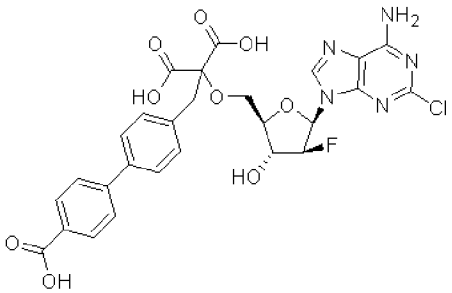
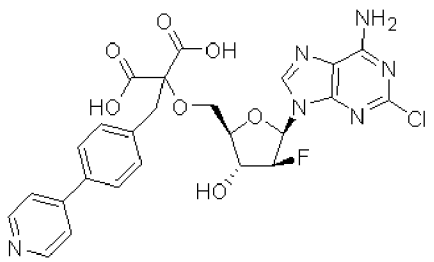
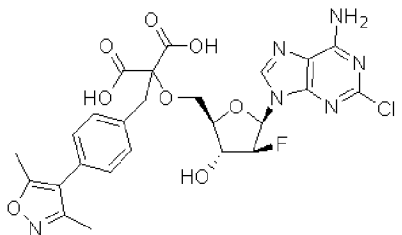
113		0,161
114		1,567
115		0,238
116		0,146
117		63,9
118		>200
119		28,04

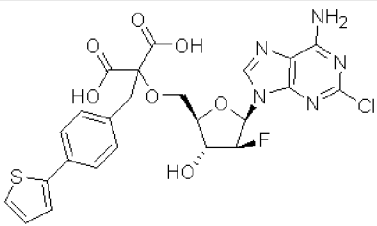
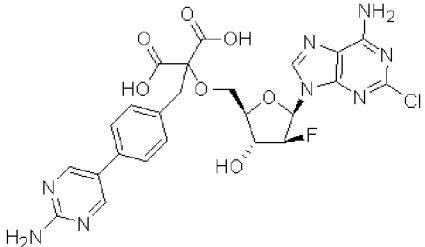
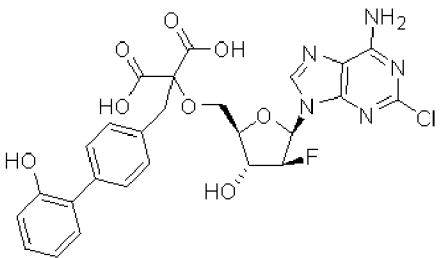
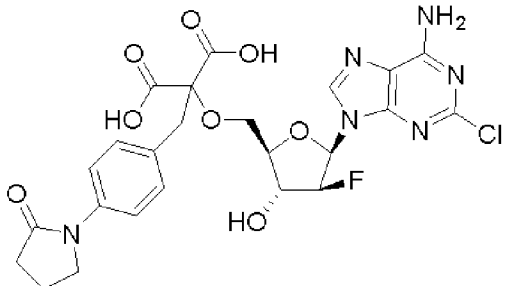
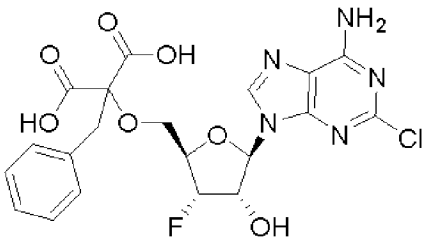
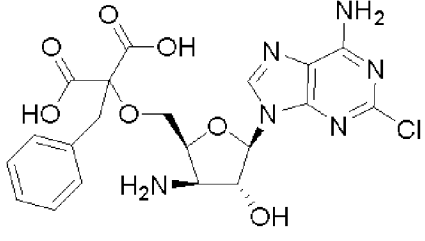
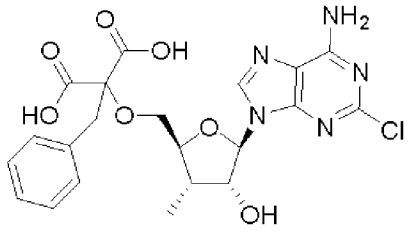
120		54, 51
122		0, 032
123		0, 152
124		0, 135
125		0, 242
126		25, 333
127		0, 149

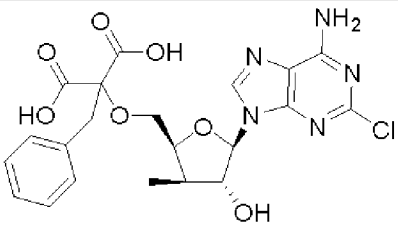
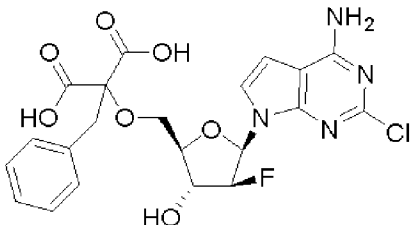
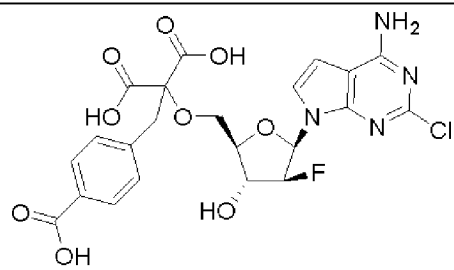
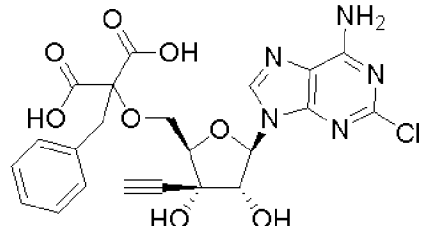
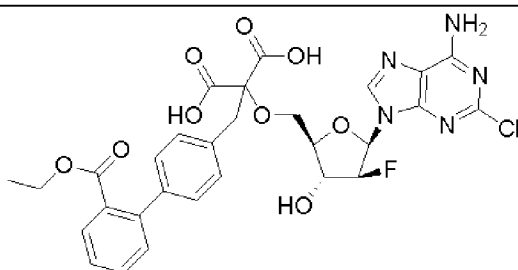
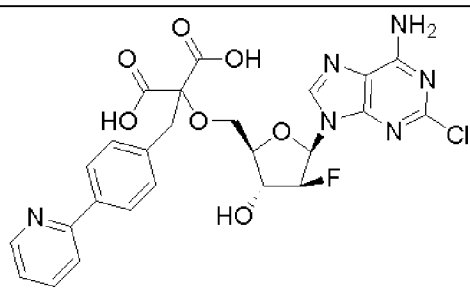
128		0,258
129		0,022
130		0,240
131		0,098
133		0,742
134		0,087
135		0,111

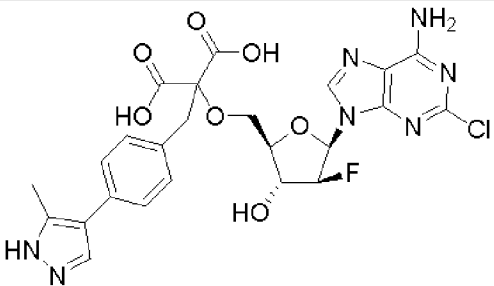
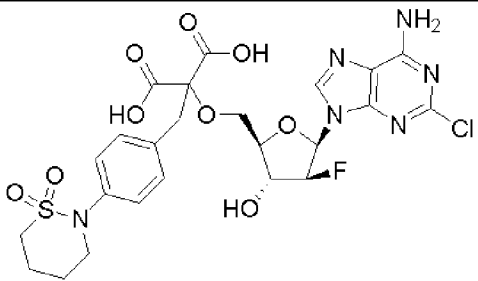
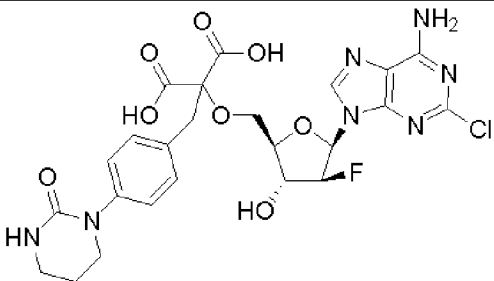
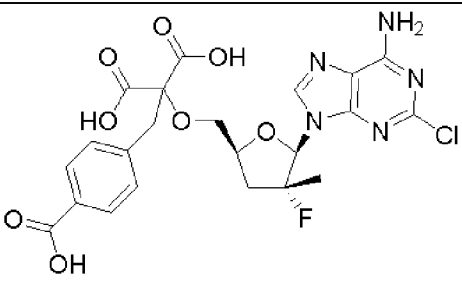
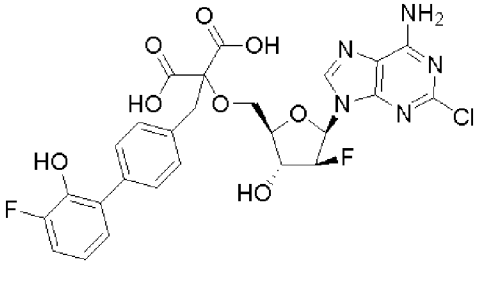
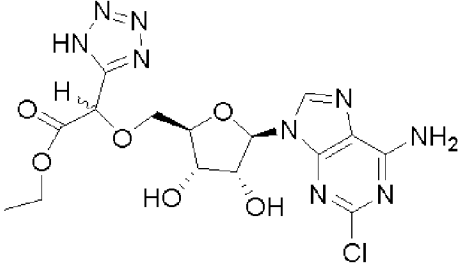
136		0,110
139		16,523
140		0,030
141		0,060
142		0,067
143		0,136

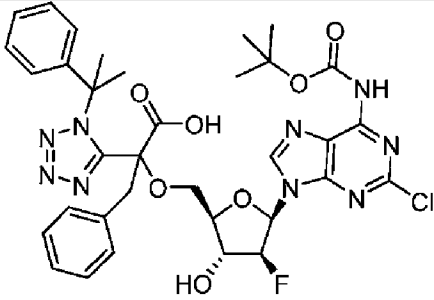
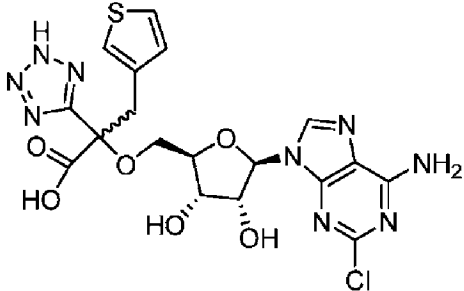
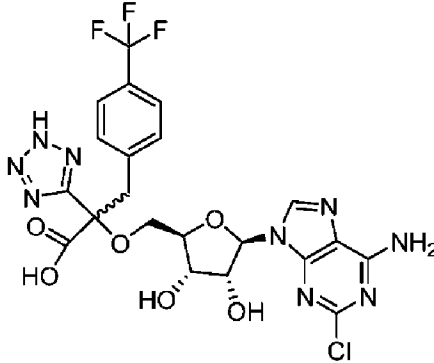
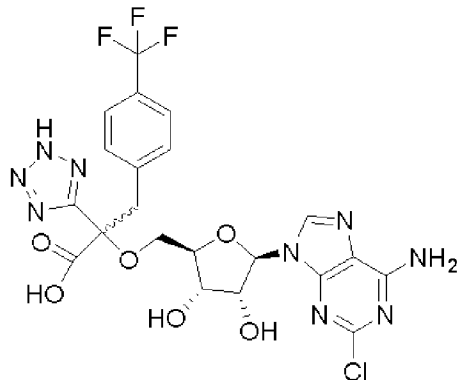
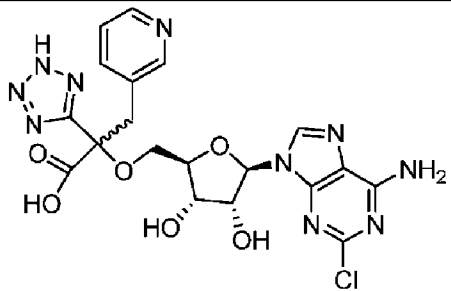
144		0,065
145		0,106
146		0,181
149		0,051
150		0,016
151		0,031

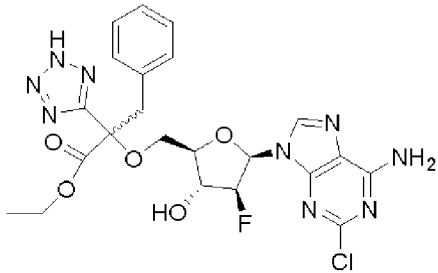
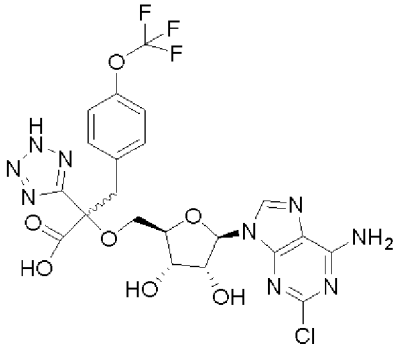
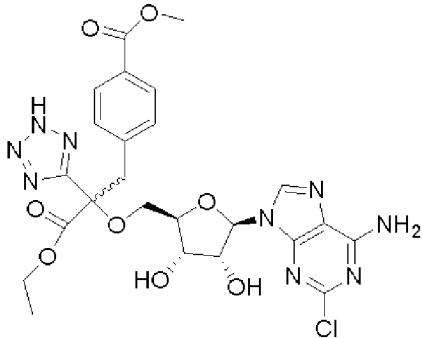
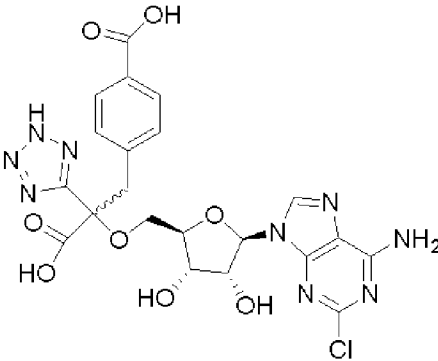
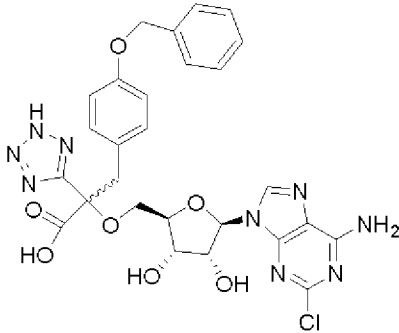
152		0,034
153		0,074
154		1,800
155		0,047
156		0,086
157		0,034

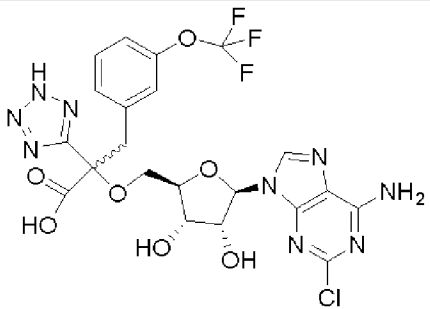
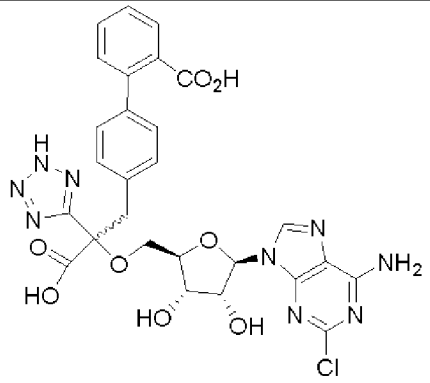
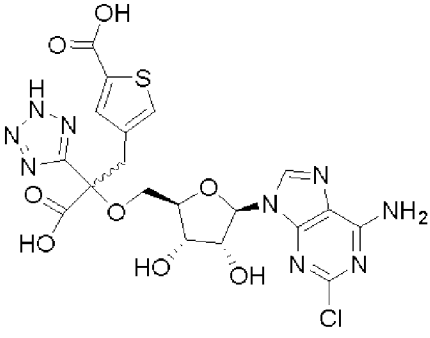
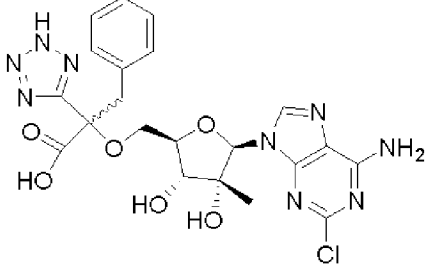
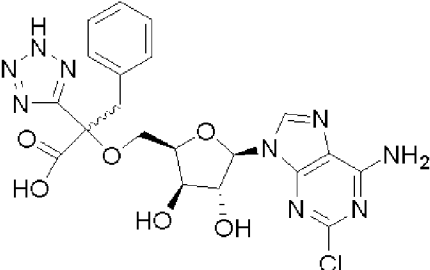
158		0,105
159		0,076
160		0,012
162		0,054
165		8,926
166		>10
167		>40

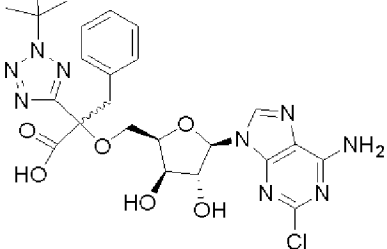
168		1,747
169		0,119
171		0,114
174		<0,020
175		0,018
176		0,056

177		0,048
178		0,016
179		0,009
180		>100
181		0,009
182		>50

188	 смесь диастереомеров	11,525
189	 смесь диастереомеров	0,227
190	 смесь диастереомеров	0,300
191	 смесь диастереомеров	0,130
192	 смесь диастереомеров	1,178

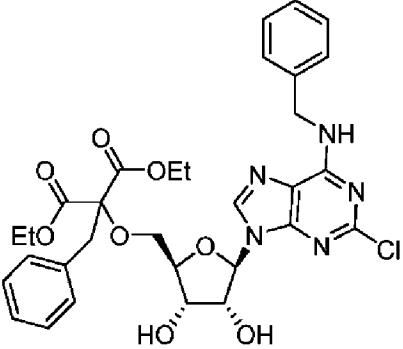
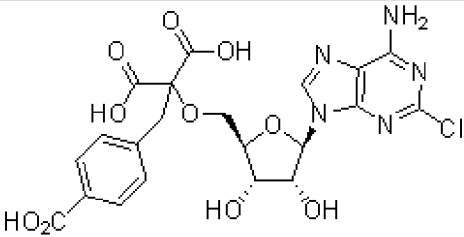
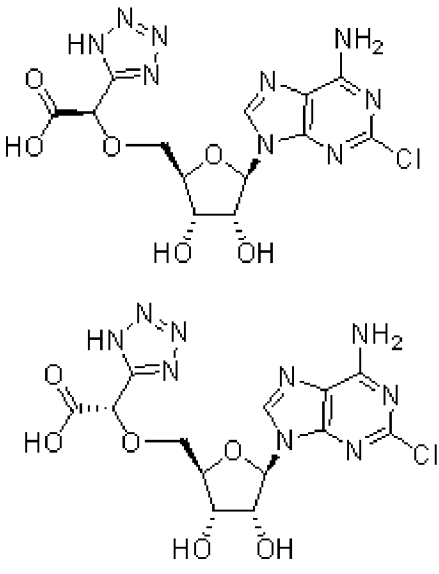
	смесь диастереомеров	
193		>50
194		0,273
195		>50
197		2,433
198		0,029

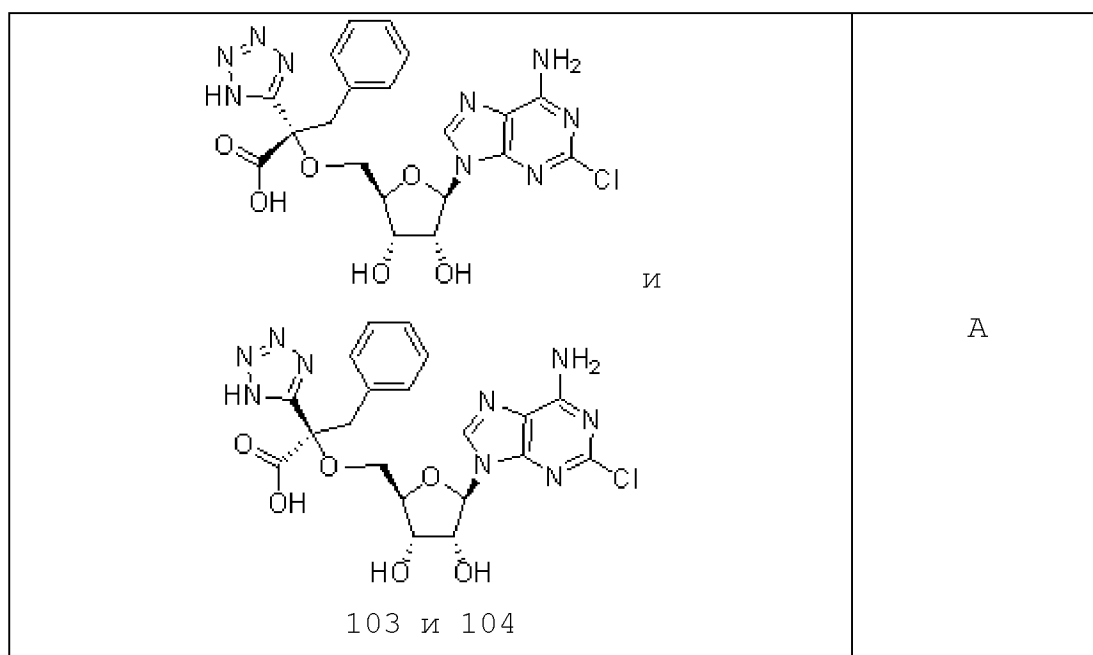
199		0,118
200		0,053
201		0,386
202		>50
203		1,107

204		7,847
-----	---	-------

В таблице 4 данные IC_{50} являются следующими: А означает <1 мкМ, В означает 1-3 мкМ и С означает >3 мкМ.

