

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036409

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.06

(21) Номер заявки
201892745

(22) Дата подачи заявки
2017.05.31

(51) Int. Cl. C07H 19/173 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
C07H 19/207 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) ФОСФОРАМИДАТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕОЗИДА В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ

(31) 1609601.8

(32) 2016.06.01

(33) GB

(43) 2019.05.31

(86) PCT/GB2017/051549

(87) WO 2017/207986 2017.12.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НУКАНА ПиЭлСи (GB)

(72) Изобретатель:
Гриффит Хью, Серпи Микаэла,
Слюсарчик Магдалена (GB),
Макгиган Кристофер (умер)

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

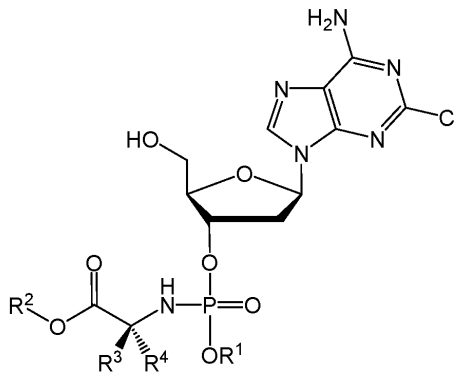
(56) WO-A1-2006100439

WO-A2-2015181624

JOHAN VANDE VOORDE ET AL.: "The cytostatic activity of NUC-3073, a phosphoramidate prodrug of 5-fluoro-2'-deoxyuridine, is independent of activation by thymidine kinase and insensitive to degradation by phosphorolytic enzymes", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 82, no. 5, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 441-452, XP055023644, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/j.bcp.2011.05.024, cited in the application

WO-A1-2016083830

(57) Настоящее изобретение относится к производным кладрибина формулы (II). Соединения представляют собой фосфорамидатные производные, в которых фосфорамидатный фрагмент находится по 3'-гидроксильной группе кладрибина. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим составам производных кладрибина. Соединения являются пригодными в лечении рака.



(II)

B1

036409

036409

B1

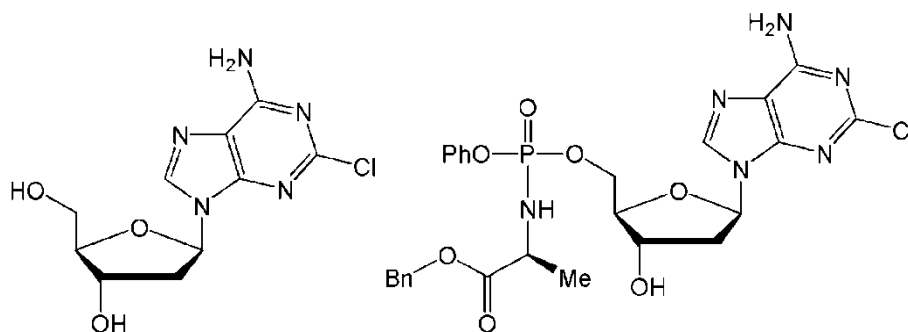
Настоящее изобретение относится к производным кладрибина. Соединения представляют собой фосфорамидатные производные, в которых фосфорамидатный фрагмент находится по 3'-гидроксильной группе кладрибина. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим составам производных кладрибина. Соединения являются пригодными в лечении рака.

Уровень техники

Известно, что некоторые модифицированные пуриновые нуклеозиды проявляют мощные биологические свойства, включая химиотерапевтический потенциал. Один пример представляет собой кладрибин 1, полезное, но токсичное лекарственное средство. Его вводят вливанием для лечения лейкоза, и в частности волосатоклеточного лейкоза. Его также применяют при хроническом лимфоцитарном лейкозе на пациентах, которые не реагируют на стандартные режимы с алкилирующими агентами.

Как и со всеми нуклеозидными аналогами, данные агенты требуют внутриклеточной опосредованной киназами активации их биоактивных 5'-фосфатных форм.

WO 2006100439 описывает некоторые фосфорамидатные производные кладрибина и их противораковые активности. Фосфорамидаты, описанные в WO 2006100439, расположены на 5'-гидроксильной группе кладрибина, например соединение Y, и фосфорамидатный фрагмент действует как пролекарство для нуклеозидмонофосфата.



Кладрибин Y.

Фосфорамидаты, такие как соединение Y, известны как ProTides. ProTides могут обеспечивать значительную пользу по причине улучшения противораковых свойств нуклеозидов или увеличением эффективности или за счет избегания механизмов и внутренней и приобретенной устойчивости

(*Application of ProTide*

Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development; Slusarczyk et al; *J. Med. Chem.*; **2014**, *57*, 1531-1542; *Phosphoramidate ProTides of the anticancer agent FUDR successfully deliver the preformed bioactive monophosphate in cells and confer advantage over the parent nucleoside*; *J. Med. Chem.*; **2011**, *54*, 7247-7258; и Vande Voorde et al.; *The cytostatic activity of NUC-3073, a phosphoramidate prodrug of 5-fluoro-2'-deoxyuridine, is independent of activation by thymidine kinase and insensitive to degradation by phosphorolytic enzymes*; *Biochem. Pharmacol.*; **2011**, *82*, 441-452).

Однако тогда как для 5'-фосфорамидатов показана превосходная противораковая активность, это обычно не так для 3'-фосфорамидатов, которые обычно обладают только плохой противораковой активностью.

Цель некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении новых противораковых соединений. Цель некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений, которые представляют собой более эффективные противораковые соединения, чем соединения предшествующего уровня техники.

Цель некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении новых соединений, мишенью которых являются раковые стволовые клетки. Цель некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений, которые являются более эффективными при направленном воздействии на раковые стволовые клетки, чем соединения предшествующего уровня техники.