Таблица 4

Соединение	IC_{50} (мкМ)
 14	А
 100	А
 и 101 и 102	С

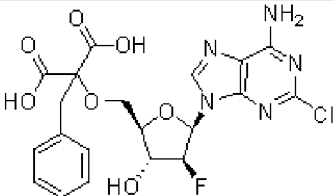
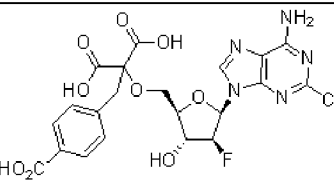
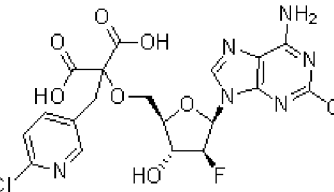
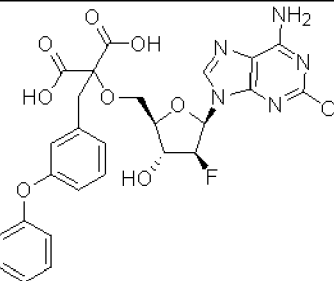
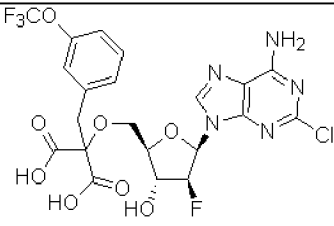
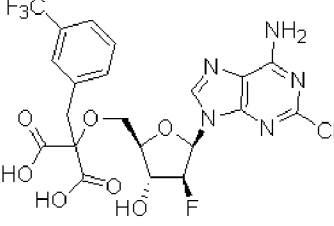
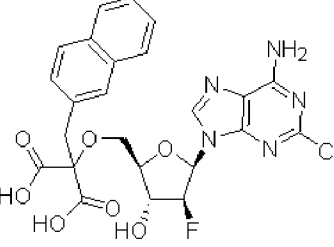
**Пример 81**

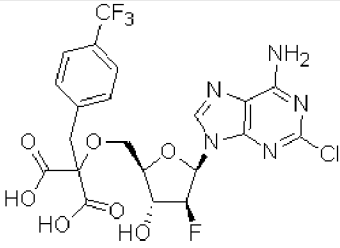
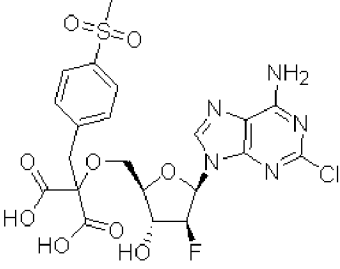
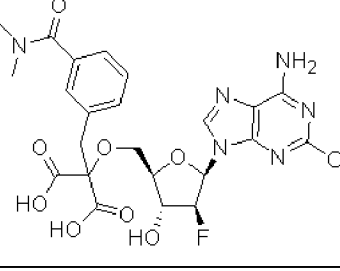
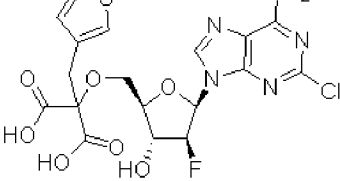
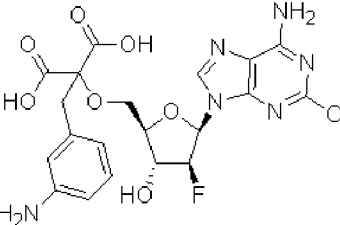
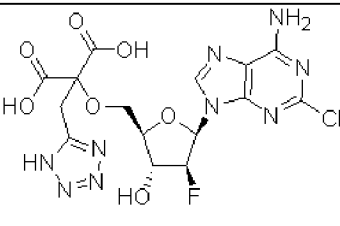
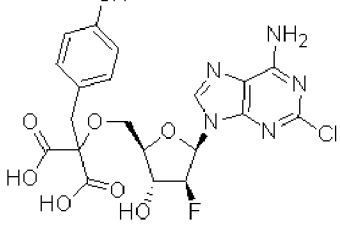
Биологическая активность описанных соединений *in vitro*

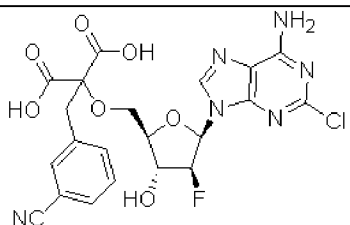
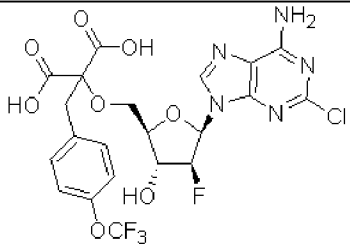
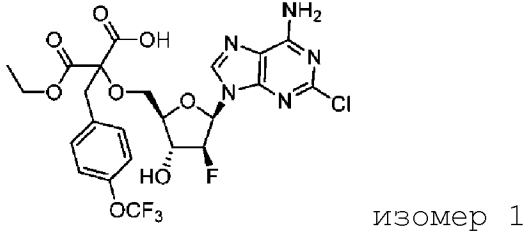
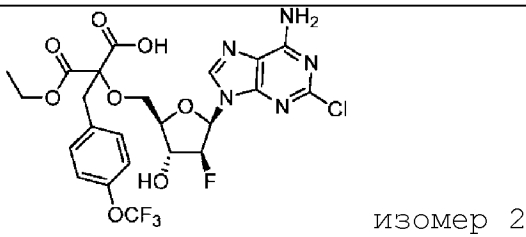
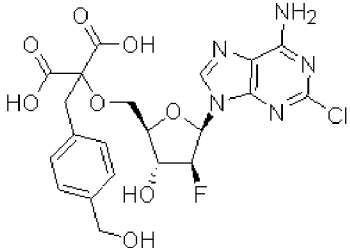
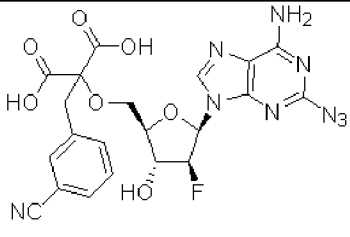
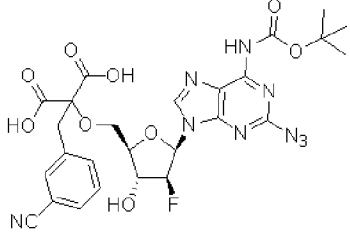
Способность соединений ингибировать эндогенную, связанную с клетками активность фермента CD73 была продемонстрирована с использованием клеток SK-MEL-28, которые экспрессируют CD73 на своей поверхности. За день до эксперимента высевали 5000 клеток на лунку в 96-луночный планшет. Клетки дважды промывали 200 мкл реакционного буфера (20 mM HEPES, pH 7,4, 125 mM NaCl, 1 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 10 mM глюкозы) для удаления остаточного неорганического фосфата. После промывания анализы содержали серийные разведения тестируемых соединений и 100 мкМ AMP в общем объеме 200 мкл реакционного буфера с конечной концентрацией ДМСО ≤0,5%. Через 30 минут при комнатной температуре супернатант удаляли из клеток. К 25 мкл супернатанта добавляли объем 100 мкл малахитового зеленого (Cell Signaling Technology, кат. № 12776). Через 5 минут при комнатной температуре на спектрофотометре для микропланшетов определяли оптическую плотность при 630 нм. Концентрацию неорганического фосфата определяли с использованием стандартной кривой фосфата для определения IC₅₀. В таблице 5 приведены данные IC₅₀ для показательных номеров соединений.

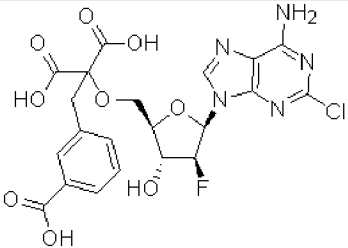
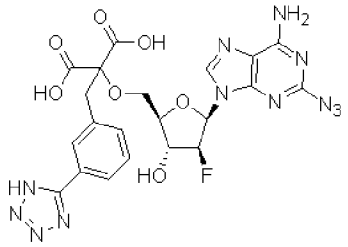
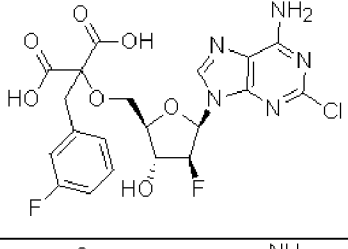
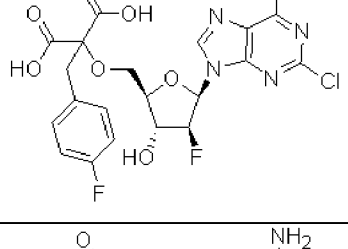
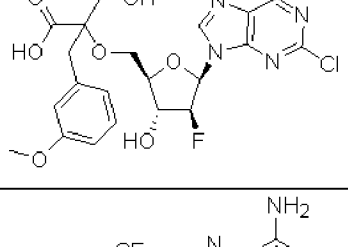
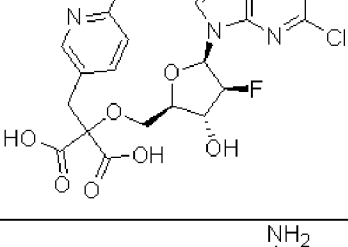
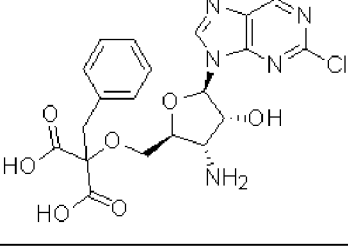
Таблица 5

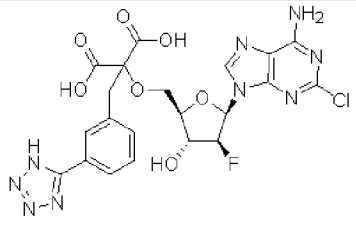
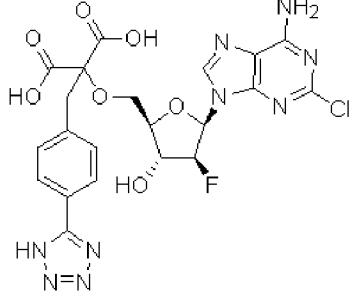
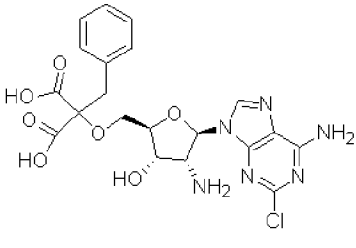
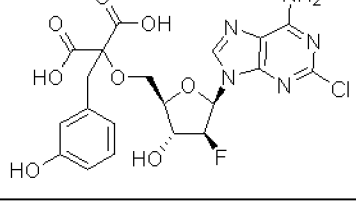
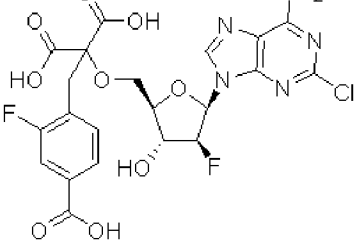
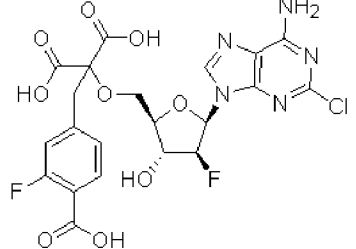
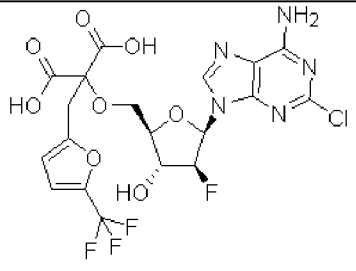
№ соед.	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
---------	------------	------------------------

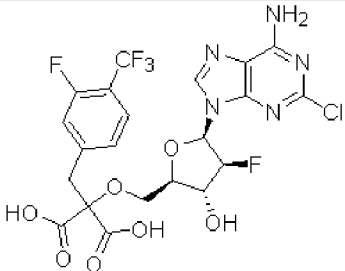
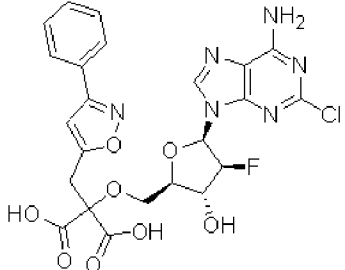
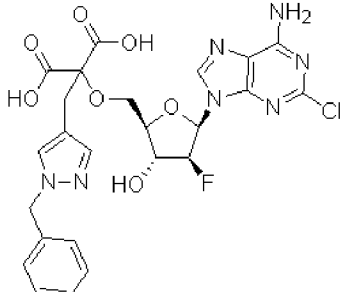
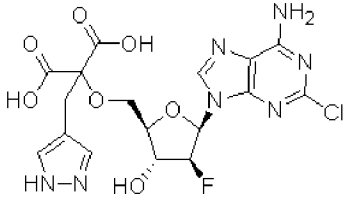
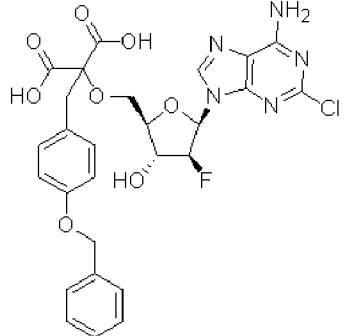
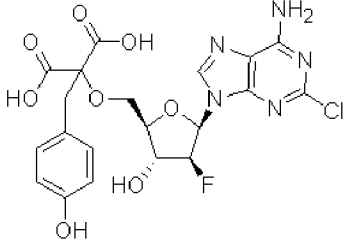
6		0,489
7		0,257
8		0,772
13		2,19
15		1,579
16		1,024
17		1,814

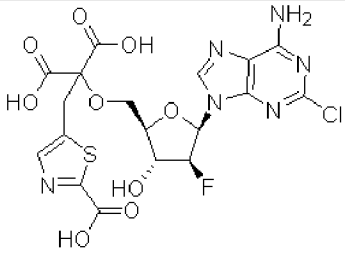
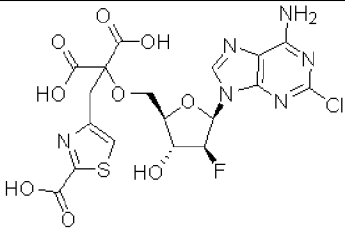
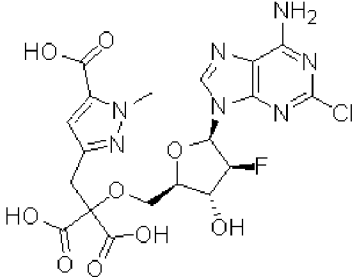
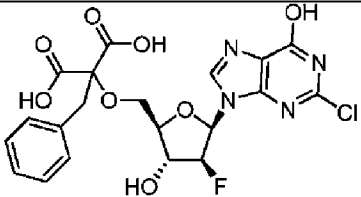
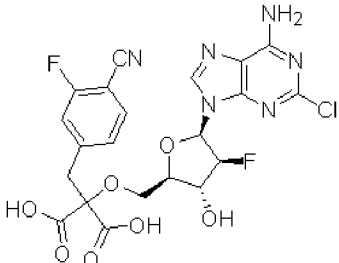
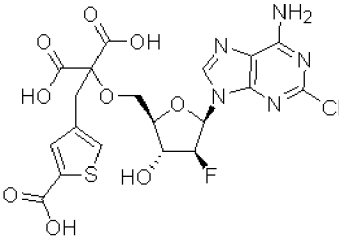
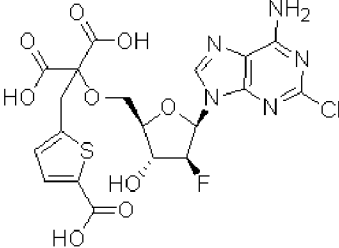
20		0,611
21		0,510
22		1,135
23		0,480
27		0,886
50		6,368
34		0,153

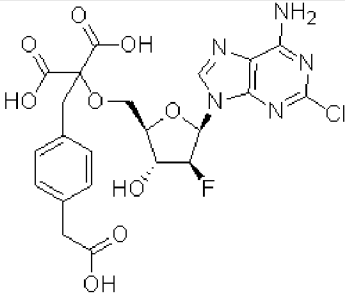
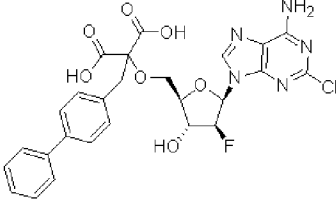
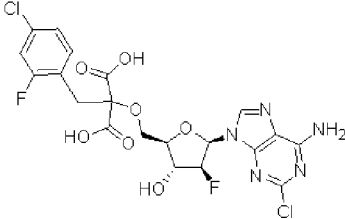
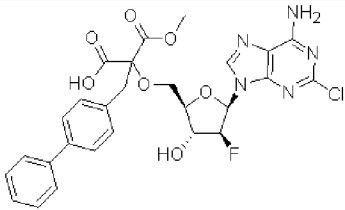
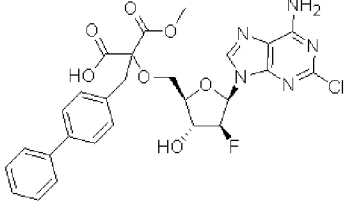
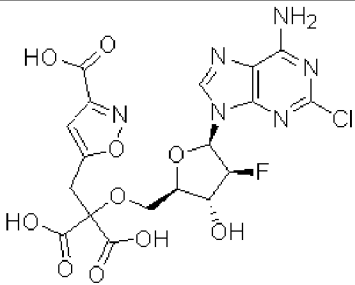
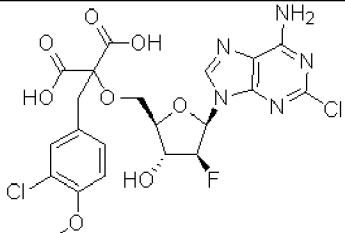
35		0,261
36		0,197
37	 изомер 1	0,598
38	 изомер 2	1,485
39		0,493
40		2,411
41		4,885

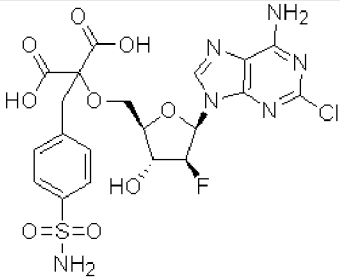
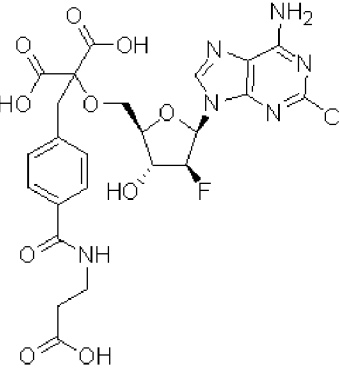
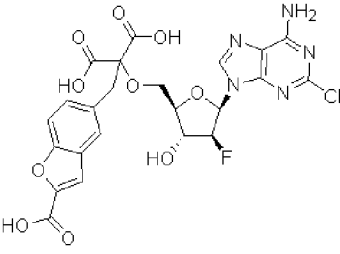
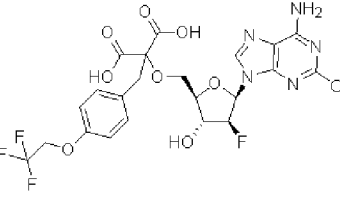
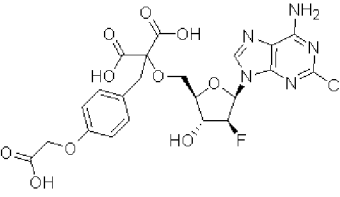
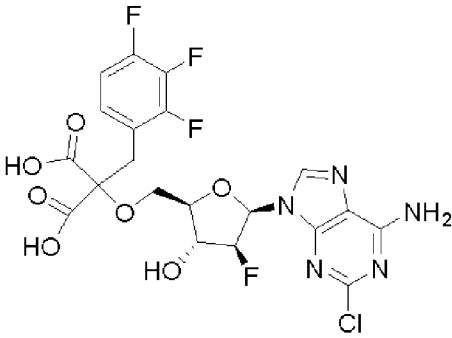
42		0,887
43		9,921
44		1,006
47		0,669
49		2,382
32		2,317
51		4,344

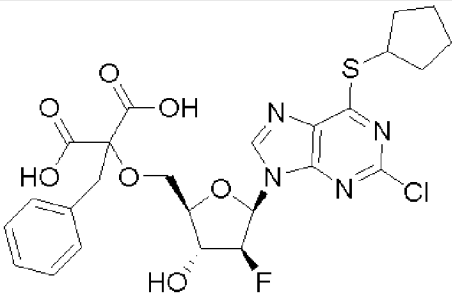
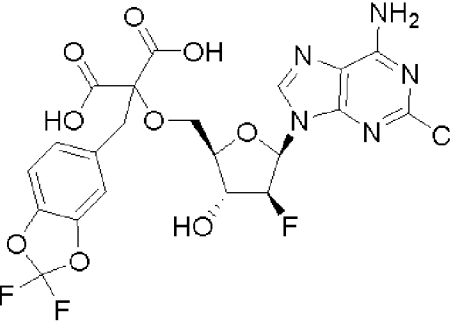
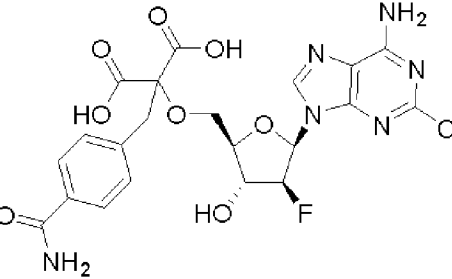
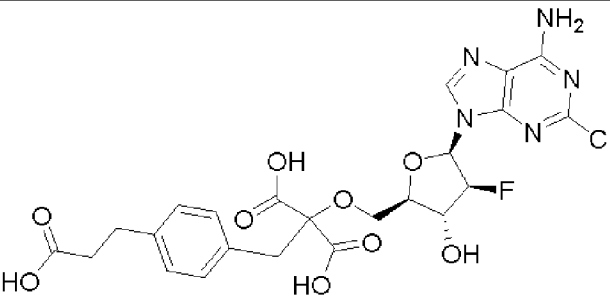
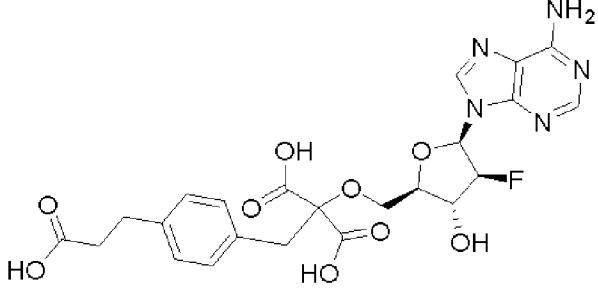
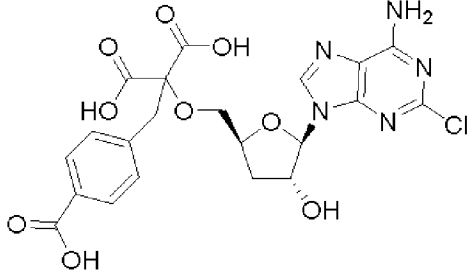
53		2,598
54		0,973
55		>50
56		1,250
57		0,1,250
58		0,853
59		6,984