Цель некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении со-

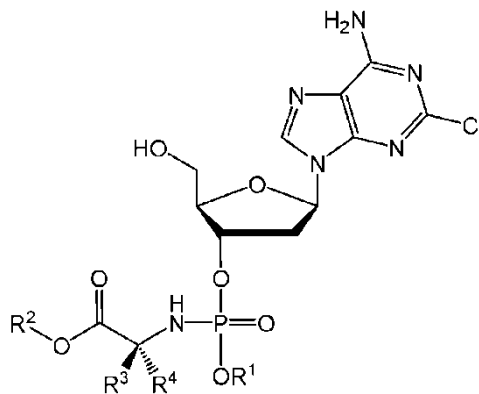
единений, которые подвержены меньшему воздействию микоплазменной инфекции, чем соединения предшествующего уровня техники.

Цель некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений, которые подвержены меньшему воздействию механизмов раковой резистентности, чем соединения предшествующего уровня техники.

Определенные варианты осуществления настоящего изобретения достигают некоторых или всех из приведенных выше целей.

Краткое описание изобретения

Согласно настоящему изобретению обеспечивают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:



(II)

R^1 представляет собой фенил или нафтил;

R^2 выбран из C_1 - C_{24} -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила или C_1 -алкилен-фенила;

каждый R^3 и R^4 независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^9 ;

R^9 представляет собой фенил;

где любая фенильная, алкильная, алкиленовая, циклоалкильная или нафтильная группа необязательно замещена 1-4 заместителями, выбранными из галогена, нитро, циано, NR^aR^a , $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aCONR^aR^a$, $NR^aCO_2R^a$, OR^a , SR^a , SOR^a , SO_3R^a , SO_2R^a , $SO_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, $CR^aR^aNR^aR^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

где R^a независимо выбран из H и C_1 - C_4 -алкила.

Неожиданно 3'-кладрибинфосфорамидаты настоящего изобретения оказались более эффективными, чем соответствующие 5'-кладрибиновые ProTides. Это противоречит тенденции, наблюдаемой вообще для других нуклеозидов.

Было показано, что некоторые 3'-кладрибинфосфорамидаты настоящего изобретения нацелены на раковые стволовые клетки.

Активность 3'-кладрибинфосфорамидатов настоящего изобретения в клетках, зараженных микоплазмой, снижалась в меньшей степени, чем для кладрибина и 5'-кладрибиновых ProTides.

Следующие утверждения применяют к соединениям формулы (II). Данные утверждения являются независимыми и взаимозаменяемыми. Другими словами, любой из признаков, описанных в любом из следующих утверждений, можно (где это химически допустимо) комбинировать с признаками, описанными в одном или более других утверждений ниже. В частности, когда соединение представлено в качестве примера или проиллюстрировано в настоящем описании, любые два или более утверждений ниже, которые описывают признак данного соединения, выраженные на любом уровне обобщения, можно комбинировать так, чтобы представить предмет, который предполагается как образующий часть описания настоящего изобретения в данном изобретении.

Возможно, что R^1 представляет собой фенил. Возможно, что R^1 представляет собой нафтил (например, 1-нафтил).

Предпочтительно, R^1 может представлять собой незамещенный фенил или незамещенный нафтил (например, 1-нафтил). Таким образом, R^1 может представлять собой незамещенный фенил. Альтернативно R^1 может представлять собой незамещенный нафтил (например, 1-нафтил). R^1 может представлять собой тетрагидронафтил.

R^2 можно выбрать из C_2 - C_{10} -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила или C_1 -алкилен-фенила.

R^2 предпочтительно выбирают так, что он содержит пять или более атомов углерода. Следовательно, R^2 можно выбрать так, чтобы он содержал шесть или более атомов углерода. R^2 предпочтительно выбирают так, чтобы он содержал только атомы углерода и водорода. R^2 можно выбрать из C_5 - C_7 -циклоалкила, C_5 - C_8 -алкила и бензила.

R^2 может представлять собой C_2 - C_{10} -алкил. R^2 может представлять собой C_4 - C_8 -алкил. Таким образом, R^2 можно выбрать из изобутила, трет-бутила, н-бутила, н-пентила, $CH_2C(Me)_3$ или н-гексила.

R^2 может представлять собой C_3 - C_7 -циклоалкил. Таким образом, R^2 может представлять собой циклогексил.

R^2 может представлять собой C_1 -алкилен-фенил. R^2 может представлять собой бензил.

Возможно, что один из R^3 и R^4 представляет собой H и другой выбран так, что он представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из глицина, аланина, валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, метионина, гистидина, серина, цистеина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, аспарагина, глутамина, аргинина, лизина, треонина, тирозина и триптофана. Возможно, что один из R^3 и R^4 представляет собой H и другой выбран так, что он представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из: глицина, аланина, валина, лейцина, изолейцина и фенилаланина. Возможно, что один R^3 и R^4 представляет собой H и другой выбран так, что он представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из аланина, валина, лейцина, изолейцина и фенилаланина.

Возможно, что R^4 представляет собой H и R^3 выбран так, что он представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из глицина, аланина, валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, метионина, гистидина, серина, цистеина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, аспарагина, глутамина, аргинина, лизина, треонина, тирозина и триптофана. Возможно, что R^4 представляет собой H и R^3 выбран так, что он представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из глицина, аланина, валина, лейцина, изолейцина и фенилаланина. Возможно, что R^4 представляет собой H и R^3 выбран так, что он представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из аланина, валина, лейцина, изолейцина и фенилаланина. Таким образом, аминокислота ($NH_2CR^3R^4CO_2H$), из которой получают фосфорамидатный фрагмент, может представлять собой L-аминокислоту.

Возможно, что R^4 представляет собой H. Возможно, что R^3 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^9 . Возможно, что R^3 выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^9 . Возможно, что R^9 представляет собой фенил.

Возможно, что один из R и R^4 представляет собой H и другой выбран из H, Me, изопропила, изобутила и бензила. Возможно, что один из R^3 и R^4 представляет собой H и другой выбран из Me, изопропила, изобутила и бензила. Возможно, что один из R^3 и R^4 представляет собой H и другой представляет собой Me.