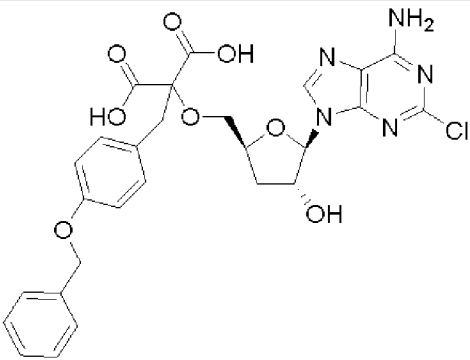
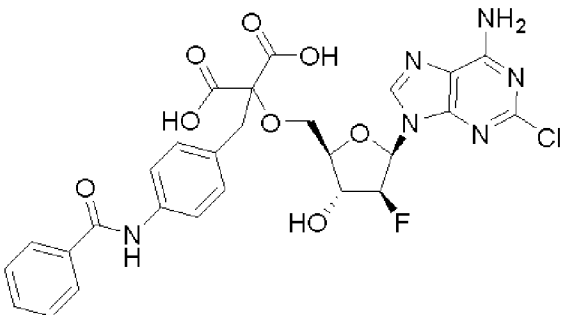
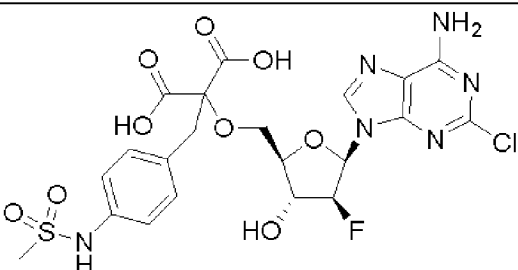
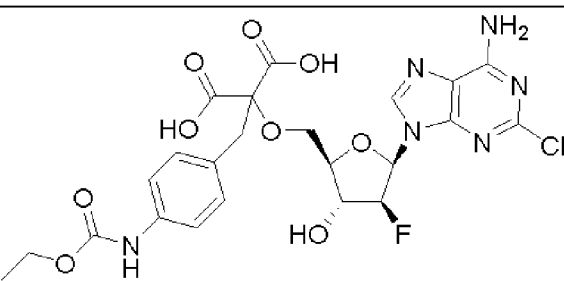
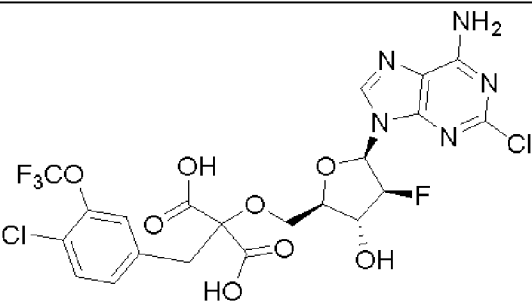
60		0,512
61		6,974
63		2,006
64		0,588
65		0,196
66		0,426

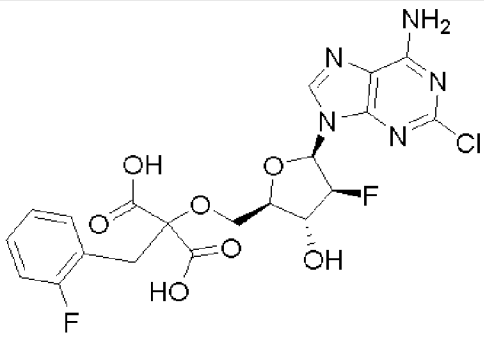
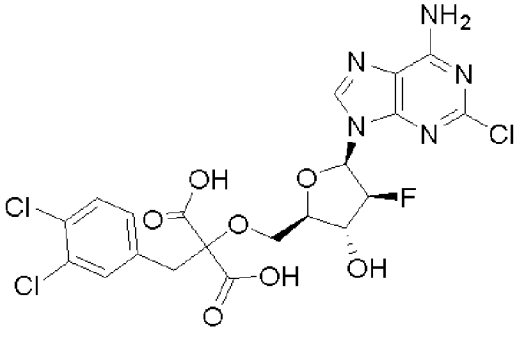
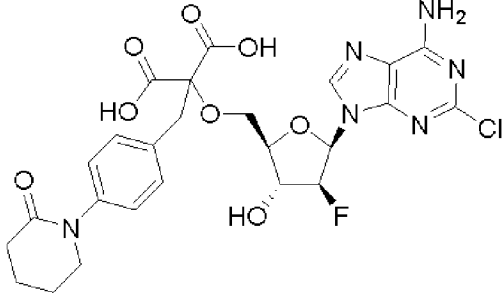
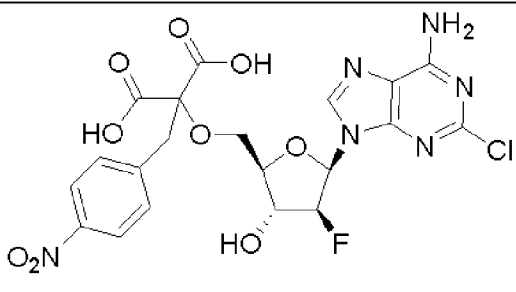
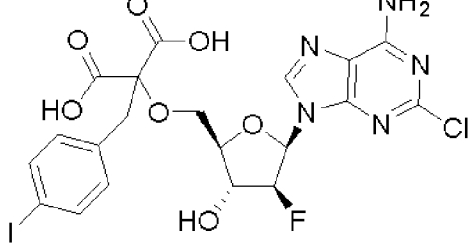
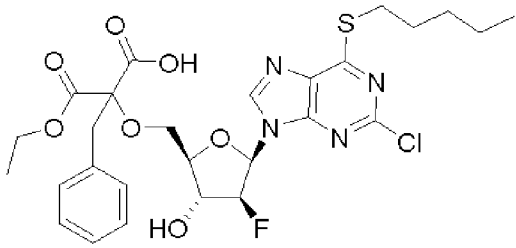
67		1,309
68		0,924
73		1,243
74		2,557
75		0,990
76		0,305
77		1,331

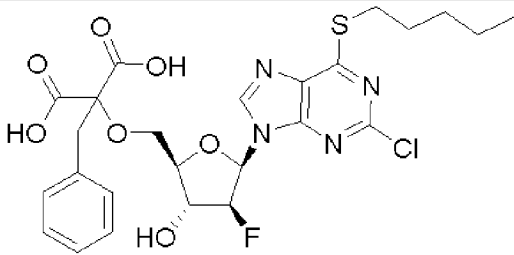
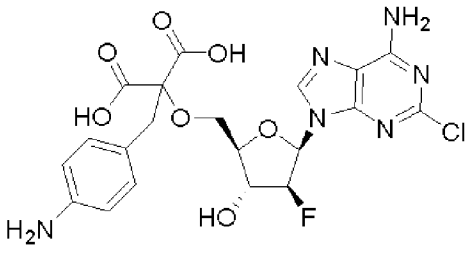
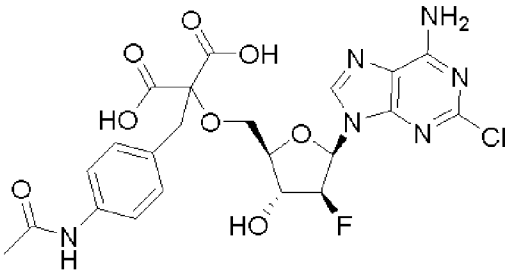
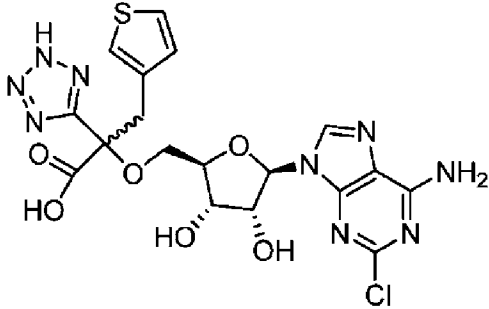
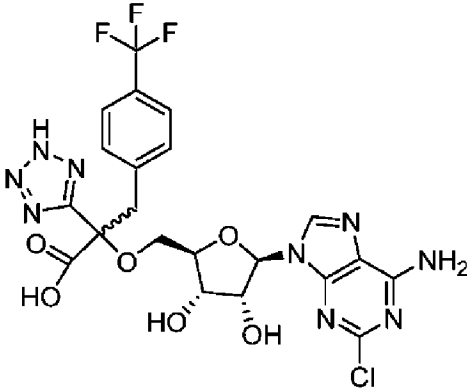
78		0,234
79		0,162
80		0,177
81	 изомер 1	2,109
82	 изомер 2	4,122
83		5,196
85		1,368

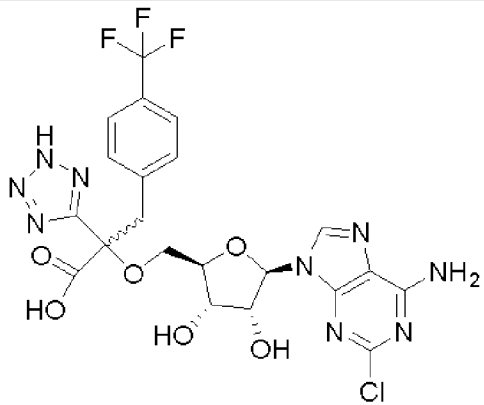
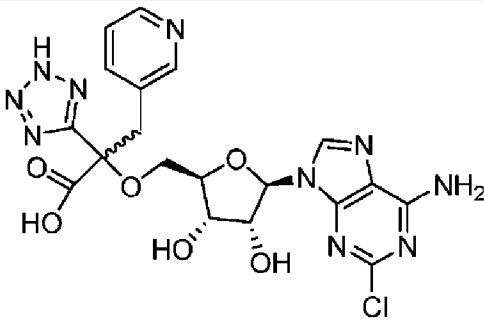
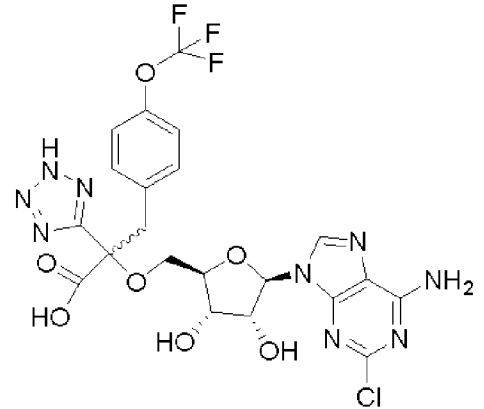
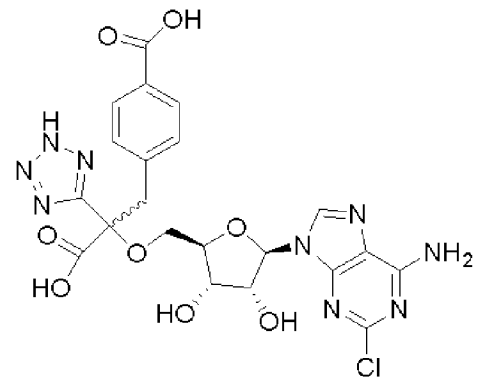
86		0,626
87		0,549
88		0,443
89		0,070
92		0,202
108		0,246

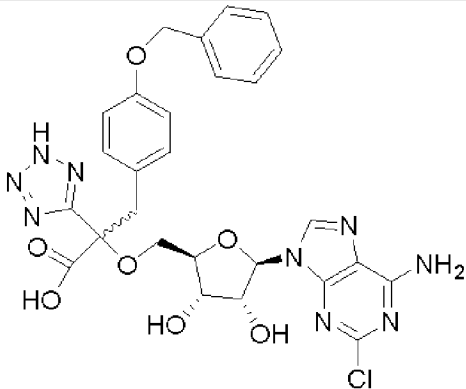
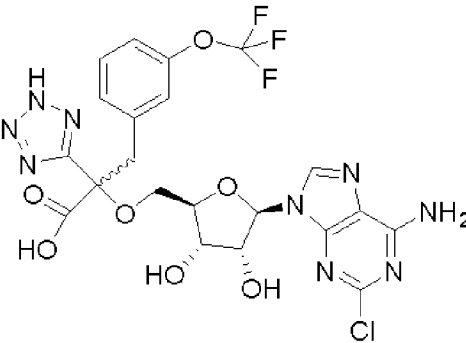
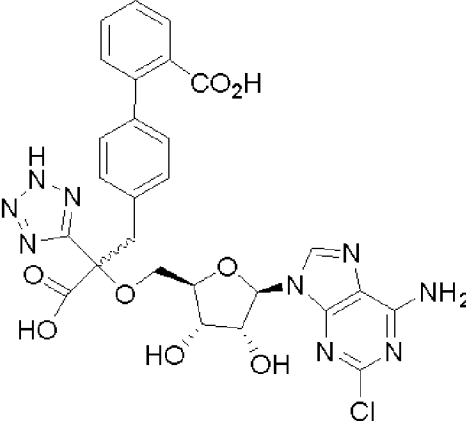
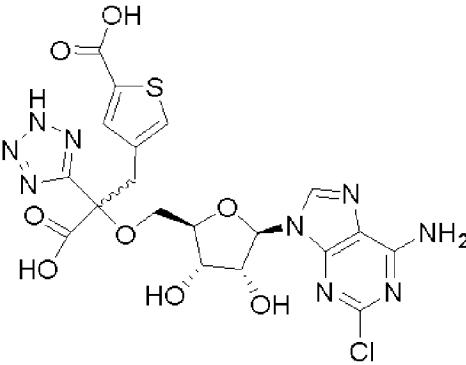
109		1,912
110		0,361
111		0,182
113		0,161
114		1,567
115		0,872

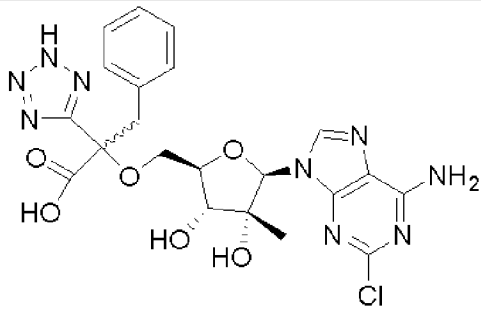
116		0,267
122		0,147
123		0,387
124		0,636
125		0,836

127		0,408
128		0,827
129		0,086
130		1,045
131		0,285
133		>1

134		1,489
135		0,272
136		1,87
189	 смесь диастереомеров	0,597
190	 смесь диастереомеров	0,927

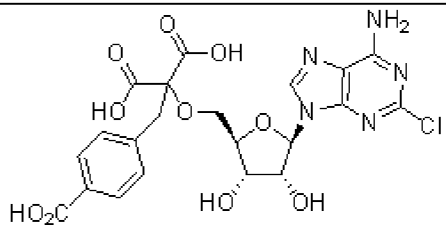
191		0,215
192	 смесь диастереомеров	7,161
194		1,709
197		2,433

198		0,175
199		0,665
200		0,110
201		1,822

203		4,769
-----	--	-------

В таблице 6 данные IC₅₀ являются следующими: А означает <1 мкМ, В означает 1–3 мкМ и С означает >3 мкМ. ND означает не раскрыто.

Таблица 6

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
 100	А

Включение в качестве ссылки

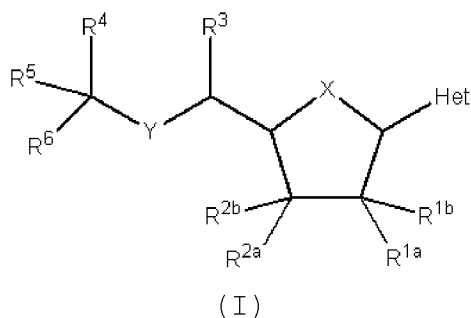
Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, включены в качестве ссылки во всей их полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указаны для включения в качестве ссылки. Если имеется несоответствие, то настоящая заявка, включая любые определения в настоящем документе, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления объекта изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после рассмотрения этого описания и формулы изобретения ниже. Полный объем изобретения должен быть определен посредством ссылки на формулу изобретения с полным объемом эквивалентов и на описание вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль и/или пролекарство, где

X представляет собой O, NR^7 или CR^7R^8 ;

Y представляет собой O или S;

Z представляет собой NR^{19} , O или S;

Het представляет собой гетероцикл или гетероарил;

R^{1a} выбран из H, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, амино, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, C_{1-6} ацилокси, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

R^{1b} выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; или

R^{1a} и R^{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{CH}_2$ или $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^{2a} выбран из H, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, амино, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{2b} выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; или

R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{CH}_2$ или $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^3 выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила и $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$;

R^4 выбран из гетероарила, алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ и $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{NR}^{13}\text{R}^{15})$;

R^5 выбран из H, циано, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклалкила, аралкила, гетероаралкила и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$;

R^6 выбран из $-C(O)OR^9$ и $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$;

каждый из R^7 и R^8 представляет собой H;

R^9 независимо выбран из H, алкила, ацилоксиалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила и $-(CHR^{13})_m-Z-C(O)-R^{14}$;

каждый R^{10} независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, amino, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила; и

каждый из R^{11} и R^{12} независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила и $-(CHR^{13})_m-Z-C(O)-R^{14}$; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членный гетероциклический; и

каждый R^{13} независимо представляет собой H или алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из алкила, aminoалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

R^{15} выбран из алкила, аралкила, $-C(R^{16})(R^{17})-C(O)O-R^{18}$;

каждый из R^{16} и R^{17} выбран из H, алкила, aminoалкила, гидроксиалкила, меркаптоалкила, сульфониалкила, циклоалкила, арила, аралкила, гетероциклилалкила, гетероаралкила и $-(CH_2)C(O)OR^9$;

R^{18} выбран из H, алкила, алкоксиалкила, aminoалкила, галогеналкила, амидо, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила;

R^{19} представляет собой H или алкил, предпочтительно, H; и m обозначает 1 или 2;

при условии, что либо R^4 представляет собой тетразолил, либо R^5 представляет собой аралкил или гетероаралкил, либо оба.

2. Соединение по п.1, где R^{1a} выбран из H, галогена, гидрокси, циано, азидо, amino, C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, amino- C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

3. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой фтор.
4. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой хлор.
5. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой бром.
6. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкокси.
7. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил.
8. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу.
9. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой циано.
10. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой азидо.
11. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой амино.
12. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой винил.
13. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой этинил.
14. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой водород.
15. Соединение по п.1, где R^{2a} выбран из H, галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, амино, C_{1-6} алкила, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацилокси, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{2a} представляет собой фтор.
17. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой хлор.
18. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой бром.
19. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкокси.
20. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил.
21. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой гидроксигруппу.
22. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой циано.
23. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой азидо.
24. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой амино.
25. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой винил.

26. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой этинил.

27. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой C_{1-6} ацилокси.

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{1b} представляет собой Н.

29. Соединение по любому из пп.1-28, где R^{1b} представляет собой фтор.

30. Соединение по любому из пп.1-28, где R^{1b} представляет собой C_{1-6} алкил.

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{2b} представляет собой Н.

32. Соединение по любому из пп.1-30, где R^{2b} представляет собой фтор.

33. Соединение по любому из пп.1-30, где R^{2b} представляет собой C_{1-6} алкил.

34. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой фтор, и R^{1b} представляет собой Н.

35. Соединение по п.1, где R^{2a} представляет собой фтор, и R^{2b} представляет собой Н.

36. Соединение по п.1, где R^{1a} и R^{1b} , каждый, представляют собой фтор.

37. Соединение по п.1, где R^{2a} и R^{2b} , каждый, представляют собой фтор.

38. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой фтор, и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкокси.

39. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой фтор, и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил.

40. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой фтор, и R^{2a} представляет собой метил или этил.

41. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидрокси, и R^{2b} представляет собой метил.

42. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой фтор, и R^{2a} представляет собой гидрокси.

43. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой хлор, и R^{2a} представляет собой гидрокси.

44. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой водород.

45. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой фтор, и R^{2a} представляет собой водород.

46. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкокси.

47. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой фтор.

48. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют этинил.

49. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил.

50. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой фтор, R^{2a} представляет собой фтор, и R^{2b} представляет собой гидроксигруппу.

51. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, R^{2a} представляет собой гидроксил, и R^{2b} представляет собой C_{1-6} алкинил.

52. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкинил.

53. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой C_{2-6} алкенил.

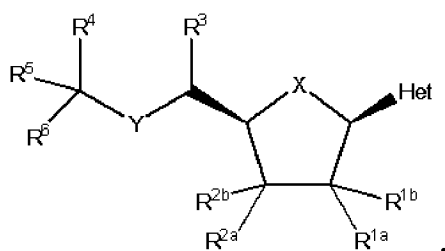
54. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой аминогруппу.

55. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой гидроксигруппу, и R^{2a} представляет собой азидо.

56. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой азидо, и R^{2a} представляет собой гидроксигруппу.

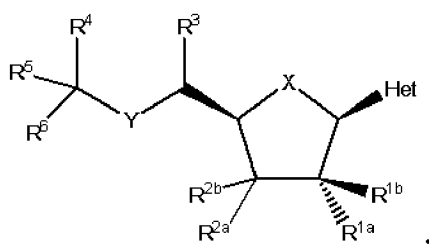
57. Соединение по п.1, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{2a} представляет собой гидроксил.

58. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее структуру:



59. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{1a} имеет α -конфигурацию.

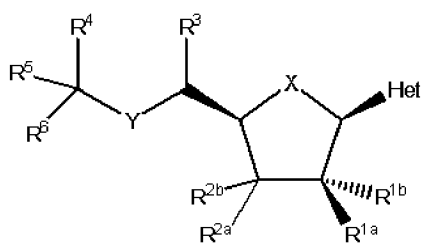
60. Соединение по п.59, где соединение формулы (I) имеет структуру (IA):



(IA)

61. Соединение по любому из пп.1-58, где R^{1a} имеет β -конфигурацию.

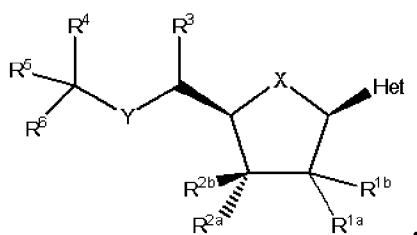
62. Соединение по п.61, где соединение формулы (I) имеет структуру (IB):



(IB)

63. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{2a} имеет α -конфигурацию.

64. Соединение по п.63, где соединение формулы (I) имеет структуру (IC):

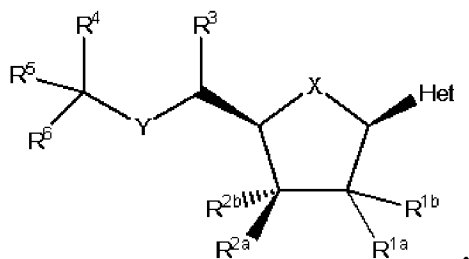


(IC)

65. Соединение по любому из пп.1-62, где R^{2a} имеет β -

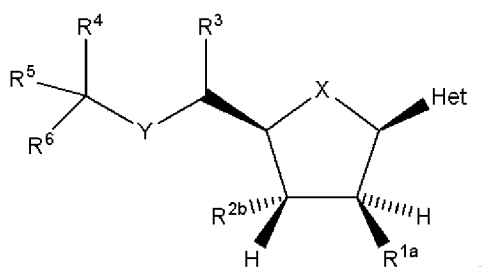
конфигурацию.