Возможно, что R^4 представляет собой H и R^3 выбран из H, Me, изопропила, изобутила и бензила. Возможно, что R^4 представляет собой H и R^3 выбран из Me, изопропила, изобутила и бензила. Возможно, что R^4 представляет собой H и R^3 представляет собой Me.

Возможно, что R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил. Возможно, что R^3 выбран из изопропила, изобутила и метила. Возможно, что R^3 представляет собой CH_2 -фенил.

Возможно, что R^3 представляет собой H. Возможно, что R^4 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^9 . Возможно, что R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^9 . Возможно, что R^9 представляет собой фенил.

Возможно, что R^4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил. Возможно, что R^4 выбран из изопропила, изобутила и метила. Возможно, что R^4 представляет собой CH_2 -фенил.

Возможно, что каждый R^4 и R^3 представляет собой метил.

Возможно, что R^4 представляет собой H, R^3 представляет собой Me и R^2 представляет собой бензил.

Соединение формулы (II) может представлять собой соединение, выбранное из

2-хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (этокси-L-аланил)] фосфата,
 2-хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (трет-бутокси-L-аланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (бензокси-D-аланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (бензокси-глицинил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (бензокси-L-лейцинил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [1-нафтил- (2, 2-диметилпропокси-L-аланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [1-нафтил (пентокси-L-лейцинил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [1-нафтил (циклогексокси-L-аланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (циклогексокси-L-аланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (2, 2-диметилпропокси-L-аланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (этокси-2, 2-диметилглицинил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (бензокси-L-фенилаланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [1-нафтил- (бензокси-L-фенилаланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (бензокси-L-валинил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (изопропокси-L-аланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (2-бутокси-L-аланил)] фосфат,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил ((S) -1-фенилэтокси-L-аланил)] фосфата,
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [1-нафтил (бензокси-L-аланил)] фосфата и
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (бензокси-L-аланил)] - фосфата.

Соединение формулы (II) может представлять собой соединение, выбранное из:

2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [1-нафтил (бензокси-L-аланил)] фосфата и
 2-Хлор-2'-дезоксаденозин-3'- [фенил (бензокси-L-аланил)] - фосфата.

Возможно, что соединение формулы (II) представляет собой свободное основание.

Соединения настоящего изобретения содержат хиральный центр при атоме фосфора. Соединения могут присутствовать в виде смеси фосфатных диастереоизомеров, в виде (S)-эпимера по атому фосфора в, по существу, диастереомерно чистой форме или в виде (R) -эпимера по атому фосфора в, по существу, диастереомерно чистой форме. "По существу, диастереомерно чистый" определяют для целей настоящего изобретения как диастереомерная чистота больше чем приблизительно 90%. Если оно присутствует в виде, по существу, диастереоизомерно чистой формы, соединение может иметь диастереоизомерную чистоту больше чем 95, 98, 99 или даже 99,5%. Альтернативно соединение может присутствовать в виде смеси фосфатных диастереоизомеров.

(R)- и/или (S)-эпимеры соединений можно получить в, по существу, диастереомерно чистой форме хроматографией, например ВЭЖХ, необязательно применяя хиральную колонку. Альтернативно

(R) - и/или (S)-эпимеры соединений можно получить в, по существу, диастереомерно чистой форме кристаллизацией из подходящего растворителя или системы растворителей. В качестве альтернативы

(R) - и/или (S)-эпимеры соединений можно получить в, по существу, диастереомерно чистой форме конденсацией подходящим образом защищенного кладрибинового производного с диастереомерно обогащенным фосфорамидатным предшественником, и затем деблокированием. (R) - и/или (S)-эпимеры соединений можно получить в, по существу, диастереомерно чистой форме прямым синтезом, например, применяя способы, описанные в WO 2014/076490.

Согласно второму аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для профилактики или лечения рака, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (II) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Различные аспекты настоящего изобретения основаны на обнаружении того, что соединение настоящего изобретения способно предпочтительно снижать количество раковых стволовых клеток. Данное обнаружение является неожиданным, поскольку известно, что раковые стволовые клетки являются устойчивыми ко многим химиотерапевтическим агентам, и ранее не было никаких предположений, что соединение настоящего изобретения или кладрибин, исходное соединение, из которого получают соединение настоящего изобретения, способны направленно воздействовать на раковые стволовые клетки. Таким образом, обнаружение того, что соединение настоящего изобретения способно направленно воздействовать на раковые стволовые клетки и, таким образом, снижать их количество, обнаружение, которое изобретатели настоящего изобретения подтвердили, является пригодным для большого набора видов рака, представляет собой удивительный прорыв, который обеспечивает набор новых терапевтических применений соединения настоящего изобретения.

Подробное описание

Соединения в составах настоящего изобретения можно получить, хранить и/или вводить в форме фармацевтически приемлемой соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются, соли фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, слизевая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфо, толуолсульфо, бензолсульфо, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, эдетовая, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриловая, пантотеновая, дигалловая, аскорбиновая и валериановая кислоты. Подходящие соли оснований получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка. Можно также получать гемисоли кислот и оснований, например гемисульфатные, гемиоксалатные и гемикальциевые соли. Предпочтительно соединения настоящего изобретения не находятся в форме соли, т.е. они находятся в форме свободного основания/свободной кислоты.

Термин C_m-C_n относится к группе с m-n атомов углерода.

Термин "алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе. Алкильная группа является моновалентной. Например, C_1-C_6 -алкил может относиться к метилу, этилу, n-пропилу, изопропилу, n-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, n-пентилу и n-гексилу. Алкильные группы предпочтительно являются незамещенными.

Термин "циклоалкил" относится к циклической насыщенной углеводородной группе. Алкильная группа является моновалентной. Например, C_5-C_7 -циклоалкил может относиться к циклопентилу, циклогексилу или циклогептил. Циклоалкильные группы предпочтительно являются незамещенными.