66. Соединение по п.65, где соединение формулы (I) имеет структуру (ID):



(ID)

67. Соединение по п.68, где соединение формулы (I) имеет структуру (IE):



(IE)

68. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой H.

69. Соединение по любому из пп.1-67, где R^3 является незамещенным C_{1-6} алкилом.

70. Соединение по любому из пп.1-67, где R^3 представляет собой алкил, и алкил является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, NO_2 , азида, гидроксид, алкокси, алкилтио, тиаалкокси, карбонила, тиокарбонила, амидино, имино, амина, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамида, сульфонамида, сульфонила, сульфинамида, сульфонил, фосфорил, фосфата, фосфоната и фосфината.

71. Соединение по п.70, где заместители выбраны из галогена, CN, азида, алкокси, карбонила, амина, амидо и алкоксикарбонила.

72. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 имеет R-конфигурацию.

73. Соединение по любому из пп.1-69, где R^3 имеет S-

конфигурацию.

74. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 представляет собой гетероарил.

75. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 представляет собой тетразолил.

76. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 выбран из $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$ и $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$.

77. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 представляет собой $-C(O)OR^9$.

78. Соединение по любому из пп.1-73, где R^4 представляет собой алкил.

79. Соединение по любому из пп.1-74, где R^4 представляет собой $-C(O)NR^{11}R^{12}$.

80. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 выбран из алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероаралкила, и, каждый, является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, NO_2 , азидо, гидроксигруппы, алкокси, алкилтио, тиоалкокси, карбонила, тиокарбонила, амидино, имино, амина, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамида, сульфонамида, сульфонила, сульфинамида, сульфонила, фосфорила, фосфата, фосфоната, фосфината, циклоалкила, гетероциклила, арилалкила и гетероарилалкила.

81. Соединение по п.80, где заместители выбраны из галогена, CN, азидо, алкокси, карбонила, амина, амидо и алкоксикарбонила.

82. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 выбран из H, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероаралкила.

83. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 представляет собой H, аралкил или гетероаралкил.

84. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 представляет собой H или аралкил.

85. Соединение по любому из пп.1-83, где R^5 представляет собой аралкил или гетероаралкил.

86. Соединение по п.85, где R^5 представляет собой

гетероаралкил, где гетероарильное кольцо выбрано из бензофуранила, бензотиенила, бензотиазолила, пиридила, тиенила, фуранила, пиразолила, тиазолила и оксазолила и оксадиазолила, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным.

87. Соединение по любому из пп.85-86, где R^5 является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, OH, алкила, алкенила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилсульфонила, сульфонамидо, амидо, амина, гидроксикарбонила, алкоксикарбонила, гетероарила, арила, аралкила и гетероаралкила.

88. Соединение по п.87, где заместители выбраны из галогена, CN, галогеналкила, галогеналкокси, карбокси, алкоксикарбонила и арила.

89. Соединение по п.87, где заместители выбраны из тетразолила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного бензила.

90. Соединение по любому из пп.1-83, где R^5 представляет собой CH_2 -пиридинил.

91. Соединение по любому из пп.1-83, где R^5 представляет собой $-CH_2$ -тиофенил.

92. Соединение по любому из пп.1-83, где R^5 представляет собой бензил или β -нафтил.

93. Соединение по п.87, где R^5 является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из хлора, трифторметила, трифторметокси, фенилокси, диметиламидо, метилсульфонила, CN и карбоновой кислоты.

94. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^6 представляет собой $-C(O)OR^9$.

95. Соединение по любому из пп.1-93, где R^6 представляет собой $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ и R^{11} и R^{12} , каждый, представляют собой H.

96. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

97. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^8 представляет собой H.

98. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^9

представляет собой H, C₁₋₆алкил или амидо.

99. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R⁹ представляет собой H, метил или этил.

100. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R¹¹ и R¹², каждый, представляют собой H.

101. Соединение по любому из пп.1-99, где R¹¹ и R¹², каждый, представляют собой алкил.

102. Соединение по любому из пп.1-95, где каждый из R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и R¹² независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, амидо, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила, и каждый является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, NO₂, азидо, гидроксид, алкокси, алкилтио, тиоалкокси, карбонила, тиокарбонила, амидино, имино, амина, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамидо, сульфонамидо, сульфинила, сульфинамидо, сульфонила, фосфорила, фосфата, фосфоната и фосфината.

103. Соединение по п.102, где заместители на каждом из R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и R¹² выбраны из галогена, CN, азидо, алкокси, карбонила, амина, амидо и алкоксикарбонила.

104. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X представляет собой O.

105. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Y представляет собой O.

106. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где заместитель, несущий Y, имеет R-конфигурацию.

107. Соединение по любому из пп.1-105, где заместитель, несущий Y, имеет S-конфигурацию.

108. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Z представляет собой O.

109. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Het представляет собой азотсодержащий гетероциклил или гетероарил.

110. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Het присоединен через атом азота.

111. Соединение по любому из пп.1-107, где Het присоединен через атом углерода.

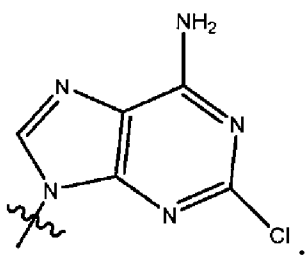
112. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Het представляет собой 5-8-членный моноциклический или 5-10-членный бициклический гетероарил и является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, NO₂, азида, гидроксид, алкокси, алкилтио, тиаалкокси, карбонила, тиокарбонила, амидино, имино, амина, амидо, алкоксикарбонила, карбамата, мочевины, сульфинамидо, сульфонамидо, сульфонила, сульфинамидо, сульфонил, фосфорил, фосфата, фосфоната и фосфината.

113. Соединение по п.112, где заместители выбраны из галогена, CN, азида, алкокси, карбонила, амина, амидо и алкоксикарбонила.

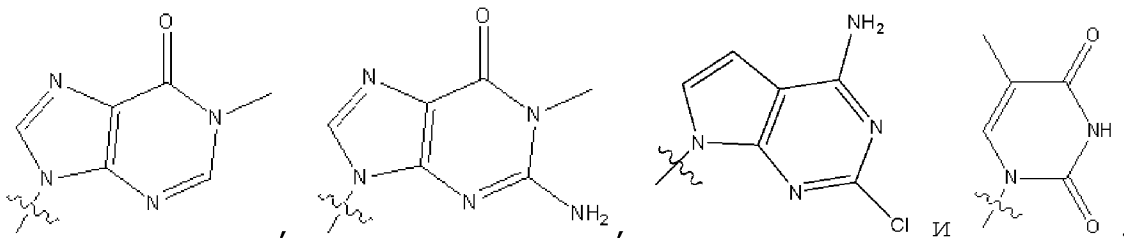
114. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Het выбран из пуринила, имидазопиримидинила и пирролопиримидинила.

115. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Het замещен одним галогеном и одним аминным заместителем.

116. Соединение по любому из пп.1-110, где Het представляет собой

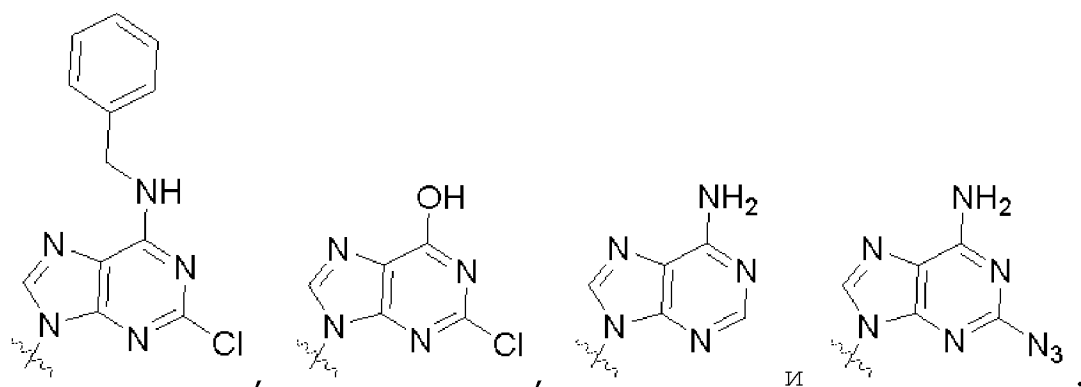


117. Соединение по п.1, где Het выбран из

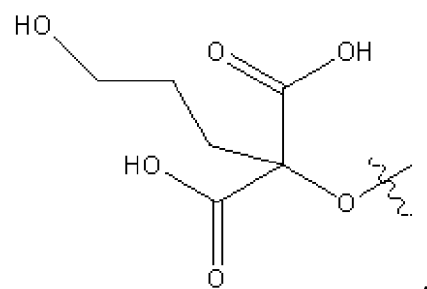
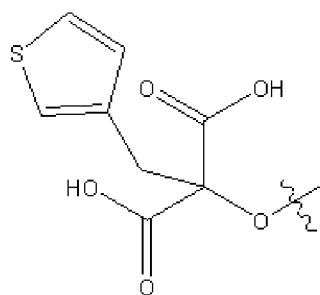
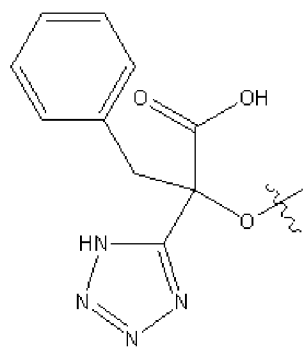
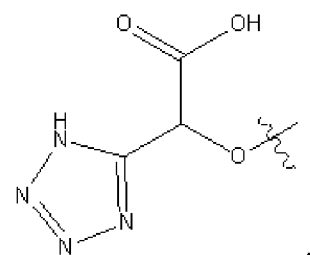
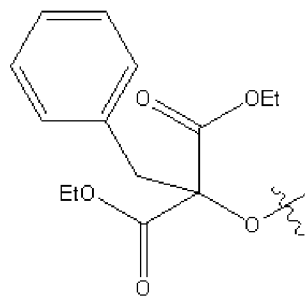
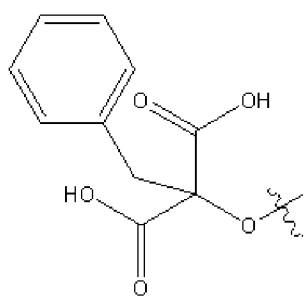
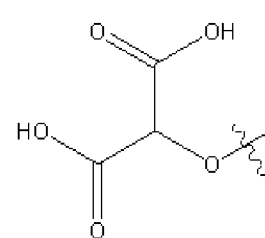
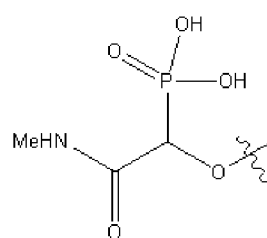
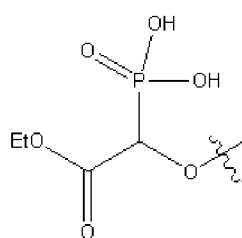
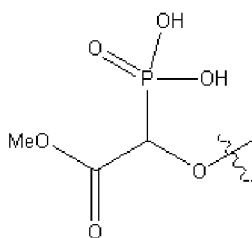
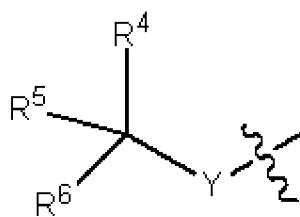


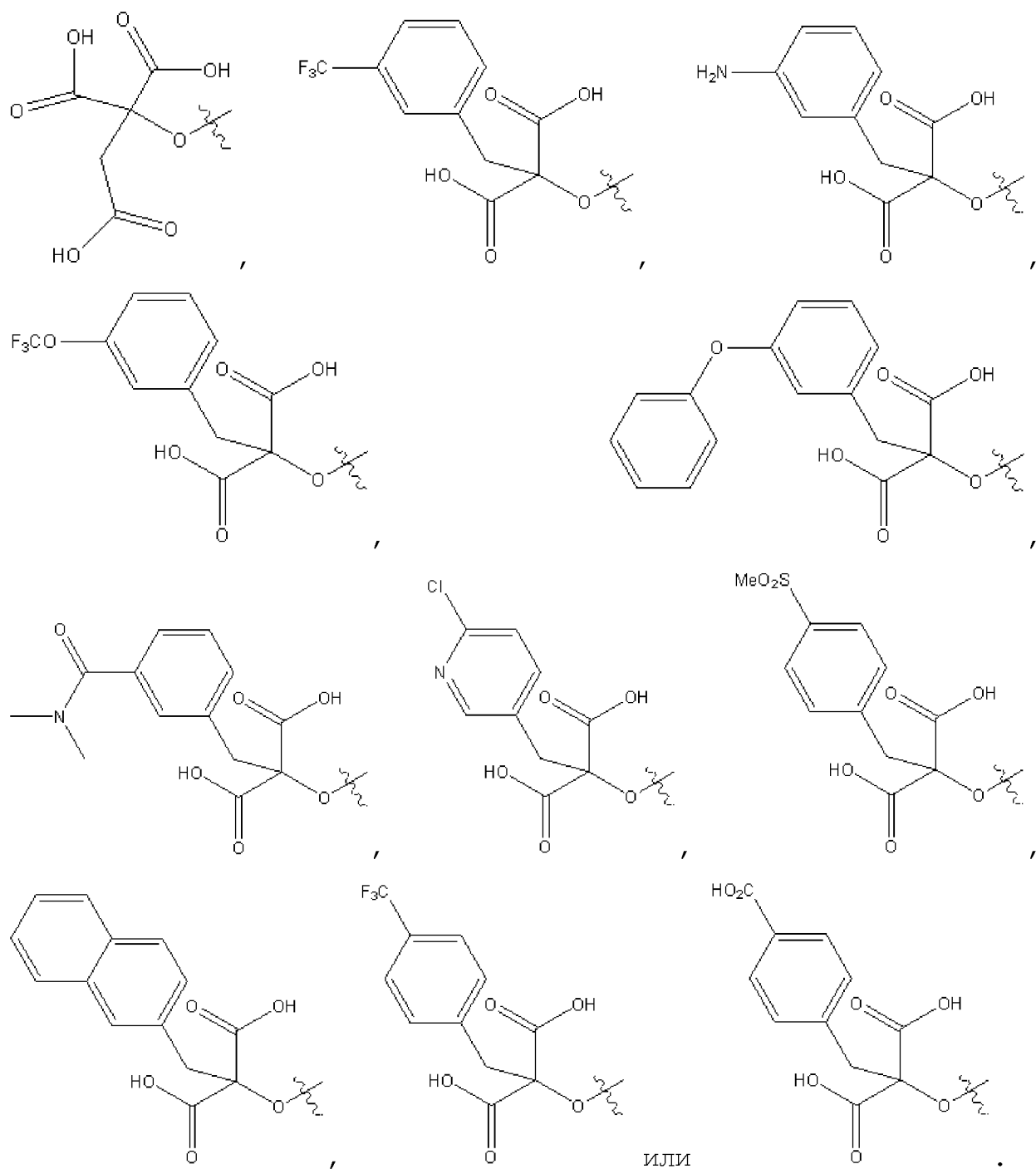
118. Соединение по п.1, где Het замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, алкила, амина, азида и гидроксид.

119. Соединение по п.118, где Het выбран из

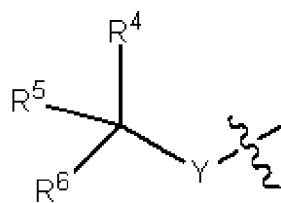


120. Соединение по п.1, где



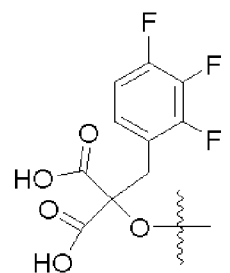


121. Соединение по п.1, где

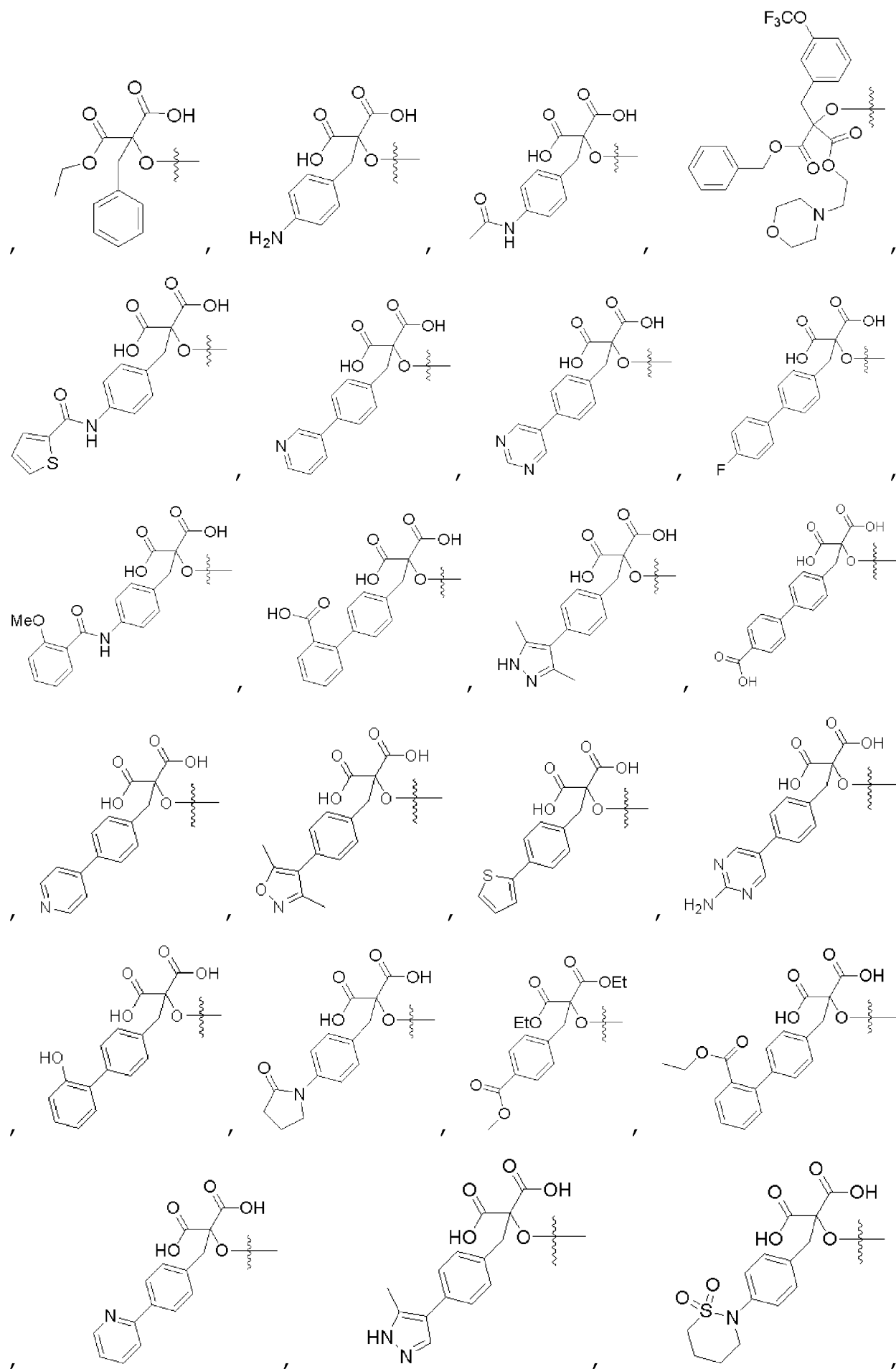


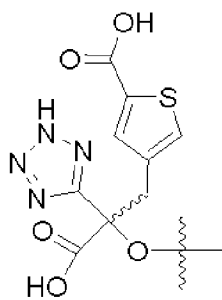
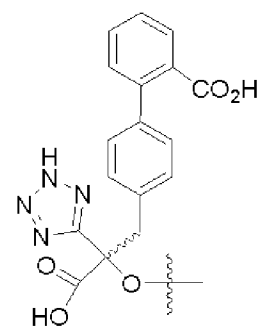
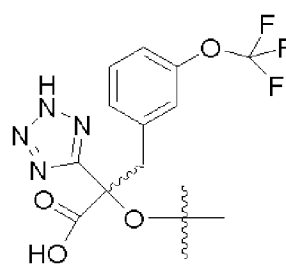
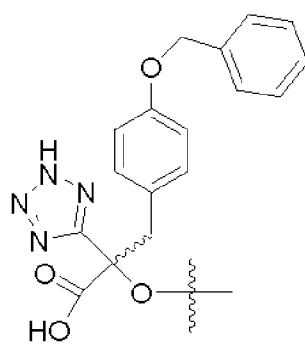
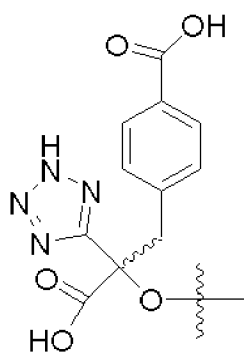
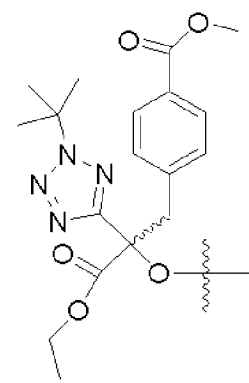
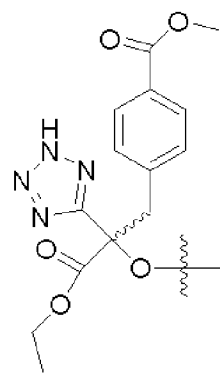
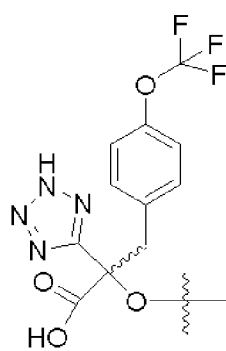
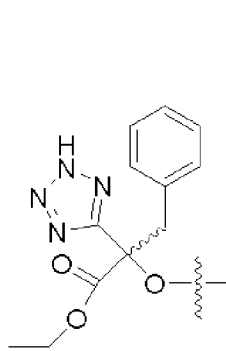
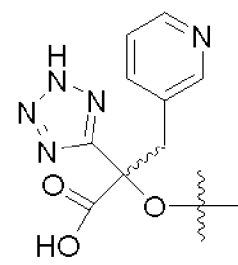
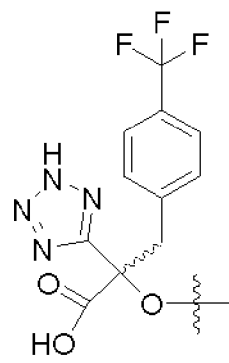
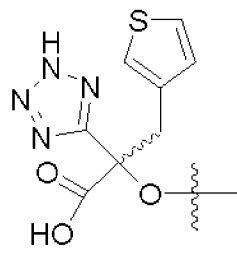
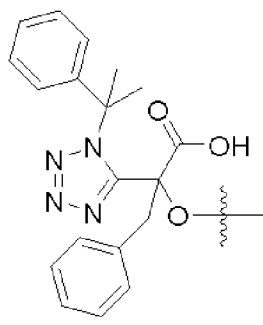
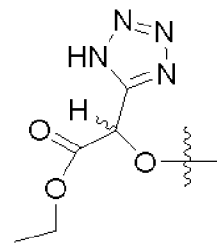
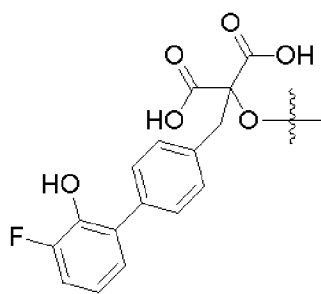
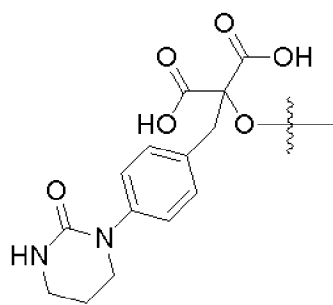
представляет

собой

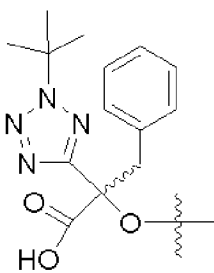




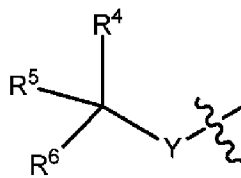




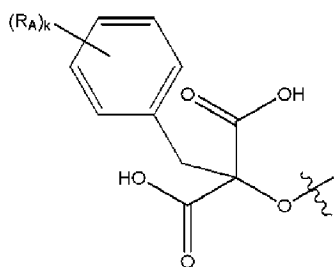
или



.