Термин "алкилен" относится к линейной насыщенной углеводородной цепи. Алкиленовая группа является двухвалентной. Например, C_1 -алкилен может относиться к CH_2 группе. C_2 -алкилен может относиться к $-CH_2CH_2-$ группе. Алкиленовые группы предпочтительно являются незамещенными.

Термин "алкенил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Двойная связь (связи) могут быть представлены как E или Z изомер. Двойная связь может находиться в любом положении углеводородной цепи. Например, " C_2-C_4 -алкенил" может относиться к этенилу, аллилу и бутенилу. Алкенильные группы предпочти-

тельно являются незамещенными.

Термин "алкинил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Тройная связь может находиться в любом положении углеводородной цепи. Например, "C₂-C₆-алкинил" может относиться к этинилу, пропинилу, бутинилу. Алкинильные группы предпочтительно являются незамещенными.

Термин "арил" относится к фенильным группам, нафтильным группам и тетрагидронафтильным группам. Термин "арил" может относиться к фенильным группам или нафтильным группам. Арильные группы (например, нафтильные или фенильные группы) могут быть незамещенными.

Настоящее изобретение также включает все фармацевтически приемлемые изотопно меченные формы соединений, где один или более атомов замещены атомами, имеющими то же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа преобладающего изотопа, обычно обнаруживаемого в природе.

Примеры изотопов, пригодных для включения в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, такие как ²H и ³H, углерода, такие как ¹¹C, ¹³C и ¹⁴C, хлора, такие как ³⁶Cl, фтора, такие как ¹⁸F, йода, такие как ¹²³I и ¹²⁵I, азота, такие как ¹³N и ¹⁵N, кислорода, такие как ¹⁵O, ¹⁷O и ¹⁸O, фосфора, такие как ³²P, и серы, такие как ³⁵S.

Определенные изотопно меченные соединения, например соединения, вводящие радиоактивный изотоп, являются пригодными в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ³H, углерод-14, т.е. ¹⁴C, и ¹⁸F являются особенно пригодными для данной цели ввиду простоты их введения и доступных способов детекции.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ²H, может давать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например увеличенное время полужизни *in vivo* или сниженные требуемые дозы, и, следовательно, может быть предпочтительно в некоторых обстоятельствах.

Изотопно меченные соединения обычно получают общепринятыми способами, известными специалисту в данной области техники, или способами, аналогичными описанным способом, применяя подходящий изотопно меченный реагент вместо ранее применяемого немеченого реагента.

Соединения настоящего изобретения можно применять в лечении тела человека. Их можно применять в лечении тела животного. В частности, соединения настоящего изобретения можно применять для лечения хозяйственных животных, таких как домашний скот. Альтернативно соединения настоящего изобретения можно применять для лечения домашних животных, таких как кошки, собаки и т.д.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде одной кристаллической формы, или в виде смеси кристаллических форм, или они могут быть аморфными. Таким образом, соединения настоящего изобретения, предполагаемые для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Их можно получить, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок способами, такими как осаждение, кристаллизация, лиофилизация, или сушка распылением, или сушка упариванием. Микроволновую или радиочастотную сушку можно применять для данной цели.

Для приведенных выше соединений настоящего изобретения вводимая доза будет, конечно, изменяться в зависимости от применяемого соединения, пути введения, требуемого лечения и указанного расстройств. Например, если соединение настоящего изобретения вводят парентерально, то доза соединения настоящего изобретения может быть в диапазоне от 0,1 до 5 г/м², например, от 0,5 до 2 г/м². Размер дозы для терапевтических целей соединений настоящего изобретения будет обычно изменяться в зависимости от природы и тяжести заболевания, возраста и пола животного или пациента и пути введения согласно хорошо известным принципам медицины.

Уровни доз, частота дозирования и продолжительность лечения соединениями настоящего изобретения предполагаются различными, в зависимости от состава и клинического показания, возраста и сопутствующих медицинских показаний пациента.

Соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль можно применять как есть, но обычно их будут вводить в виде фармацевтической композиции, в которой соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемая соль находятся в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. Общепринятые способы выбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны, например, в "Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В зависимости от пути введения соединений настоящего изобретения фармацевтическая композиция, которую применяют для введения соединений настоящего изобретения, будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99% по весу соединений настоящего изобретения, более предпочтительно от 0,05 до 80% по весу соединения настоящего изобретения, еще более предпочтительно от 0,10 до 70% по весу соединения настоящего изобретения и даже более предпочтительно от 0,10 до 50% по весу соединения настоящего изобретения, причем все проценты по весу приведены относительно суммарной композиции.

Для перорального введения соединения настоящего изобретения можно смешивать с адьювантом или носителем, например лактозой, сахарозой, сорбитолом, маннитолом; крахмалом, например карто-

фельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производными целлюлозы; связующим, например желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим агентом, например стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и подобными, и затем пресовать до таблеток. Если требуются таблетки с покрытием, ядра, полученные, как описано выше, можно покрывать концентрированным раствором сахара, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк и оксид титана. Альтернативно таблетки можно покрывать подходящим полимером, растворенным в легко летучем органическом растворителе.

Для получения мягких желатиновых капсул соединения настоящего изобретения можно смешивать, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения, применяя любое из приведенных выше вспомогательных веществ для таблеток. Также жидкие или полутвердые составы соединения настоящего изобретения можно заполнять в твердые желатиновые капсулы.

Жидкие препараты для перорального применения могут быть в виде сиропов или суспензий, например растворов, содержащих соединение настоящего изобретения, причем остаток составляют сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необязательно данные жидкие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, подсластители (такие как сахарин), консерванты, и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загущающего агента, или другие вспомогательные вещества, известные специалисту в данной области техники.

Для парентерального (например, внутривенного) введения соединения настоящего изобретения можно вводить в виде стерильных водных или масляных растворов. Соединения настоящего изобретения являются очень липофильными. Следовательно, водные составы могут также содержать фармацевтически приемлемый полярный органический растворитель.

Размер дозы для терапевтических целей соединений настоящего изобретения будет обычно изменяться в зависимости от природы и тяжести заболевания, возраста и пола животного или пациента и пути введения согласно хорошо известным принципам медицины.

Уровни доз, частота дозирования и продолжительность лечения соединениями настоящего изобретения предполагаются различными, в зависимости от состава и клинического показания, возраста и сопутствующих медицинских показаний пациента.

Таким образом, фармацевтические составы настоящего изобретения могут содержать другой активный агент.

Раковые стволовые клетки

Раковые стволовые клетки, которые иногда называют "клетками, иницирующими опухоль", являются хорошо известными специалисту в данной области техники. Как применяют в настоящем изобретении, термин "раковая стволовая клетка" следует интерпретировать согласно его общепринятому значению, которая представляет собой клетку, которая обладает способностью самообновляться посредством асимметричного деления, вызывая образование опухоли и давая начало более зрелому потомству нестволовых раковых клеток дифференциацией.

Раковые стволовые клетки играют важную роль в развитии, прогрессировании, рецидиве и распространении рака.

Соответственно обнаружение того, что соединения настоящего изобретения способны направленно воздействовать на раковые стволовые клетки и посредством этого снижать их количество, обеспечивает терапевтические возможности для предотвращения или лечения данных активностей.

Как обсуждается более подробно в другом месте в данном описании, раковые стволовые клетки обнаруживают при предраковых состояниях, где их присутствие, как считают, способствует развитию данных состояний до рака. Соответственно способы терапевтических и медицинских применений настоящего изобретения, в которых соединение настоящего изобретения применяют для направленного воздействия на раковые стволовые клетки, можно применять для снижения количества раковых стволовых клеток при предраковых состояниях (таких как миелодиспластический синдром или другие состояния, рассматриваемые в другом месте в данном описании) и, таким образом, предотвращения развития данных предраковых состояний до рака.

Как ссылаются выше, асимметричное клеточное деление раковых стволовых клеток приводит к дифференцированным нестволовым раковым клеткам. Таким образом, раковые стволовые клетки ответственны за образование и поддержание объема опухоли.

Накопление данных нестволовых раковых клеток играет важную роль в развитии рака. Направленное воздействие на раковые стволовые клетки соединением настоящего изобретения способно снижать количество раковых стволовых клеток, что, в свою очередь, снижает количество потомства нестволовых раковых клеток. Таким образом, способы терапевтических и медицинских применений соединения настоящего изобретения согласно настоящему изобретению являются полезными для лечения рака предотвращением прогрессирования рака. Данные варианты осуществления описаны более подробно в другом месте в настоящем описании.

Раковые стволовые клетки также способны действовать как резервуар раковых клеток, что может вызывать рецидив рака после ремиссии. Даже в случае когда большинство раковых клеток пациента уда-

лено (например, хирургической операцией, радиотерапией или химиотерапией, или отдельно, или в комбинации), так что не остается наблюдаемых признаков рака, постоянное присутствие раковых стволовых клеток может вызывать с течением времени рецидив рака. Направленное воздействие на раковые стволовые клетки соединением настоящего изобретения обеспечивает новый способ, которым можно снижать количество раковых стволовых клеток и уничтожать раковые стволовые клетки. Соответственно, и как обсуждается более подробно в другом месте в настоящем описании, в подходящих вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам и медицинским применениям, в которых соединение настоящего изобретения предотвращает или задерживает рецидив рака.

Более того, миграция раковых стволовых клеток из места рака в другое место в теле может способствовать распространению рака, например, приводя к метастазам. Вследствие этого способность соединения настоящего изобретения направленно воздействовать на раковые стволовые клетки, следовательно, обеспечивает новые способы терапевтических и медицинских применений в предотвращении или лечении распространения рака.

В добавление к их биологическим активностям раковые стволовые клетки можно идентифицировать их экспрессией определенных характерных поверхностных маркеров клеток. Раковые стволовые клетки, обнаруживаемые при гематологических злокачественных опухолях, обычно представляют собой CD34⁺, тогда как при солидных опухолях CD44⁺, CD133⁺ и CD90⁺ идентифицированы в качестве маркеров раковых стволовых клеток. В следующей таблице приведены примеры известных фенотипов поверхности раковых стволовых клеток. Предполагается, что на каждую из данных форм раковой стволовой клетки можно направленно воздействовать, применяя соединение настоящего изобретения согласно настоящему изобретению, и что способы или применения, применяя соединение настоящего изобретения, можно применять в предотвращении или лечении рака, связанного с раковыми стволовыми клетками, экспрессирующими любой из данного набора маркеров.

Тип опухоли	Опубликованные клеточные поверхностные маркеры для раковых стволовых клеток
<i>Солидные опухоли</i>	
Молочная железа	CD44 ⁺ /CD24 ^{-/low} /Lineage ⁻ /ESA ⁺
ЦНС	CD133 ⁺
Толстая кишка	CD133 ⁺
Толстая кишка	ESA ^{high} /CD44 ⁺ /Lineage ⁻ / (CD166 ⁺)
Юинга	CD133 ⁺
голова и шея	CD44 ⁺ /Lineage ⁻
Меланома	ABC5 ⁺
Печень	CD90 ⁺ /CD45 ⁻ / (CD44 ⁺)
Холангиокарцинома	CD44 ⁺ /GLI1 ⁺ (связанный с глиомой онкогенный гомолог-1)
Яичники	CD44 ⁺ /CD117 ⁺
Поджелудочная железа	CD44 ⁺ /CD24 ⁺ /ESA ⁺
Поджелудочная железа	CD133 ⁺
Немелкоклеточный рак легкого	CD44 ⁺ /Ber-EP4 ⁺
Рак мочевого пузыря	CD44 ⁺ /ALDH1A1 ⁺

Гематологические опухоли		
Острый миелоцитарный лейкоз		Lin ⁻ /CD34 ⁺ /CD38 ⁻ /CD123 ⁺
В-Острый лейкоз	лимфобластный	CD34 ⁺ /CD10 ⁻ или CD34 ⁺ /CD19 ⁻
В-Острый лейкоз	лимфобластный	CD34 ⁺ /CD38 ⁻ /CD19 ⁺
Множественная миелома		CD34 ⁻ /CD138 ⁻
Т-Острый лейкоз	лимфобластный	CD34 ⁺ /CD4 ⁻ или CD34 ⁺ /CD7 ⁻