122. Соединение по п.1, где Y представляет собой

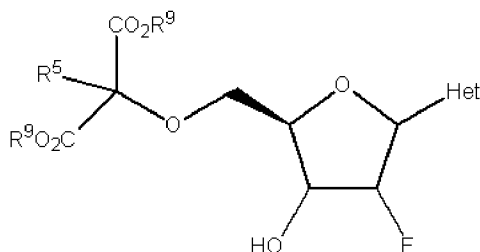


, где каждый R_A независимо выбран из H, галогена, CN, OH, алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилсульфонил, сульфонамидо, амидо, амина, гидроксикарбонил, алкоксикарбонил, гетероарила, арила, аралкила и гетероаралкила; и

k обозначает 1, 2 или 3.

123. Соединение по п.122, где R_A выбран из пиридила, пиразолила, пирролидиноила, азапанонила, морфолинонила, пиперазонила, тетрагидропиримидиноила, фенила и бензилокси.

124. Соединение по п.1, имеющее структуру:



где:

R^5 представляет собой:

(i) фенил C_{1-6} алкил или нафтил C_{1-6} алкил, где фенил и нафтил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, $-C_{2-6}$ алкенилен- CO_2H , $-OC_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-OC_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя гидроксигруппами, $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя гидроксигруппами, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя $-OC_{1-6}$ алкилами, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного одним или двумя $-OC_{1-6}$ алкилами), $-CO_2H$, -

COOC₁₋₆алкила, гидроксигруппы, галогена, нитрогруппы, -PO₃H₂, цианогруппы, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CONR^eR^f (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил или -C₁₋₆алкилен-замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, NH₂, -NHC₁₋₆алкила или -N(C₁₋₆алкил)₂), -SO₂(C₁₋₆алкил), -SO₂NR^gR^h (где R^g и R^h независимо представляют собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H или -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил), -SC₁₋₆алкила, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂NHCOR^j (где R^j представляет собой -C₁₋₆алкил, -NHC₁₋₆алкил или -N(C₁₋₆алкил)₂), фенила, -C₁₋₆алкиленфенила, фенокси, -OC₁₋₆алкиленфенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, CN, -CO₂H, -COOC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), -OC₁₋₆алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, тетразолила, -SO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -CONH₂, -CONHC₁₋₆алкила или -CON(C₁₋₆алкил)₂], -ORⁱ, -C₁₋₆алкилен-Rⁱ, -OC₁₋₆алкилен-Rⁱ, -SRⁱ, -SC₁₋₆алкилен-Rⁱ, гетероциклила, -C₁₋₆алкиленгетероциклила, -OC₁₋₆алкиленгетероциклила, -SC₁₋₆алкиленгетероциклила, -CONR^mC₁₋₆алкиленгетероциклила, -NR^mCOC₁₋₆алкиленNR^oR^p, -NR^mCOгетероциклила, -NR^mCOC₁₋₆алкиленгетероциклила, -COгетероциклила, -CONR^mRⁱ, -CONR^mC₁₋₆алкилен-Rⁱ, -OCONR^mR^m, -NR^m-COR^y, -NR^m-CO-NR^mR^y, -NR^m-SO₂-R^y, -NR^m-SO₂-NR^mR^y и -CONHSO₂R^z; или

(ii) 5-10-членный гетероарилC₁₋₆алкил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и 5-10-членный гетероарил в 5-10-членном гетероарилC₁₋₆алкиле необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -OC₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенилен-CO₂H, -C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя гидроксигруппами, -OC₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя

гидроксигруппы, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или двумя $-OC_{1-6}$ алкилами, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного одним или двумя $-OC_{1-6}$ алкилами), $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, гидроксигруппы, галогена, нитрогруппы, $-PO_3H_2$, цианогруппы, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-CONR^eR^f$ (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкил или $-C_{1-6}$ алкил, замещенный одним или двумя заместителями гидроксигруппы, $-NHC_{1-6}$ алкил или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$), $-SO_2(C_{1-6}$ алкил), $-SO_2NR^gR^h$ (где R^g и R^h независимо представляют собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H или $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкил), $-SC_{1-6}$ алкила, $-SOC_{1-6}$ алкила, $-SO_2NHCOR^j$ (где R^j представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ алкил или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$), фенила, $-C_{1-6}$ алкиленфенила, фенокси, $-OC_{1-6}$ алкиленфенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$], $-OR^i$, $-C_{1-6}$ алкилен- R^i , $-OC_{1-6}$ алкилен- R^i , $-SR^i$, $-SC_{1-6}$ алкилен- R^i , гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-OC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-SC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-CONR^mC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-NR^mCOC_{1-6}$ алкилен- NR^oR^p , $-NR^mCO$ гетероциклила, $-NR^mCOC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-CO$ гетероциклила, $-CONR^mR^i$, $-CONR^m$ алкилен- R^i , $-OCONR^mR^m$, $-NR^m-COR^y$, $-NR^m-CO-NR^mR^y$, $-NR^m-SO_2-R^y$, $-NR^m-SO_2-NR^mR^y$ и $-CONHSO_2R^z$; и

R^5 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено дополнительным заместителем, выбранным из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы; где:

каждый R^m представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

R^o , R^p и R^y , каждый, независимо представляют собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

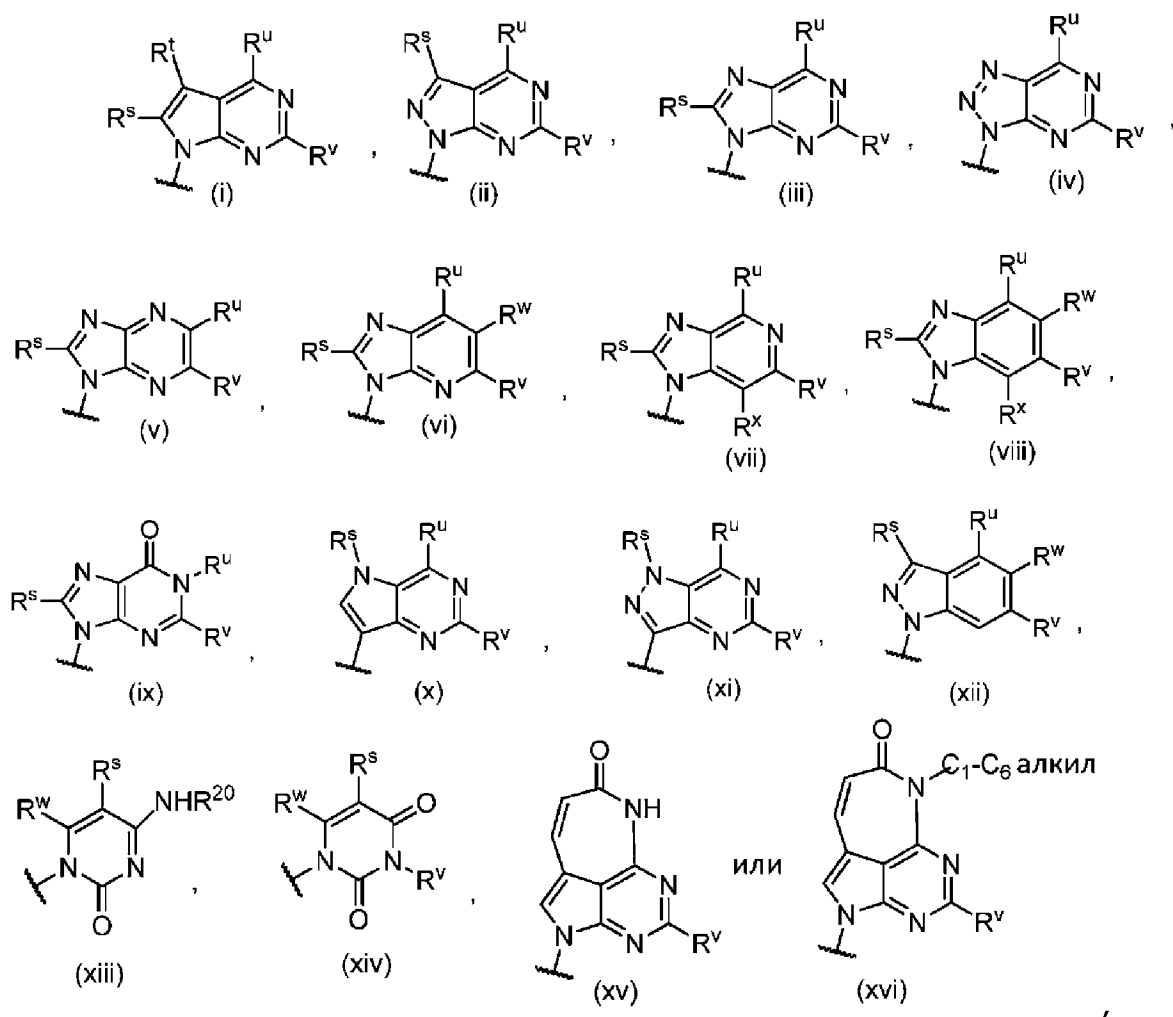
R^z представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-NHC_{1-6}$ алкил или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

фенил сам по себе или как часть $-C_{1-6}$ алкиленфенила, фенокси, или $-OC_{1-6}$ алкиленфенила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила или $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый R^i независимо представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H и $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила или $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

гетероциклил сам по себе или как часть $-C_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-OC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-SC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-CONR^mC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-NR^mCOC_{1-6}$ алкилен-гетероциклила, $-CO$ гетероциклила или $-NR^mCO$ гетероциклила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила или $-C_{1-6}$ алкила (замещенного гидроксид или $-OC_{1-6}$ алкил); и

Net представляет собой группу, выбранную из группы формулы от (i) до (xvi) ниже:



где:

R^u представляет собой водород, галоген, циано, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-NHCOR^{20}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-R^{20}$, $-SR^{20}$, $-OH$ и $-OR^{20}$;

R^w представляет собой водород, галоген, $-NHR^{22}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-R^{22}$, $-OH$ и $-OR^{22}$;

R^v и R^x независимо представляют собой водород, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-NH_2$, $-NHR^{24}$, $-NR^{24}R^{25}$, $-R^{24}$, $-SR^{24}$, циано, $-OH$, $-OR^{24}$, $-SO_2R^{24}$, $-C_{1-6}$ алкилен NH_2 , $-C_{1-6}$ алкилен NHR^{24} , $-C_{1-6}$ алкилен $NR^{24}R^{25}$, $-R^{24}$, $-C_{1-6}$ алкилен SR^{24} , $-C_{1-6}$ алкилен OH , $-C_{1-6}$ алкилен OR^{24} , $-C_{1-6}$ алкилен SO_2R^{24} ,

R^s и R^t независимо представляют собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; и где:

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и R^{25} необязательно независимо представляют собой C_{1-6} алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоцикл C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероцикл C_{1-6} алкил, необязательно

замещенный арил, необязательно замещенный арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарил C_{1-6} алкил; или R^{20} и R^{21} , R^{22} и R^{23} и R^{24} и R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный азотсодержащий гетероцикл;

и, кроме того, если не указано иное:

C_{1-6} алкил является незамещенным;

C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкилокси является незамещенным;

галоген C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный от одного до пяти атомами галогена;

галоген C_{1-6} алкилокси представляет собой C_{1-6} алкилокси, замещенный от одного до пяти атомами галогена;

C_{2-6} алкенил является незамещенным;

C_{2-6} алкинил является незамещенным;

C_{1-6} алкилен является незамещенным;

C_{2-6} алкенилен является незамещенным;

необязательно замещенный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероциклила;

карбоциклил представляет собой незамещенное насыщенное или частично ненасыщенное моно или бициклическое кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода;

необязательно замещенный карбоциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, гидроксигруппы или C_{1-6} алкокси;

необязательно замещенный арил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$;

арил представляет собой фенил или нафтил;

необязательно замещенный карбоциклил, арил [необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо

выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$ и $-N(C_{1-6}алкил)_2$], гетероарил [необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$] и гетероциклил [необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(незамещенный\ C_{1-6}алкил)_2$];

гетероарил представляет собой незамещенное от пяти до десяти членное или от пяти до шести членное ароматическое кольцо, содержащее от одного до четырех или от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где остальные члены кольца представляют собой углерод;

необязательно замещенный гетероарил представляет собой пяти-десяти-членное ароматическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где остальные члены кольца представляют собой углерод, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$, необязательно замещенного карбоциклила, арила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$ и $-N(C_{1-6}алкил)_2$], гетероарил [необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, незамещенного C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$] и гетероциклил [необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкилокси, галогена, галоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкилокси, циано, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$];

гетероциклил представляет собой незамещенное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное 4-8-

членное кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O, S, SO и SO₂, и необязательно содержащее один или два CO, где остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и которое необязательно конденсировано с фенилом или 5-6-членным карбоциклическим или 5 или 6-членным гетероарильным кольцом;

азотсодержащий гетероциклил представляет собой гетероциклильное кольцо, которое содержит по меньшей мере один атом азота;

необязательно замещенный гетероциклил представляет собой гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C₁₋₆алкилокси, галогена, галогенC₁₋₆алкила, галогенC₁₋₆алкилокси, циано, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂, необязательно замещенного карбоциклила, арила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C₁₋₆алкилокси, галогена, галогенC₁₋₆алкила, галогенC₁₋₆алкилокси, циано, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил) и -N(C₁₋₆алкил)₂], гетероарила [необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C₁₋₆алкилокси, галогена, галогенC₁₋₆алкила, галогенC₁₋₆алкилокси, циано, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂] и гетероциклила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, C₁₋₆алкилокси, галогена, галогенC₁₋₆алкила, галогенC₁₋₆алкилокси, циано, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂];

необязательно замещенный карбоциклилC₁₋₆алкил представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, присоединенный через C₁₋₆алкил;

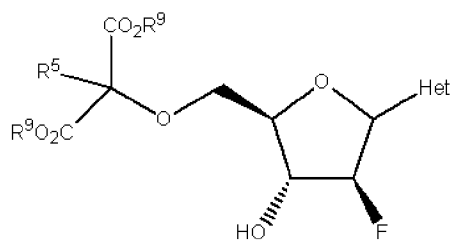
необязательно замещенный гетероциклилC₁₋₆алкил представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, присоединенный через C₁₋₆алкил;

необязательно замещенный арилC₁₋₆алкил представляет собой необязательно замещенный арил, присоединенный через C₁₋₆алкил; и

необязательно замещенный гетероарилC₁₋₆алкил представляет собой необязательно замещенный гетероарил, присоединенный через

C₁₋₆алкил;

125. Соединение по п.124 имеющее структуру:



126. Соединение по п.124 или 125, где:

R⁵ представляет собой фенилC₁₋₆алкил, где фенил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -OC₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкилен-CO₂H, -OC₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя гидрокси, -OC₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя гидрокси, -C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя -OC₁₋₆алкилами, -OC₁₋₆алкила (замещенного одним или двумя -OC₁₋₆алкилами), -CO₂H, -COOC₁₋₆алкила, галогена, гидрокси, нитро, -PO₃H₂, циано, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CONR^eR^f (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил или -C₁₋₆алкил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, NH₂, -NHC₁₋₆алкила или -N(C₁₋₆алкил)₂), -SO₂(C₁₋₆алкил), -SO₂NR^gR^h (где R^g и R^h независимо представляют собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H или -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил), -SC₁₋₆алкила, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂NHCOR^j (где R^j представляет собой -C₁₋₆алкил, -NHC₁₋₆алкил или -N(C₁₋₆алкил)₂), фенила, фенокси, бензила, -OC₁₋₆алкиленфенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, -CO₂H, -COOC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -OC₁₋₆алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, тетразолила, -SO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋

C_{1-6} алкила, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{OR}^i$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{R}^i$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{R}^i$, $-\text{SR}^i$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{R}^i$, гетероциклила, $-\text{C}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{алкиленNR}^o\text{R}^p$, $-\text{NR}^m\text{COгетероциклила}$, $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-\text{COгетероциклила}$, $-\text{CONR}^m\text{R}^i$, $-\text{CONR}^m\text{алкилен}-\text{R}^i$ и $-\text{CONHSO}_2\text{R}^z$; и

кроме того, R^5 фенил необязательно замещен дополнительным заместителем, выбранным из $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-\text{NH}_2$ и гидроксила; где:

фенил сам по себе или как часть фенокси, бензила или $-\text{OC}_{1-6}\text{алкиленфенила}$ необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}\text{алкила}$ или $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$.

127. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой бензил, где фенильное кольцо замещено одним заместителем, который находится в мета или пара положении на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено через $-\text{CH}_2-$ группу бензильного кольца и в котором один заместитель выбран из $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOC}_{1-6}\text{алкила}$, галогена, гидрокси, циано, нитро, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ или $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-6}\text{алкила}$ или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$), $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (где R^g и R^h независимо представляют собой

водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H или $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкил), фенила, фенокси, бензила, бензилокси, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$], $-OR^i$, $-C_{1-6}$ алкилен- R^i , $-OC_{1-6}$ алкилен- R^i , $-SR^i$, $-SC_{1-6}$ алкилен- R^i , гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-OC_{1-6}$ алкилен-гетероциклила, $-SC_{1-6}$ алкилен-гетероциклила, $-CONR^mC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-NR^mCOC_{1-6}$ алкилен- NR^oR^p , $-NR^mCO$ гетероциклила, $-NR^mCOC_{1-6}$ алкиленгетероциклила, $-CO$ гетероциклила, $-CONR^mR^i$ и $-CONR^m$ алкилен- R^i ; и

R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидрокси; где

фенил сам по себе или как часть бензила, фенокси или бензилокси необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, $-OC_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2C_{1-6} алкила, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$ алкила и $-CON(C_{1-6}алкил)_2$.

128. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой бензил, где фенильное кольцо замещено одним заместителем, который находится в мета или пара положении на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-CH_2-$ группе бензильного кольца, в котором один заместитель выбран из

-OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -OC₁₋₆алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), -C₁₋₆алкила, замещенного гидроксигруппой, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкилен-CO₂H, -OC₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, -CO₂H, нитро, -COOC₁₋₆алкила, галогена, гидроксигруппы, циано, -CONR^eR^f (где R^e представляет собой водород или -C₁₋₆алкил и R^f представляет собой -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил или -C₁₋₆алкил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, -NH₂, -NHC₁₋₆алкила или -N(C₁₋₆алкил)₂), -SO₂(C₁₋₆алкил), -SO₂NR^gR^h (где R^g представляет собой водород или -C₁₋₆алкил и R^h представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H или -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил), оксадиазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, пиазолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуранила, тиенила, пирролила или изоксазолила (где каждое из вышеуказанных гетероарильных колец обязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, галогена, CN, -CO₂H, -COOC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -OC₁₋₆алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), тетразолила, -SO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -CONH₂, -CONHC₁₋₆алкила и -CON(C₁₋₆алкил)₂; и

R⁵ фенильное кольцо обязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), -O-C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, -NH₂ и гидроксигруппы.

129. Соединение по п.124 или 125, где:

R⁵ представляет собой бензил, где фенильное кольцо замещено одним заместителем, который находится в мета или пара положении на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к -CH₂-группе бензильного кольца, фенилом, бензилом, бензилокси или феноксигруппой [где фенильное кольцо в каждой вышеупомянутой группе обязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, CN, -CO₂H, -COOC₁₋

C_6 алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, тетразолила, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ алкила, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-6}$ алкила и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$]; и

R^5 фенил, кроме того, необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-\text{NH}_2$ и гидроксигруппы.

130. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой бензил, где фенильное кольцо замещено одним заместителем, который находится в мета или пара положении на атоме углерода фенильного кольца, которое присоединено к $-\text{CH}_2-$ группе бензильного кольца, галоген C_{1-6} алкокси или галоген C_{1-6} алкилом, и R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-\text{NH}_2$ и гидроксигруппы.

131. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой бензил, где фенильное кольцо замещено одним заместителем, который находится в мета или пара положении относительно атома углерода бензильного кольца, которое присоединено к $-\text{CH}_2-$ группе бензильного кольца, $-\text{CO}_2\text{H}$ и бензильным кольцом, и R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-\text{NH}_2$ и гидроксигруппы.

132. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой бензил, где фенильное кольцо замещено одним заместителем, который находится в мета или пара положении относительно атома углерода бензильного кольца, которое присоединено к $-\text{CH}_2-$ группе бензильного кольца, $-\text{CO}_2\text{Me}$ или $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила, и R^5 фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN , $-\text{NH}_2$ и гидроксигруппы.