Данные, представленные в примерах, демонстрируют, что соединение настоящего изобретения способно направленно воздействовать на раковые стволовые клетки линий лейкемических стволовых клеток, особенно раковые стволовые клетки, присутствующие в клеточной линии KG1a острого миелоцитарного лейкоза. Данная клеточная линия обнаруживает малый, подобный стволовым клеткам компартимент с отличным иммунофенотипом (Lin⁻/CD34⁺/CD38⁻/CD123⁺), на который направленно воздействуют соединением настоящего изобретения. Соответственно способы терапевтических или медицинских применений соединения настоящего изобретения согласно настоящему изобретению можно применять для предотвращения или лечения лейкоза или других видов рака, связанных с раковыми стволовыми клетками, экспрессирующими данные характерные маркеры.

Настоящее изобретение также относится к способам и медицинским применениям, в которых пациентов выбирают для предотвращения или лечения рака, применяя соединение настоящего изобретения, на основе идентификации присутствия раковых стволовых клеток в биологическом образце, представляющем рак или предраковое состояние у пациента. Маркеры, приведенные выше, дают подходящие примеры, которые можно применять для идентификации наличия раковых стволовых клеток согласно данным вариантам осуществления настоящего изобретения. Подходящие способы, которыми можно исследовать экспрессию данных маркеров в биологическом образце, рассматривают дополнительно в другом месте в настоящем описании.

Направленное воздействие на раковые стволовые клетки

Настоящее изобретение относится к первому признаку, что соединения настоящего изобретения можно применять для направленного воздействия на раковые стволовые клетки. Способность соединений настоящего изобретения направленно воздействовать на раковые стволовые клетки проиллюстрирована в примерах, описанных в настоящем изобретении.

Из примеров можно видеть, что, когда соединение настоящего изобретения обеспечивают для популяций раковых клеток, содержащих раковые стволовые клетки, оно направленно воздействует на присутствующие раковые стволовые клетки, приводя к снижению суммарного количества раковых клеток и доли суммарных раковых клеток, обладающих фенотипическими маркерами раковых стволовых клеток.

Тогда как исходное пролекарственное соединение кладрибин способно направленно воздействовать на раковые стволовые клетки при определенных более высоких концентрациях, соединения настоящего изобретения демонстрируют способность достигать данного направленного воздействия в более широком диапазоне концентраций. В частности, *in vitro* исследования, результаты которых приводятся в настоящей заявке, демонстрируют, что соединения настоящего изобретения способны направленно воздействовать на раковые стволовые клетки при низких концентрациях более эффективно, чем кладрибин. При определенных концентрациях улучшение направленного воздействия на раковые стволовые клетки является таким, что доля раковых стволовых клеток, оставшихся в популяции клеток, обработанных соединением настоящего изобретения, является значительно меньшей, чем для популяции клеток, обработанных кладрибином. Ясно, что способность достигать эффективного направленного воздействия на раковые стволовые клетки при низких концентрациях цитотоксических агентов будет обычно желательна, поскольку это снижает вероятность нежелательных побочных эффектов.

Предполагается, что соединения настоящего изобретения обладают повышенной проницаемостью через клеточную мембрану (по сравнению с кладрибином) и что это способствует повышенной противоопухолевой активности соединений настоящего изобретения по сравнению с исходным нуклеозидом, из которых их получают.

Не желая быть связанными любой гипотезой, изобретатели считают, что снижение количества раковых стволовых клеток возникает как результат направленного уничтожения раковых стволовых клеток в популяции раковых клеток. Иными словами, соединения настоящего изобретения, по-видимому, предпочтительно уничтожают раковые стволовые клетки по сравнению с уничтожением нестволовых раковых клеток, посредством этого вызывая смерть раковых стволовых клеток, и снижают долю раковых

стволовых клеток в суммарной популяции раковых клеток.

Тогда как изобретатели считают, что соединения настоящего изобретения предпочтительно уничтожают раковые стволовые клетки по сравнению с нестволовыми раковыми клетками, другие механизмы могут также способствовать снижению популяции раковых стволовых клеток, вызванному направленным воздействием соединения настоящего изобретения на данные клетки.

Просто в качестве примера, лечение соединением настоящего изобретения может вызывать усиление дифференциации раковых стволовых клеток, посредством этого снижая количество раковых стволовых клеток и также долю суммарных раковых клеток, представленных раковыми стволовыми клетками. Альтернативно соединение настоящего изобретения может вызывать потерю раковыми стволовыми клетками их фенотипа стволовых клеток, например потерю их способности самовоспроизводиться, посредством этого снижая количество раковых стволовых клеток.

Ссылки на направленное воздействие на раковые стволовые клетки в настоящем описании следует интерпретировать соответственно. Для целей настоящего описания "направленное воздействие на" раковые стволовые клетки можно применять как включающий любой механизм, которым соединение настоящего изобретения снижает долю раковых стволовых клеток, присутствующих в популяции клеток, или *in vitro* или *in vivo*. В частности, направленное воздействие на раковые стволовые клетки можно применять как включающее предпочтительное уничтожение раковых стволовых клеток по сравнению с другими типами клеток, в частности по сравнению с нестволовыми раковыми клетками.

Предотвращение или лечение рака

Настоящее изобретение относится к медицинским применениям и способам лечения, в которых соединение настоящего изобретения применяют для предотвращения или лечения рака. В контексте настоящего изобретения "предотвращение" рака следует считать относящимся к профилактическим применениям соединения настоящего изобретения, применяемого до развития рака, и с целью предотвращения развития рака. С другой стороны, "лечение" рака применяют как относящееся к применению соединения настоящего изобретения после возникновения рака с целью уменьшения интенсивности рака замедлением или остановкой пролиферации раковых клеток и роста опухоли. Преимущественно лечение рака может вызывать частичное или полное снижение количества раковых клеток и размера опухоли. Эффективное лечение рака может вызывать то, что заболевание или "стабилизируется" или "поддается лечению" согласно правилам RECIST (критерии оценки ответа солидных опухолей).

Как описано более подробно ниже, предотвращение рака согласно настоящему изобретению может быть особенно полезно для пациентов, которые имеют предраковое состояние, которое повышает вероятность развития у них рака.

Предотвращение рака

Предотвращение рака согласно настоящему изобретению можно осуществлять лечением предракового состояния, применяя соединение настоящего изобретения согласно различным аспектам или вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем изобретении.

В частности, предотвращение рака в контексте настоящего изобретения можно осуществлять способами или медицинскими применениями настоящего изобретения, в которых соединение настоящего изобретения обеспечивают пациенту с предраковым состоянием. Способы терапевтических или медицинских применений согласно данному варианту осуществления могут предотвращать развитие предракового состояния, подвергаемого лечению до рака, посредством этого обеспечивая эффективное предотвращение рака.

Ссылки на предотвращение рака в контексте настоящего изобретения могут также включать другие профилактические применения соединения настоящего изобретения. Например, способность соединения настоящего изобретения направленно воздействовать на раковые стволовые клетки и посредством этого предотвращать развитие рака, и/или предотвращать прогрессирование рака, и/или предотвращать рецидив рака, и/или предотвращать распространение рака.

Предраковые состояния

Раку часто предшествует развитие предракового состояния, которое само не является раковым, но связано с повышенным риском возникновения рака. Накопление генетических или эпигенетических изменений может вызывать развитие ранее нормальных клеток до фенотипа раковых стволовых клеток. Соответственно раковые стволовые клетки могут также присутствовать при данных предраковых состояниях, а также при раковых состояниях.

Предполагается, что присутствие раковых стволовых клеток при предраковых состояниях способствует развитию данных состояний до рака. Способы и медицинские применения настоящего изобретения можно применять для направленного воздействия на раковые стволовые клетки, присутствующие при предраковых состояниях, и посредством этого лечить данные состояния. Ясно, что новое и неожиданное обнаружение того, что соединения настоящего изобретения направленно воздействуют на раковые стволовые клетки, обозначает то, что лечение предраковых состояний данными соединениями можно применять для предотвращения развития данных состояний, которые подвергают лечению, до рака. Это представляет собой способ, в котором соединение настоящего изобретения можно применять медицински в предотвращении рака, как рассматривается в другом месте в настоящем описании.

Примеры предраковых состояний, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются) состояния, выбранные из группы, состоящей из атрофического гастрита, врожденного дискератоза, сидеропенической дисфагии, красного плоского лишая, подслизистого фиброза полости рта, солнечного эластоза, дисплазии шейки матки, лейкоплакии, эритроплакии, моноклональной гаммопатии неясной значимости (MGUS), моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (MBL), миелодиспластических синдромов, а также предраковых состояний желудка, таких как атрофический гастрит, язва желудка, злокачественная анемия, культы желудка, полипы желудка и болезнь Менетрие. Среди перечисленных предраковых состояний желудка атрофический гастрит, злокачественная анемия, культы желудка и определенные типы полипа желудка могут особенно повышать риск развития до рака.

Предраковые состояния часто принимают форму лизий, содержащих диспластические или гиперпластические клетки. Соответственно наличие дисплазии или гиперплазии в качестве альтернативы или дополнения к наличию клеток с экспрессируемыми маркерами или характеристиками фенотипа раковых стволовых клеток можно применять в обнаружении предраковых состояний.

Тяжесть дисплазии может изменяться между различными предраковыми состояниями или с развитием одного предракового состояния с течением времени. Обычно чем более запущена дисплазия, связанная с предраковым состоянием, тем более вероятно, что предраковое состояние разовьется до рака. Дисплазию обычно классифицируют как мягкую, умеренную или тяжелую. Тяжелая дисплазия обычно развивается до рака, если ее оставлять без лечения. Соответственно способы терапевтических или медицинских применений, применяя соединение настоящего изобретения, можно, следовательно, применять для лечения пациента с предраковым состоянием, связанным с тяжелой дисплазией.

В подходящем варианте осуществления настоящего изобретения соединение настоящего изобретения применяют для лечения пациента с тяжелой цервикальной дисплазией. Тяжелую цервикальную дисплазию можно диагностировать с помощью мазка из шейки матки. В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение настоящего изобретения применяют для лечения тяжелой дисплазии пищевода ("синдрома Баррета"). Тяжелую дисплазию пищевода можно диагностировать после биопсии ткани.

Недавно сообщалось, что преопухольевые состояния можно также идентифицировать обнаружением соматических мутаций в клетках у индивидов, которые не знают, что у них рак. В частности, сообщалось, что связанный с возрастом клонный гематопоез представляет собой обычное предраковое состояние, которое связано с повышенной общей летальностью и повышенным риском кардиометаболического заболевания. Большинство мутаций, обнаруживаемых в клетках крови, возникают в трех генах: DNMT3A, TET2 и ASXL1. Соответственно пациенты, которые будут получать пользу от применения направленного воздействия на раковые стволовые клетки соединения настоящего изобретения и посредством этого лечить предраковое состояние, можно обнаружить анализом образца, содержащего клетки крови, на присутствие генетических мутаций, характеризующих предраковое состояние, по меньшей мере одной из DNMT3A и/или TET2 и/или ASXL1.

Предраковые состояния, для которых может быть полезно лечение соединением настоящего изобретения согласно настоящему изобретению для направленного воздействия на раковые стволовые клетки, можно также обнаружить определением наличия раковых стволовых клеток со ссылкой на любой из способов, основанных на экспрессии маркеров, характеристичных для раковых стволовых клеток, или фенотипах раковых стволовых клеток, обсуждаемых в другом месте в настоящем описании.