CO₂этилом, и R⁵ фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), -O-C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, -NH₂ и гидроксигруппы.

133. Соединение по п.124 или 125, где:

R⁵ представляет собой бензил, где фенильное кольцо замещено одним заместителем, которое находится в мета или пара положении относительно атома углерода бензильного кольца, которое присоединено к -CH₂-группе бензильного кольца, тетразолилом, и R⁵ фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), -O-C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, -NH₂ и гидроксигруппы.

134. Соединение по п.124 или 125, где:

R⁵ представляет собой -CH₂- или -(CH₂)₂-5-10-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и гетероарильное кольцо необязательно замещено одним заместителем, независимо выбранным из -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -OC₁₋₆алкила, замещенного от одного до пяти атомами фтора, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенилен-CO₂H, -C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя гидроксигруппами, -OC₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя гидроксигруппами, -C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя -OC₁₋₆алкилами, -OC₁₋₆алкила (замещенного одним или двумя -OC₁₋₆алкилами), -CO₂H, -COOC₁₋₆алкила, гидроксигруппы, галогена, нитро, -PO₃H₂, циано, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CONR^eR^f (где R^e и R^f независимо представляют собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H, -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил или -C₁₋₆алкил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, -NHC₁₋₆алкила или -N(C₁₋₆алкил)₂), -SO₂(C₁₋₆алкил), -SO₂NR^gR^h (где R^g и R^h независимо представляют собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-CO₂H или -C₁₋₆алкилен-CO₂C₁₋₆алкил), -SC₁₋₆алкила, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂NHCOR^j (где R^j представляет собой -C₁₋₆алкил, -NH₂, -NHC₁₋₆алкил

или $-N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, фенила, $-C_{1-6}\text{алкиленфенила}$, фенокси, $-OC_{1-6}\text{алкиленфенила}$, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S [где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}\text{алкила}$, $-C_{1-6}\text{алкила}$, $-OC_{1-6}\text{алкила}$, $-C_{1-6}\text{алкила}$ (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}\text{алкила}$ (замещенного от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}\text{алкилен}-CO_2H$, $-C_{1-6}\text{алкилен}-CO_2C_{1-6}\text{алкила}$, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}\text{алкила}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}\text{алкила}$, $-SO_2N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}\text{алкила}$ и $-CON(C_{1-6}\text{алкил})_2$], $-OR^i$, $-C_{1-6}\text{алкилен}-R^i$, $-OC_{1-6}\text{алкилен}-R^i$, $-SR^i$, $-SC_{1-6}\text{алкилен}-R^i$, гетероциклила, $-C_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-OC_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-SC_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-CONR^mC_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-NR^mCOC_{1-6}\text{алкилен}NR^oR^p$, $-NR^mCOгетероциклила$, $-NR^mCOC_{1-6}\text{алкиленгетероциклила}$, $-COгетероциклила$, $-CONR^mR^i$, $-CONR^m\text{алкилен}-R^i$, $-OCONR^mR^m$, $-NR^m-COR^y$, $-NR^m-CO-NR^mR^y$, $-NR^m-SO_2-R^y$, $-NR^m-SO_2-NR^mR^y$ и $-CONHSO_2R^z$; и

R^5 гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}\text{алкила}$, $-C_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}\text{алкила}$, $-OC_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксила.

135. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил $C_{1-6}\text{алкил}$, имеющий от одного до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где гетероарильное кольцо замещено фенилом [где фенильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-CO_2H$, $-COOC_{1-6}\text{алкила}$, $-C_{1-6}\text{алкила}$, $-OC_{1-6}\text{алкила}$, $-C_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-OC_{1-6}\text{алкила}$ (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-C_{1-6}\text{алкилен}-CO_2H$, $-C_{1-6}\text{алкилен}-CO_2C_{1-6}\text{алкила}$, тетразолила, $-SO_2C_{1-6}\text{алкила}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}\text{алкила}$, $-SO_2N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}\text{алкила}$ и $-CON(C_{1-6}\text{алкил})_2$]; и

R^5 гетероарильное кольцо, кроме того, необязательно замещено

одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

136. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил C_{1-6} алкил, имеющий от одного до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где гетероарильное кольцо замещено галоген C_{1-6} алкокси или галоген C_{1-6} алкилом и R^5 гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

137. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил C_{1-6} алкил, имеющий от одного до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где гетероарильное кольцо замещено $-CO_2H$ и R^5 гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

138. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил C_{1-6} алкил, имеющий от одного до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где гетероарильное кольцо замещено $-CO_2C_{1-6}$ алкилом и R^5 гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

139. Соединение по п.124 или 125, где:

R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил C_{1-6} алкил, имеющий от одного до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где гетероарильное кольцо замещено тетразолилом и R^5

гетероарильное кольцо необязательно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), $-O-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила (где алкил замещен от одного до пяти атомами фтора), галогена, CN, $-NH_2$ и гидроксигруппы.

140. Соединение по любому из пп.124-139, где:

R^5 5-10-членное гетероарильное кольцо выбрано из тиенила, фуранила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила, пиримидинила, оксазолила, оксадиазолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, бензимидазолила, бензофуранила, бензоксазолила, индолила, хинолинила или изохинолинила и бензотиенила.

141. Соединение по любому из пп.124-139, где Het представляет собой группу формулы (iii).

142. Соединение по любому из пп.124-141, где R^s представляет собой водород.

143. Соединение по любому из пп.124-142, где R^w и R^d представляют собой водород.

144. Соединение по любому из пп.124-143, где R^u представляет собой водород, галоген, циано, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-NHCOR^{20}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-R^{20}$, $-SR^{20}$ или $-OR^{20}$, где R^{20} и R^{21} независимо необязательно представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарил C_{1-6} алкил; или R^{20} и R^{21} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный азотсодержащий гетероциклил;

R^v представляет собой водород, галоген, галоген C_{1-6} алкил, циано, $-R^{24}$, $-SR^{24}$, $-OR^{24}$ или $-SO_2R^{24}$; где:

R^{24} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный

арилC₁₋₆алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилC₁₋₆алкил.

145. Соединение по любому из пп.124-144, где:

R^u представляет собой -NH₂, -NHR²⁰ или -NR²⁰R²¹, где R²⁰ и R²¹ необязательно независимо представляют собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилC₁₋₆алкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилC₁₋₆алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилC₁₋₆алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилC₁₋₆алкил; или R²⁰ и R²¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный азотсодержащий гетероциклил.

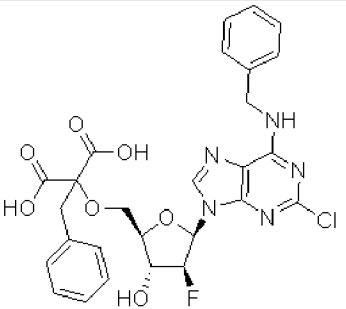
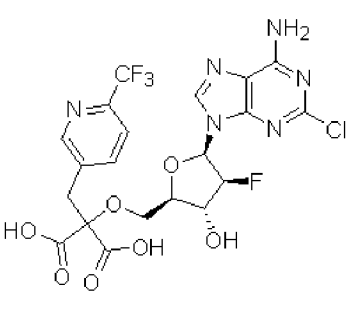
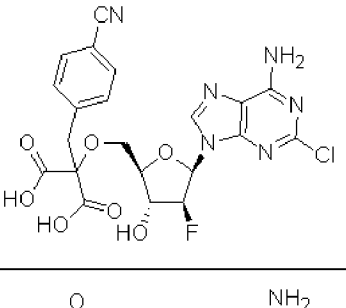
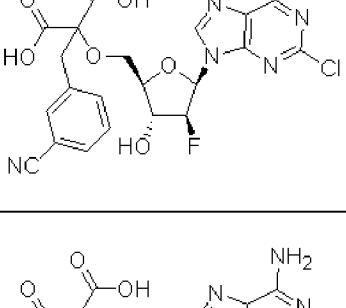
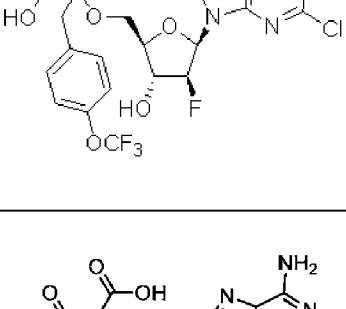
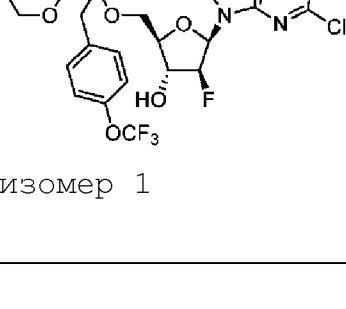
146. Соединение по любому из пп.124-145 где R^u представляет собой NH₂ и R^v представляет собой хлор.

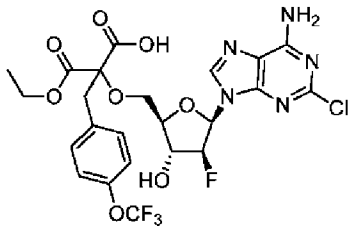
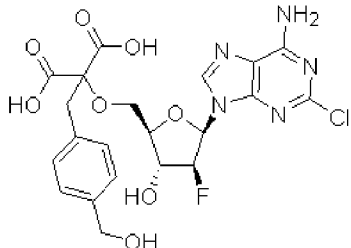
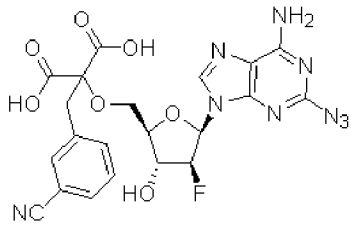
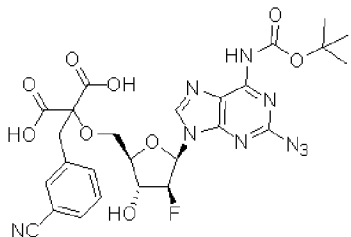
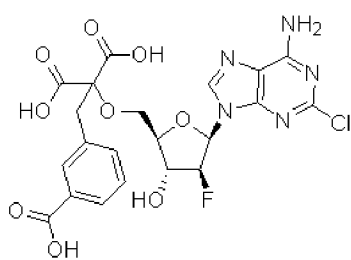
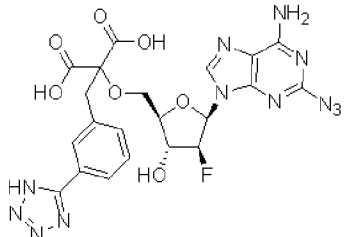
147. Соединение, выбранное из следующих:

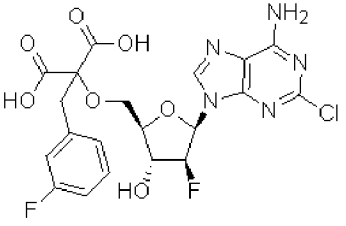
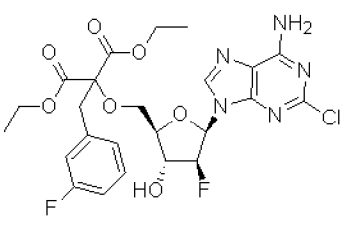
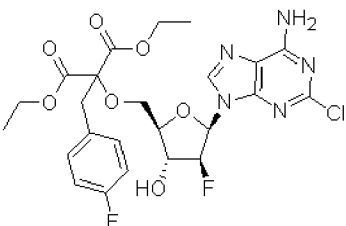
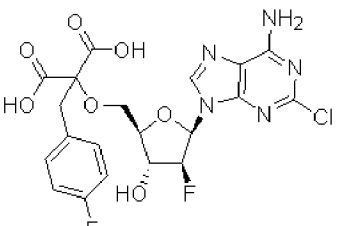
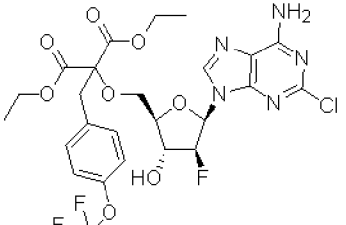
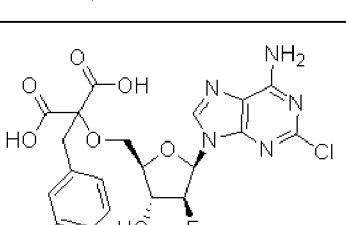
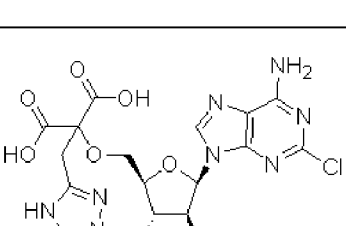
№ соед.	Соединение	Название
6		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси)-2-бензилмалоновая кислота
7		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси)-2-(4-карбоксибензил)-малоновая кислота
8		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси)-2-((6-хлорпиридин-3-ил) метил) малоновая кислота

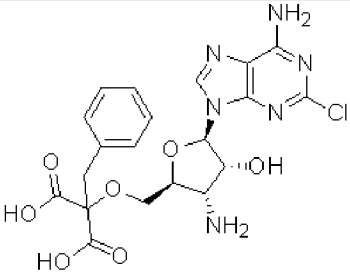
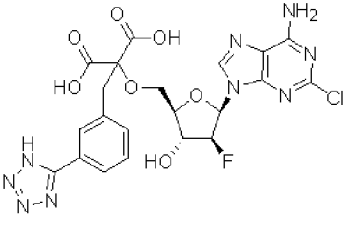
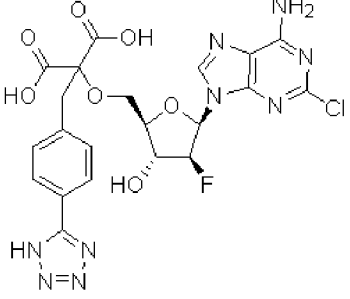
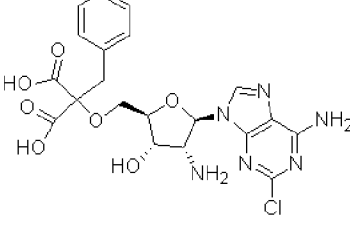
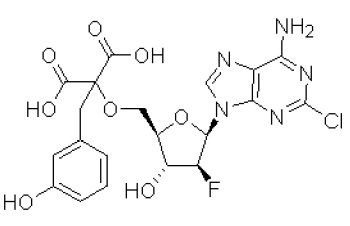
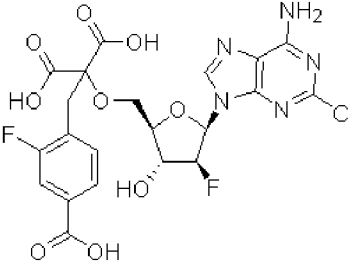
10		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновая кислота
12		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-карбоксиэтил)бензил)малоновая кислота
13		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-феноксibenзил)малоновая кислота
15		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметокси)бензил)малоновая кислота
16		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметил)бензил)малоновая кислота
17		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(нафталин-2-илметил)малоновая кислота

20		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметил)бензил)малоновая кислота
21		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метилсульфонил)бензил)малоновая кислота
22		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(диметилкарбамоил)бензил)малоновая кислота
23		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоновая кислота
25		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-(изобутирилокси)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметокси)бензил)малонат
27		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-аминобензил)малоновая кислота

28		2-бензил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
32		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)малоновая кислота
34		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-цианобензил)малоновая кислота
35		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-цианобензил)малоновая кислота
36		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметокси)бензил)малоновая кислота
37	 изомер 1	2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксо-2-(4-(трифторметокси)бензил)пропановая кислота

38	 изомер 2	2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -3-этокси-3-оксо-2-(4-(трифторметокси) бензил) пропановая кислота
39		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(4-(гидроксиметил) бензил) малоновая кислота
40		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-азидо-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(3-цианобензил) малоновая кислота
41		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(2-азидо-6-((трет-бутоксикарбонил) амино) -9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(3-цианобензил) малоновая кислота
42		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) -2-(3-карбоксибензил) -малоновая кислота
43		2-(3-(1Н-тетразол-5-ил) бензил) -2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(6-амино-2-азидо-9Н-пурин-9-ил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) малоновая кислота

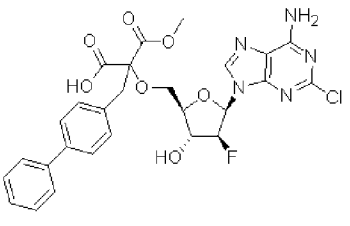
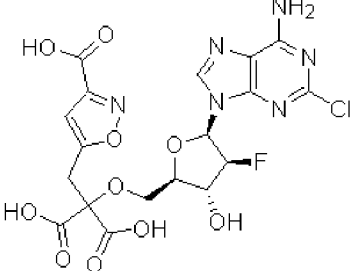
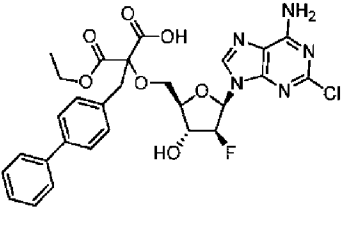
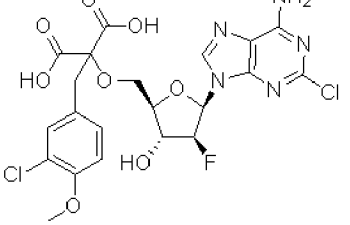
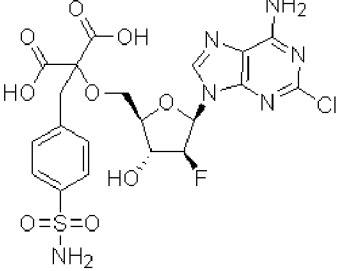
44		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-фторбензил)малоновая кислота
45		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-фторбензил)малонат
46		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-фторбензил)малонат
47		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-фторбензил)малоновая кислота
48		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметокси)бензил)малонат
49		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-метоксибензил)малоновая кислота
50		2-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота

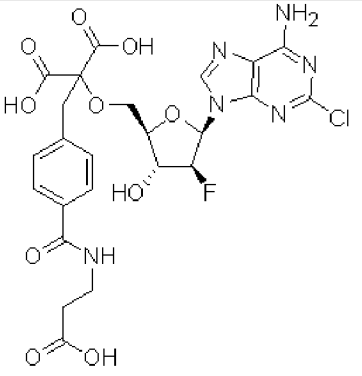
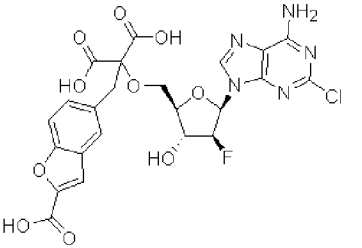
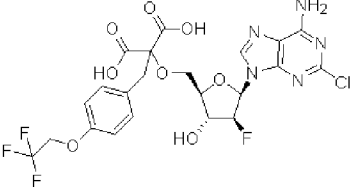
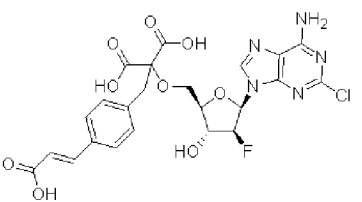
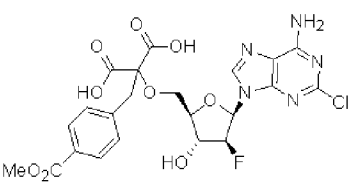
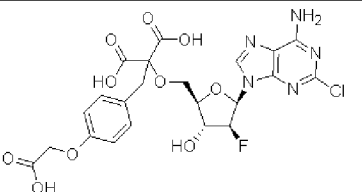
51		2-(((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-амино-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновая кислота
53		2-(3-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
54		2-(4-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
55		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-амино-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновая кислота
56		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-гидроксибензил)малоновая кислота
57		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбокси-2-фторбензил)малоновая кислота

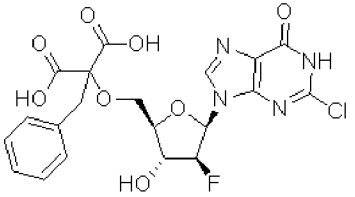
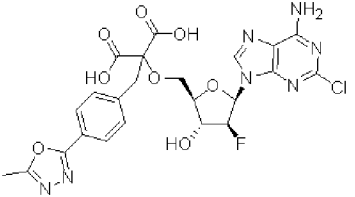
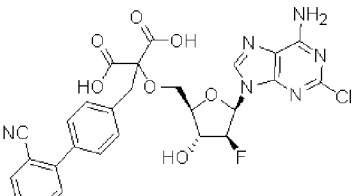
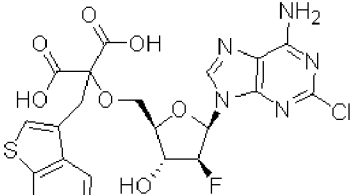
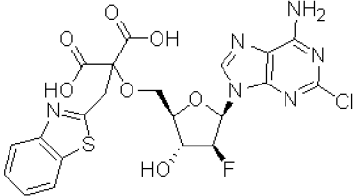
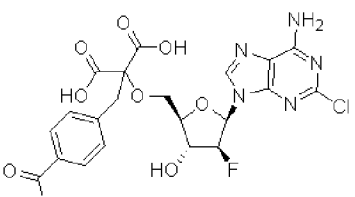
58		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбокси-3-фторбензил)малоновая кислота
59		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-(5-(трифторметил)-фуран-2-ил)метил)малоновая кислота
60		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)малоновая кислота
61		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-фенилизоксазол-5-ил)метил)малоновая кислота
62		диметил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(трифторметил)бензил)малонат
63		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил)метокси)-2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)малоновая кислота

64		2-((1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
65		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(бензилокси)бензил)малоновая кислота
66		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-гидроксибензил)малоновая кислота
67		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-карбокситиазол-5-ил)метил)малоновая кислота
68		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-карбокситиазол-4-ил)метил)малоновая кислота
69	 изомер 1	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксoproпановая кислота

70		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)малонат
71		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-(изобутирилокси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(5-(метоксикарбонил)тиофен-3-ил)метил)малонат
72		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)малонат
73		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(5-карбокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)малоновая кислота
74		2-бензил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2-хлор-6-гидрокси-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
75		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-циано-3-фторбензил)малоновая кислота

82	 изомер 2	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метокси-3-оксопропановая кислота
83		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((3-карбоксиизоксазол-5-ил)метил)малоновая кислота
84	 изомер 2	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксопропановая кислота
85		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)малоновая кислота
86		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-сульфамоилбензил)малоновая кислота

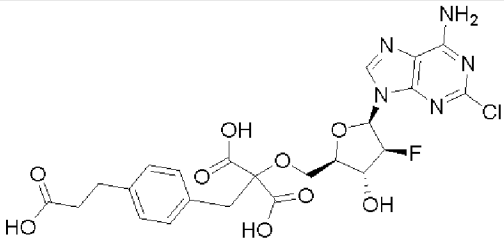
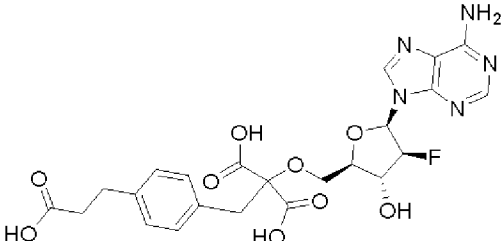
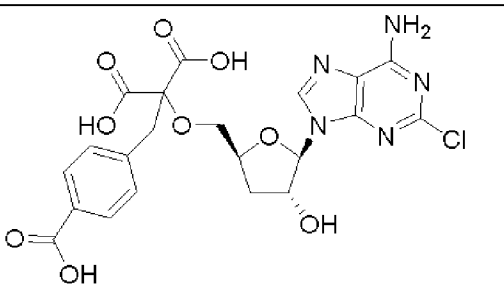
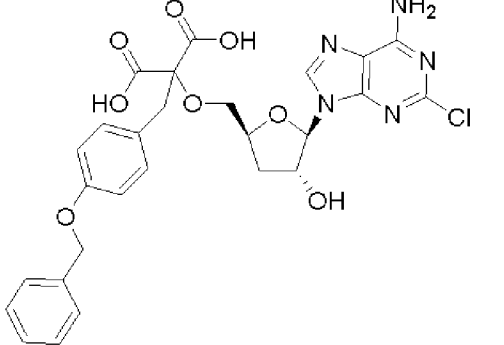
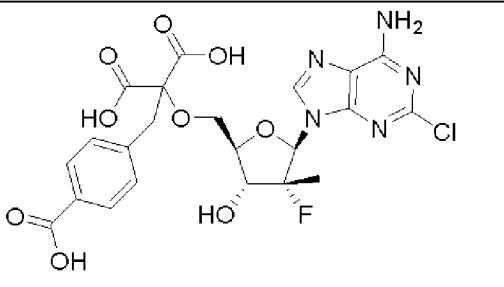
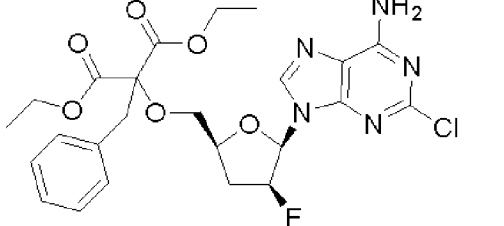
87		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси)-2-(4-((2-карбокси-этил) карбамоил) бензил) малоновая кислота
88		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-фуран-2-ил) метокси)-2-(2-карбоксибензофуран-5-ил) метил) малоновая кислота
89		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси) бензил) малоновая кислота
90		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(<i>E</i>)-2-карбоксивинил) бензил) малоновая кислота
91		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-(метоксикарбонил) бензил) малоновая кислота
92		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси)-2-(4-

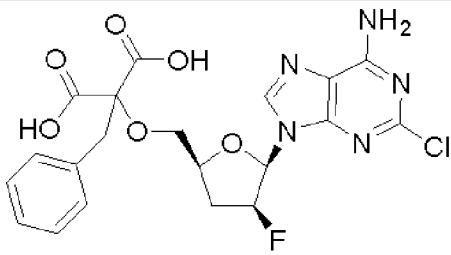
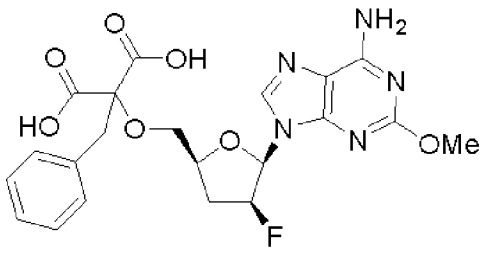
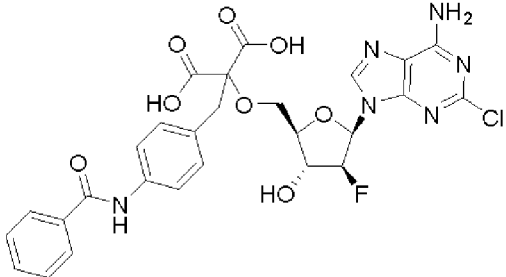
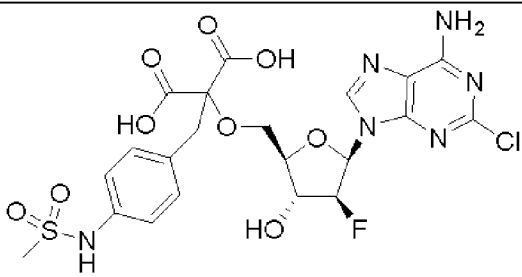
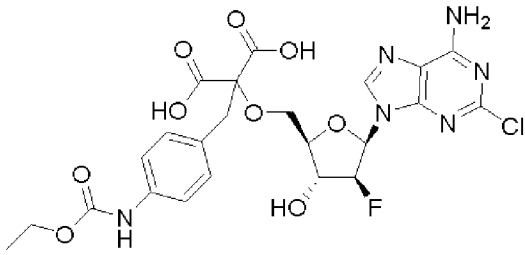
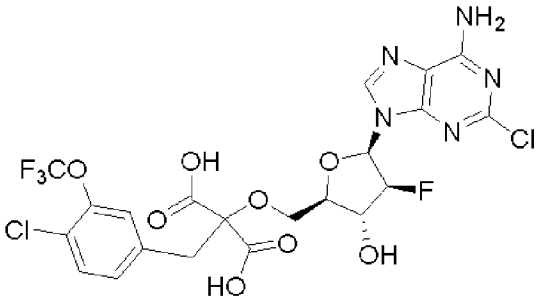
		(карбоксиметокси) бензил) малоновая кислота
93		2-бензил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2-хлор-6-оксо-1 <i>H</i> -пурин-9(6 <i>H</i>)-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновая кислота
94		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)малоновая кислота
95		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-метил)малоновая кислота
96		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(5-хлорбензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)метил)-малоновая кислота
97		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)метил)малоновая кислота
98		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(метилкарбамоил)бензил)малоновая кислота

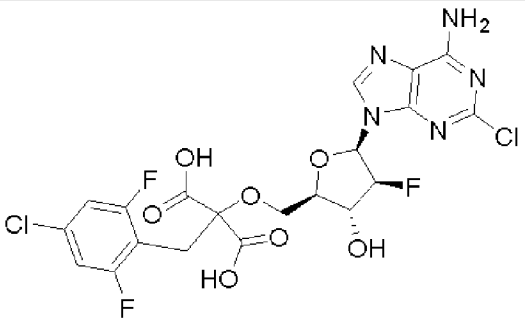
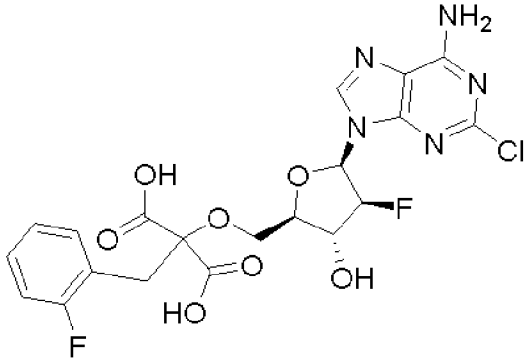
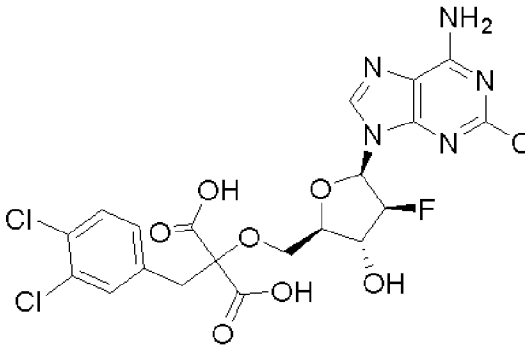
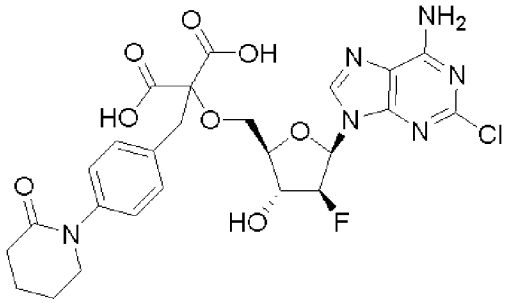
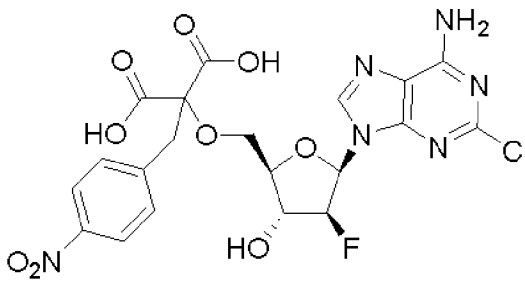
		кислота
99		диэтил-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалонат
100		2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-карбоксибензил)малоновая кислота
101		(<i>S</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)уксусная кислота
102		(<i>R</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)уксусная кислота
103		(<i>S</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)пропановая кислота
104		(<i>R</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-хлор-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)пропановая кислота

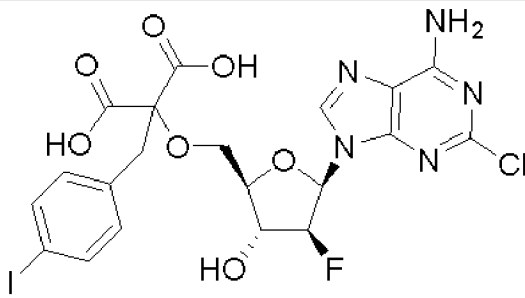
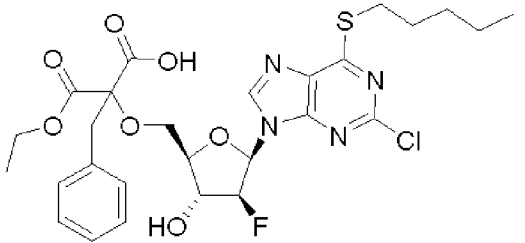
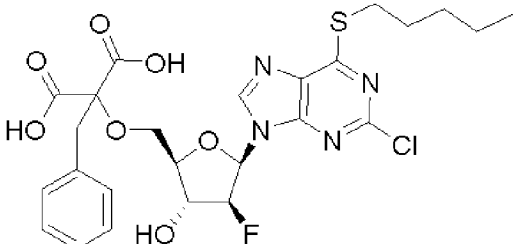
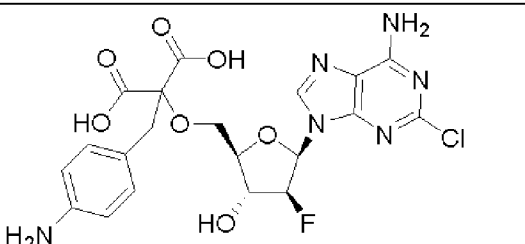
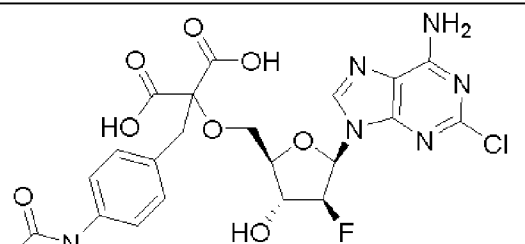
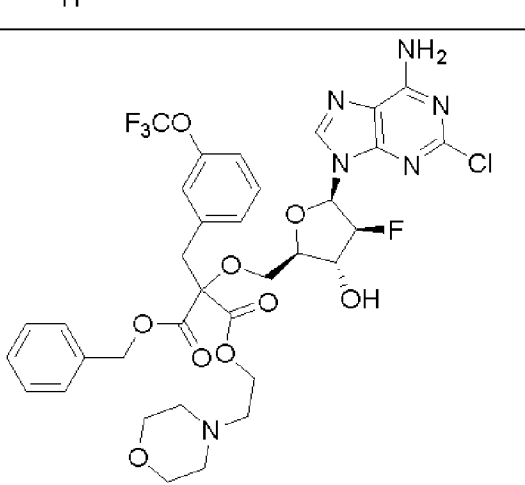
105		(<i>S</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-метокси-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)пропановая кислота
106		(<i>R</i>)-2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-амино-2-метокси-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)пропановая кислота

№ соед.	Соединение
108	
109	
110	
111	

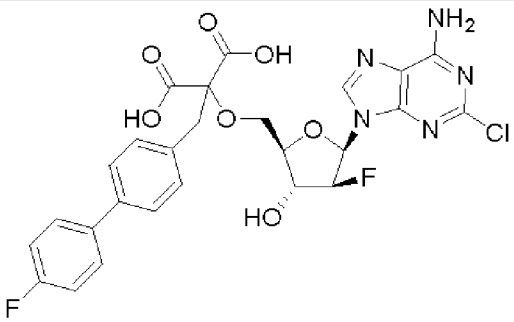
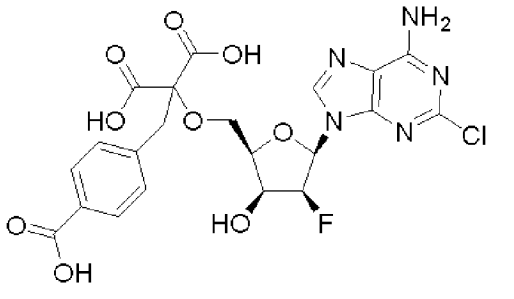
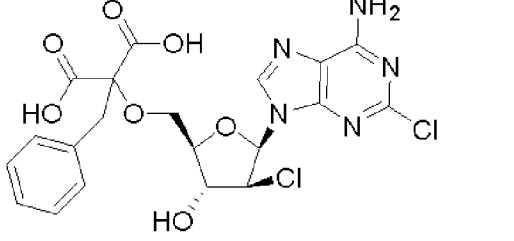
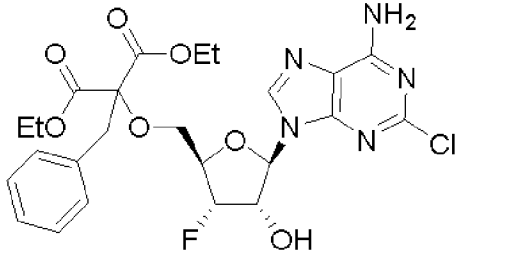
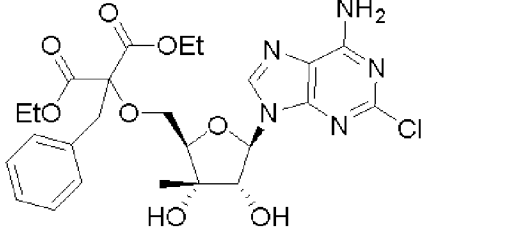
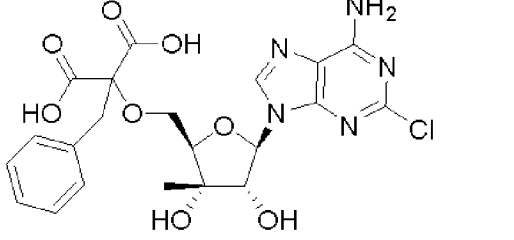
113	
114	
115	
116	
117	
118	

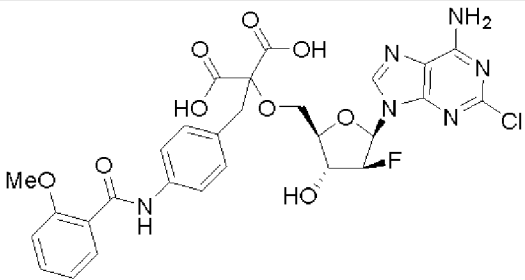
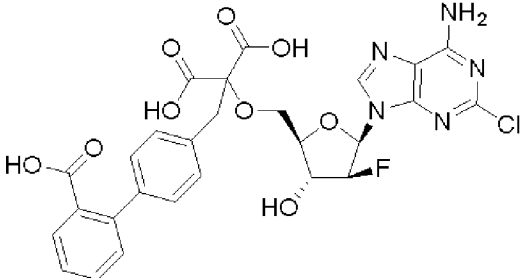
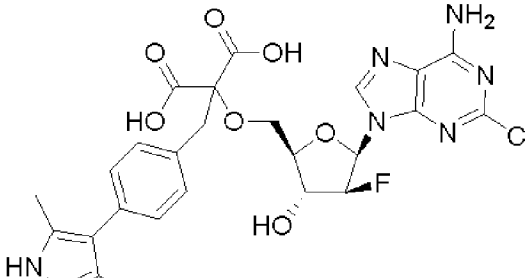
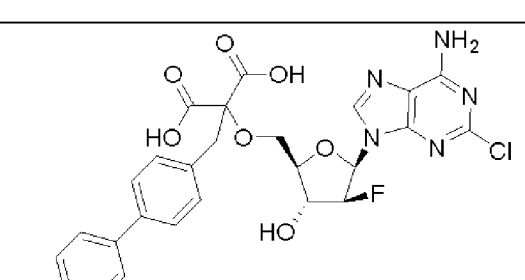
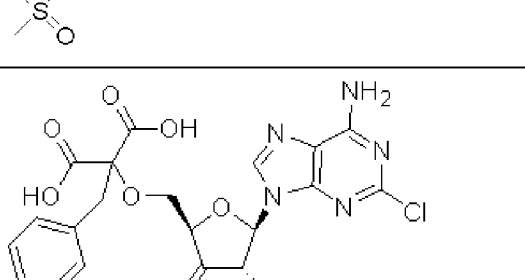
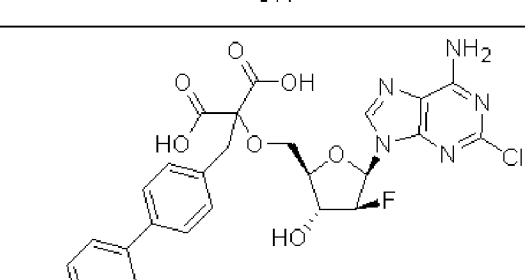
119	
120	
122	
123	
124	
125	

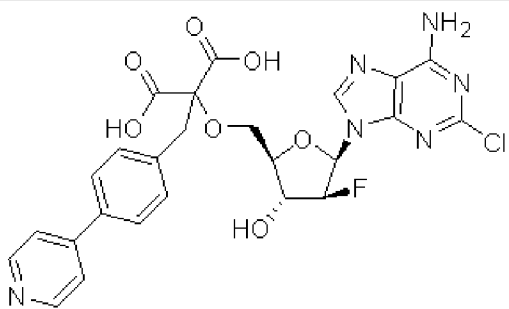
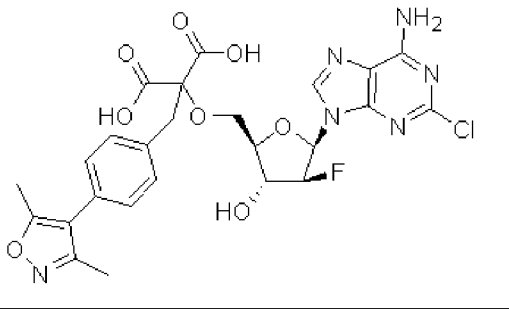
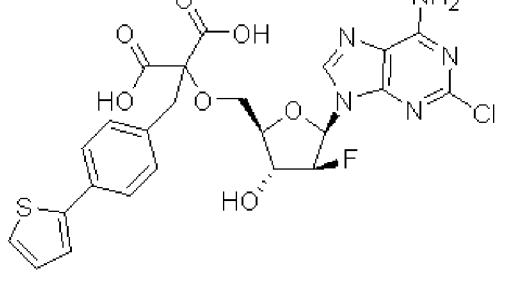
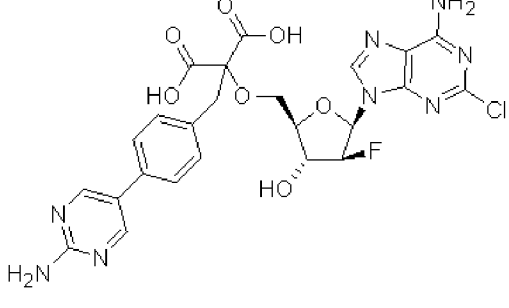
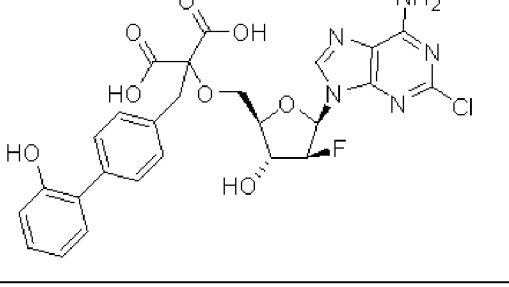
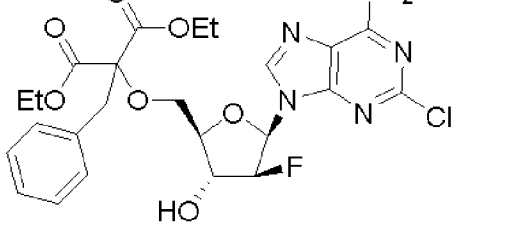
126	
127	
128	
129	
130	

131	
133	
134	
135	
136	
138	

139	
140	
141	
142	
143	

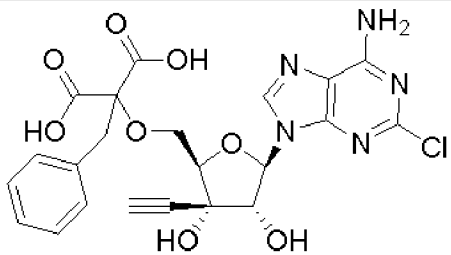
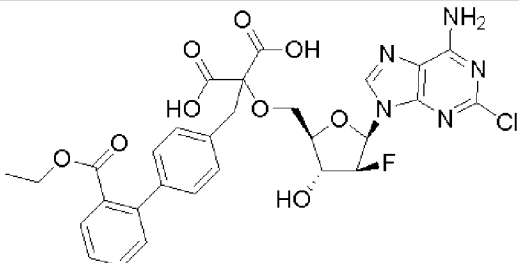
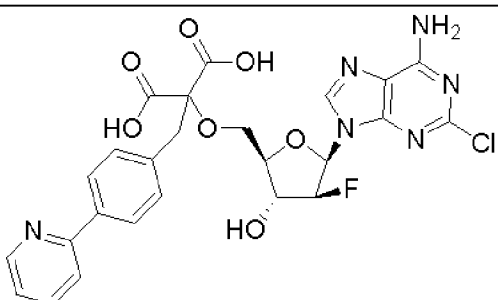
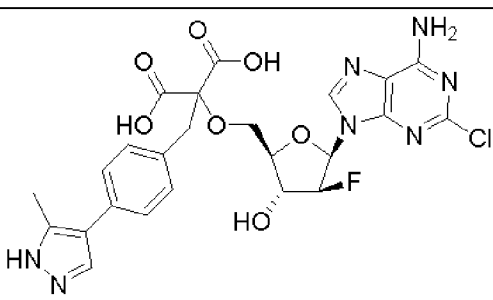
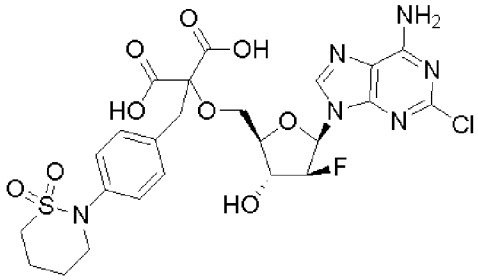
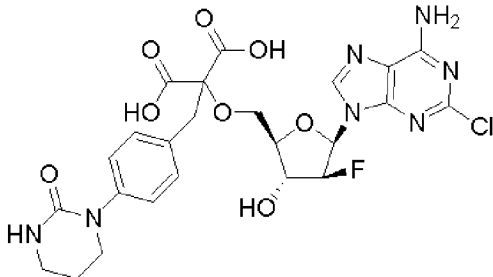
144	
145	
146	
147	
148	
149	

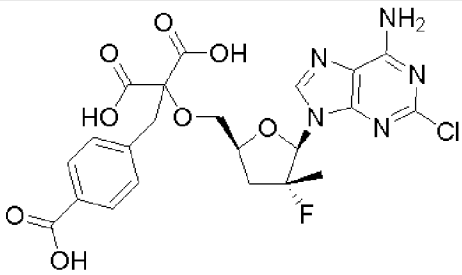
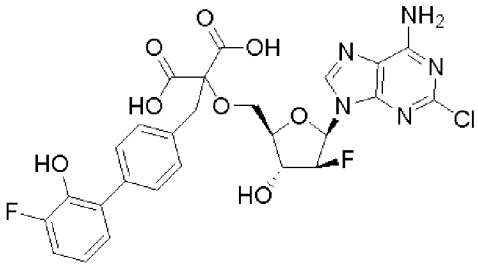
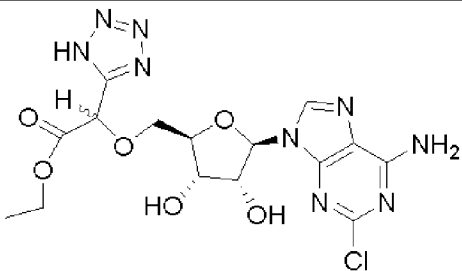
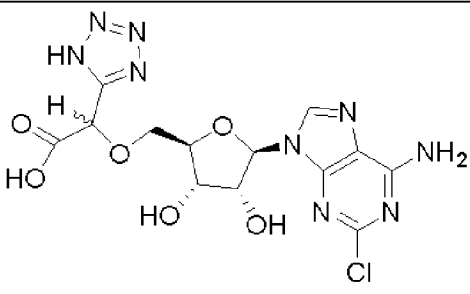
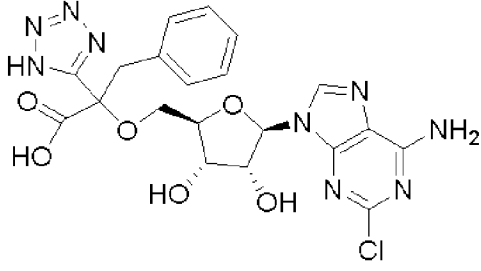
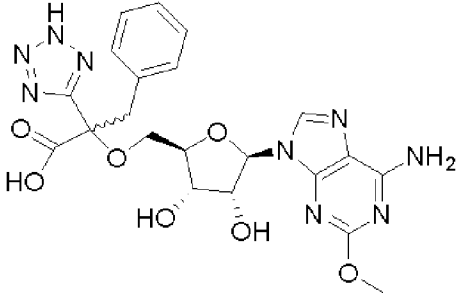
150	
151	
152	
153	
154	
155	

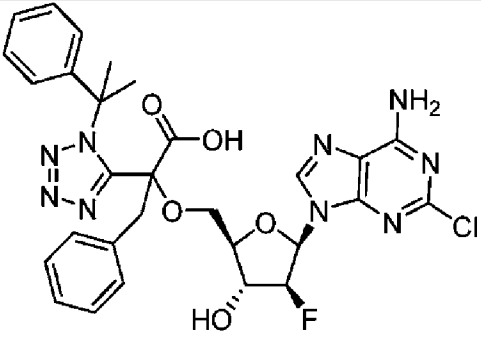
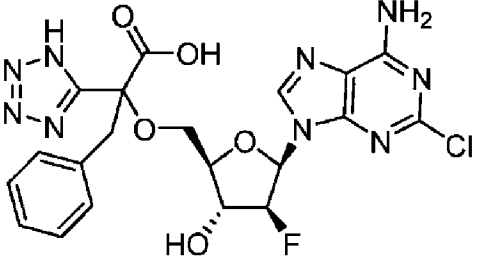
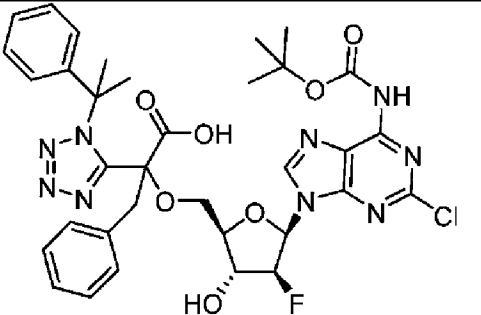
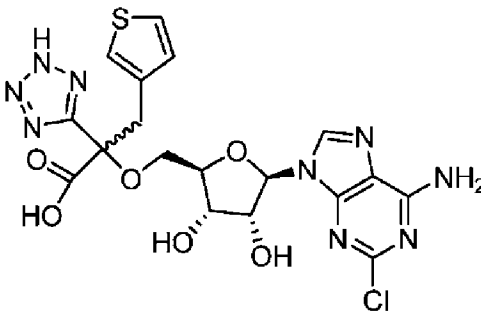
156	
157	
158	
159	
160	
161	

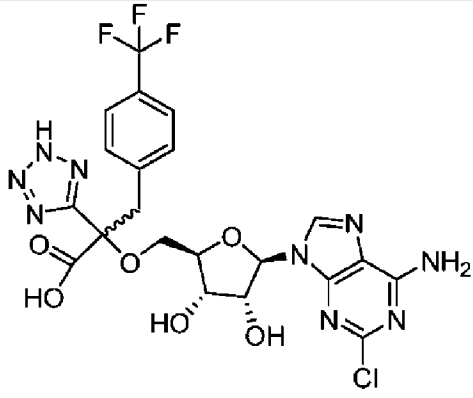
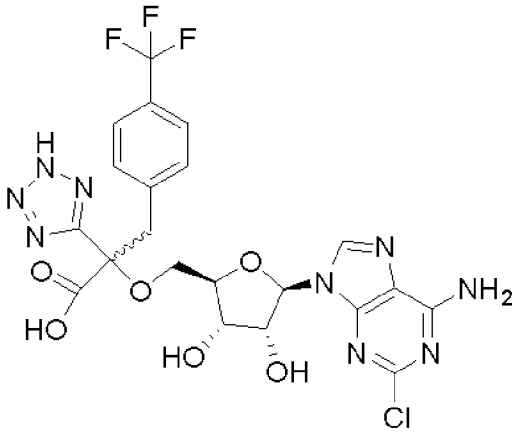
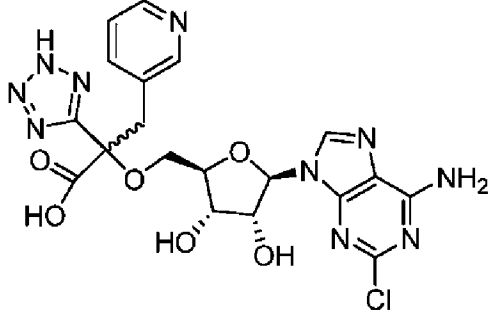
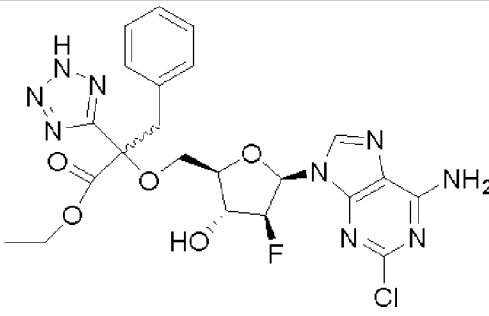
162	
163	
164	
165	
166	
167	

168	
169	
170	
171	
172	
173	

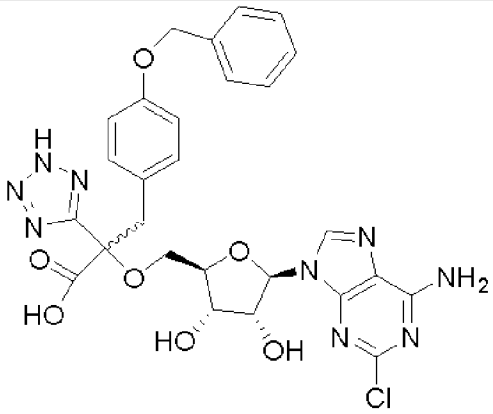
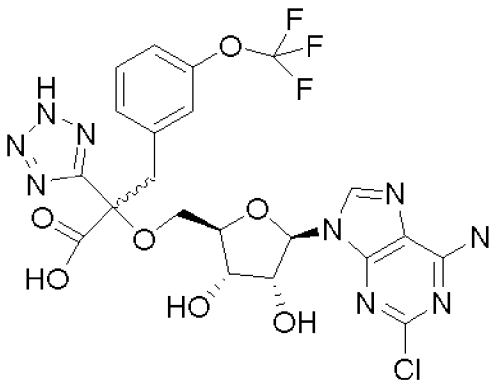
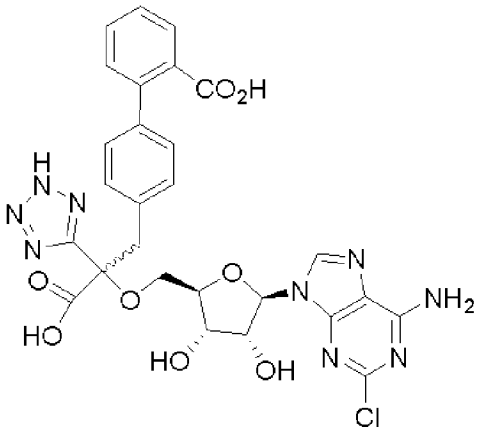
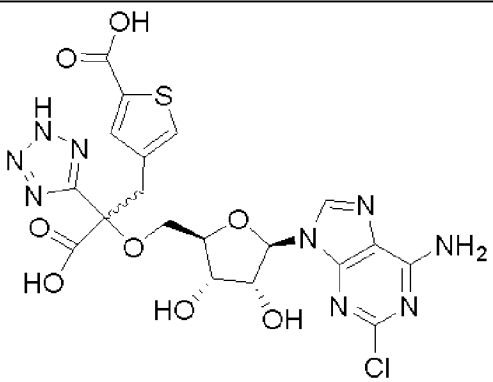
174	
175	
176	
177	
178	
179	

180	
181	
182	
183	
184	
185	

186	 смесь диастереомеров
187	 смесь диастереомеров
188	 смесь диастереомеров
189	 смесь диастереомеров

190	 смесь диастереомеров
191	
192	 смесь диастереомеров
193	

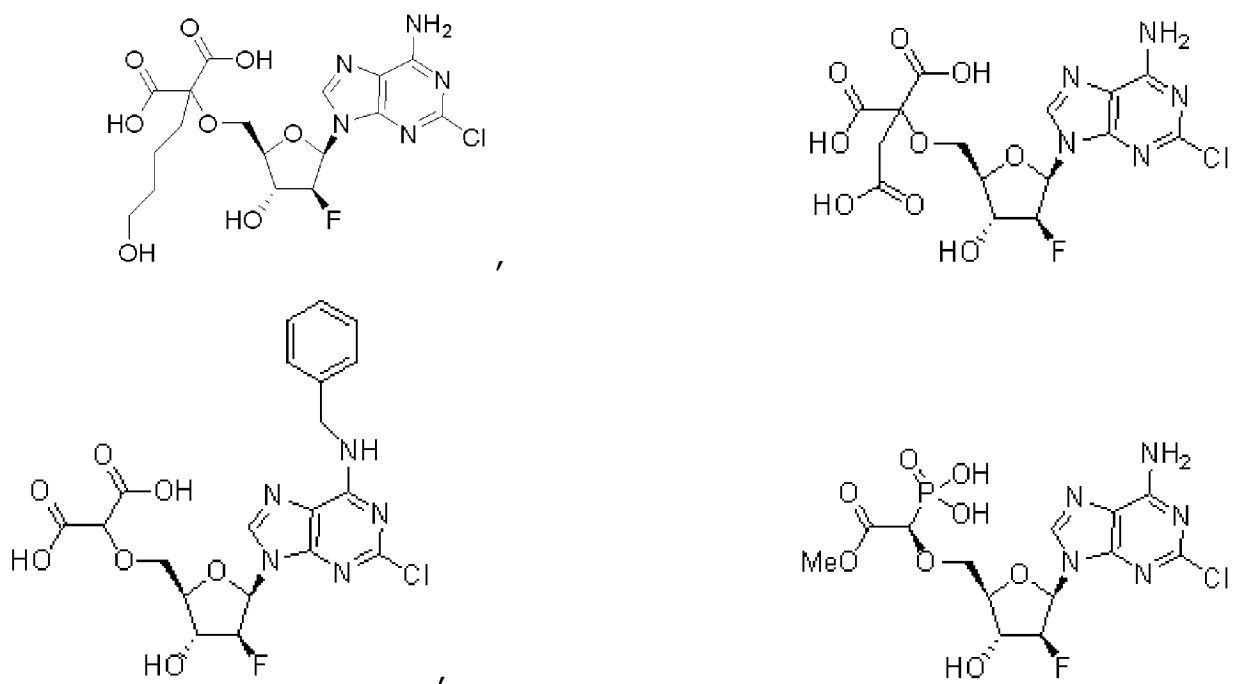
194	<chem>OC(=O)C1=C(N2=NN=CN2C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)O[C@H]4C[C@@H](O)[C@H](N5C=NC6=C(N)N=CN5C6=O)[C@H]4O1</chem>
195	<chem>COC(=O)C1=C(N2=NN=CN2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)C)O[C@H]4C[C@@H](O)[C@H](N5C=NC6=C(N)N=CN5C6=O)[C@H]4O1</chem>
196	<chem>COC(=O)C1=C(N2=NN=CN2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)C)O[C@H]4C[C@@H](O)[C@H](N5C=NC6=C(N)N=CN5C6=O)[C@H]4O1C7(C)(C)C(C)(C)N7</chem>
197	<chem>OC(=O)C1=C(N2=NN=CN2C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)O[C@H]4C[C@@H](O)[C@H](N5C=NC6=C(N)N=CN5C6=O)[C@H]4O1</chem>

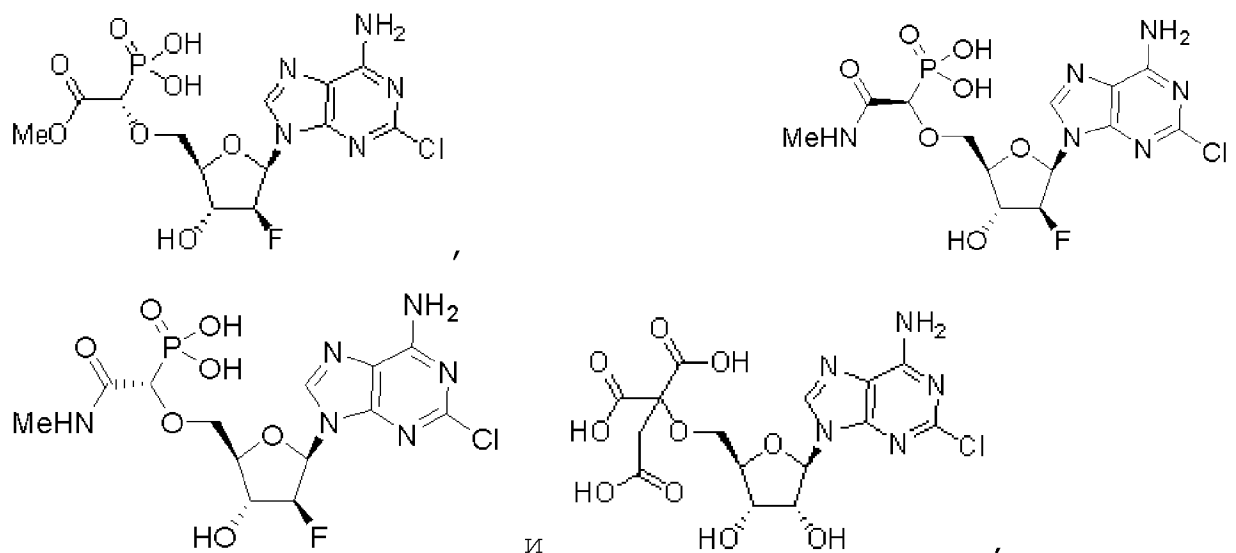
198	 <chem>O=C(O)C1=CN=[N+]=[N-]C1C2=CC=C(OC3=CC=CC=C3)C2O[C@@H]4C[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O[C@@H]5C=NC6=C(N)N=CN=C6ClN5</chem>
199	 <chem>O=C(O)C1=CN=[N+]=[N-]C1C2=CC=C(OC(F)(F)F)C2O[C@@H]4C[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O[C@@H]5C=NC6=C(N)N=CN=C6ClN5</chem>
200	 <chem>O=C(O)C1=CN=[N+]=[N-]C1C2=CC=C(C(=O)O)C2O[C@@H]4C[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O[C@@H]5C=NC6=C(N)N=CN=C6ClN5</chem>
201	 <chem>O=C(O)C1=CN=[N+]=[N-]C1C2=CC=C(C3=CC=C(S)C3C(=O)O)C2O[C@@H]4C[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O[C@@H]5C=NC6=C(N)N=CN=C6ClN5</chem>

202	
203	
204	

или его фармацевтически приемлемая соль.

148. Соединение, выбранное из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

149. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-148 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

150. Способ ингибирования CD73 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пп.1-148.

151. Способ по п.150, где контактирование с клеткой проводят у субъекта, нуждающегося в этом, таким образом осуществляя лечение заболевания или расстройства, выбранного из злокачественного новообразования, церебральных и сердечных ишемических заболеваний, фиброза, иммунных и воспалительных расстройств, воспалительного расстройства моторики кишечника, неврологических заболеваний, нейродегенеративных расстройств и заболеваний ЦНС, депрессии, болезни Паркинсона и нарушений сна.

152. Способ по п.151, где злокачественное новообразование выбрано из рака мочевого пузыря, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака толстой кишки, колоректального рака, рака пищевода, фибросаркомы, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта, рака головы и шеи, саркомы Капоши, рака почки, лейкоза, рака печени, рака легких, лимфомы, меланомы, миеломы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака полового члена, рака предстательной железы, рака зародышевых клеток яичек, тимомы и рака тимуса.

153. Способ по п.151 или 152, где злокачественное новообразование выбрано из рака молочной железы, рака головного мозга, рака толстой кишки, фибросаркомы, рака почки, рака легких, меланомы, рака яичника и рака предстательной железы.

154. Способ по любому из пп.151-153, где злокачественным новообразованием является рак молочной железы.

155. Способ по любому из пп.151-154, дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов.

156. Способ по п.155, где один или более дополнительных химиотерапевтических агентов выбраны из 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната (кислотный синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[2-антрацетиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, АВТ-263а, дималеата афатиниба, акситиниба, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, АРСРа, аспарагиназы, AZD5363а, вакцины бацилл Кальметта-Герена (БЦЖ), бикалутамида, блеомицина, бортезомиба, β -метилден-ADP (АОРСР), бусерелина, бусульфана, кабазитаксела, кабозантиниба, кампоттецина, капецитабина, карбоплатина, карфилзомиба, кармустина, церитиниба, хлорамбуцила, хлорохина, цисплатина, кладибина, клодроната, кобиметинбина, колхицина, кризотиниба, циклофосфамида, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, дементоксифуридина, дексаметазона, дихлорацетата, диенестрола, диэтилстилбестрола, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, эрибулина, эрлотиниба, эстрадиола, эстрамустина, этопозида, эверолимуса, экземестана, филгратима, флударабина, флуорокортизона, фторурацила, флуоксиместерона, флутамида, гифитиниба, гемцитабина, генистеина, гозерелина, GSK1120212а, гидроксимочевина, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, интерферона, иринотекана,

иксабепилона, леналидомида, летрозола, лейковорина, лейпролида, левамизола, ломустина, лонидамина, мехлорэтамина, медроксипрогестерона, мегестрола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метформина, метотрексата, милтефозина, митомицина, митотана, митоксантрона, МК-2206, мутамицина, N-(4-сульфамоилфенилкарбамотиоил) пиваламида, NF279, NF449, нилутамида, нокодазола, октреотида, олапариба, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, пазопаниба, пемексетреда, пентостатина, перифозина, PF-04691502, пликамицина, помалидомида, порфимера, PPADS, прокарбазина, кверцетина, ралтитрекседа, рамуцирумаба, реактивного синего 2а, ритуксимаба, ролофилина, ромидепсина, рукапариба, селуметиниба, сиролимуса, 2,4-динитробензолсульфоната натрия, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, сурамина, талазопариба, тамоксифена, темозоломида, темсиролимуса, тенипозиды, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, дихлорида титаноцена, тонапофиллина, топотекана, траметиниба, трастузумаба, третиноина, велипариба, винбластина, винкристина, виндезина, винорелбина и вориностата (SANA), В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают: АВТ-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромидепсин и вориностат (SANA).

157. Способ по п.155, где один или более дополнительных химиотерапевтических агентов выбраны из 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната (кислота синяя 25), 1-амино-4-[4-гидроксифенил-амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, АРСР, β -метилден-ADP (АОРСР), капецитабина, кладрибина, цитарабина, флударабина, доксорубицина, гемцитабина, N-(4-сульфамоилфенилкарбамотиоил) пиваламида, NF279, NF449, PPADS, кверцетина, реактива синего 2,

ролофилин натрий 2,4-динитробензолсульфоната, сумарина и тонапофиллина.

158. Способ по п.155, где дополнительный химиотерапевтический агент является иммуноонкологическим агентом.

По доверенности