Лечение рака

Специалисту в данной области техники ясно, что существует много способов, которыми можно оценить "лечение" рака. Просто в качестве примера, любое ослабление или предотвращение развития рака, прогрессирования рака, рецидива рака или распространения рака можно считать указывающим на эффективное лечение рака.

В определенных вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно применять для снижения доли раковых стволовых клеток в популяции раковых клеток; и/или для ингибирования роста опухоли; и/или для снижения онкогенного потенциала; и/или для предотвращения или лечения первичного рака; и/или для предотвращения или лечения рецидива рака; и/или для предотвращения или лечения метастатического или вторичного рака; и/или для лечения, предотвращения или ингибирования метастаза или рецидива; и/или для лечения или предотвращения рефракторной формы рака.

Способность лечить рак применения соединения настоящего изобретения, приводящая в результате к снижению размера опухоли и также к поддержанию снижения размера опухоли в течение/после периода, в котором осуществляют лечение, представляет собой особенно значимое указание на эффективное лечение рака. Как показано в примерах, лечение или медицинские применения настоящего изобретения неожиданно оказались эффективными в данном аспекте, даже в моделях, применяя клетки, репрезентирующие рецидив или рефракторную форму рака, которые ранее были устойчивыми к лечению другими терапиями.

Данные, представленные в примерах, иллюстрируют, что лечение соединением настоящего изобретения снижает долю раковых стволовых клеток в популяции раковых клеток. Характерные биологиче-

ские активности или клеточные поверхностные маркеры, с помощью которых можно обнаружить раковые стволовые клетки, описаны в другом месте в настоящем описании. В подходящем варианте осуществления лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению доли раковых стволовых клеток, присутствующих при раке у пациента, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30% или по меньшей мере на 40%. В подходящих вариантах осуществления лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению доли раковых стволовых клеток, присутствующих при раке у пациента, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80%. Лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению доли раковых стволовых клеток, присутствующих при раке у пациента, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. Действительно, лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению доли раковых стволовых клеток, присутствующих при раке у пациента, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или даже 100% (так что раковых стволовых клеток, по существу, не остается).

Асимметрическое деление раковых стволовых клеток способствует росту опухолей. Лечение рака соединением настоящего изобретения согласно настоящему изобретению может приводить к ингибированию роста опухоли по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30% или по меньшей мере на 40%. Соответственно лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к ингибированию роста опухоли по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80%. Лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к ингибированию роста опухоли по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% таким образом лечимого пациента. Действительно, лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к ингибированию роста опухоли по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или даже на 100% подвергаемого лечению рака.

Рост опухоли можно оценить любым подходящим способом, в котором изменение размера опухоли оценивают с течением времени. Соответственно размер опухоли перед лечением рака можно сравнить с размером той же опухоли в процессе или после лечения рака. Ряд способов, которыми можно оценить размер опухоли, является известным. Например, размер опухоли можно оценить визуализацией опухоли *in situ* в пациенте. Подходящие способы, такие как способы визуализации, могут позволить определить объем опухоли и оценить изменения объема опухоли.

Как показано в результатах, приведенных в примерах настоящего описания, способы терапевтических и медицинских применений соединения настоящего изобретения способны не только останавливать рост опухоли, но действительно способны приводить к снижению объема опухоли у пациентов с раком, включая пациентов с рецидивом или рефракторными формами рака. Соответственно лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению объема опухоли по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30% или по меньшей мере на 40%. В подходящих вариантах осуществления лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению объема опухоли по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80%. Лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению объема опухоли по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. Действительно, лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению объема опухоли по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или даже 100%.

Снижение объема опухоли типа, описанного выше, можно рассчитать со ссылкой на подходящий контроль. Например, в исследованиях, осуществляемых *in vitro* или *in vivo* в подходящих моделях животных, снижение объема опухоли можно определить прямым сравнением между объемом опухоли, обработанной соединением настоящего изобретения, и объемом контрольной опухоли (которая может быть необработанной или которая подвергалась лечению, отличному от лечения соединением настоящего изобретения). Ясно, что данные модели, требующие отсутствия лечения опухоли, могут быть этически неприемлемыми в контексте клинических испытаний или терапевтического лечения пациентов, и в данном случае снижение объема опухоли можно оценить сравнением объема опухоли, подвергаемой лечению, с той же опухолью до лечения или с прогнозируемым объемом, который опухоль могла бы достигнуть без осуществления лечения.

Способы терапевтических и медицинских применений соединения настоящего изобретения могут приводить к снижению биомаркеров, показательных для рака. Снижение данных маркеров обеспечивает дополнительную оценку, с помощью которой можно демонстрировать эффективное лечение рака. Подходящие примеры данных биомаркеров можно выбрать на основе типа рака, который будут лечить в случае гинекологических раков, CA125 представляет собой подходящий пример биомаркера, тогда как в случае рака поджелудочной железы или рака печени CA19.9 представляет собой подходящий пример биомаркера, и в случае колоректального рака СЕА может представлять собой подходящий биомаркер.

Соответственно лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к

снижению раковых биомаркеров по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30% или по меньшей мере на 40%. В подходящих вариантах осуществления лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению раковых биомаркеров по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80%. Лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению раковых биомаркеров по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. Действительно, лечение рака согласно настоящему изобретению может приводить в результате к снижению раковых биомаркеров по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере 99% или даже 100%.

Полезные эффекты, такие как снижение доли присутствующих раковых стволовых клеток, замедление роста опухоли или снижение объема опухоли или раковых биомаркеров, наблюдаемое при лечении рака согласно настоящему изобретению, можно поддерживать в течение по меньшей мере одного месяца. Соответственно данные полезные эффекты можно поддерживать в течение по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по меньшей мере шести месяцев. Действительно, данные полезные эффекты можно поддерживать в течение по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Соответственно полезные эффекты можно поддерживать в течение по меньшей мере трех лет, по меньшей мере четырех лет, по меньшей мере пяти лет, по меньшей мере шести лет, по меньшей мере семи лет, по меньшей мере восьми лет, по меньшей мере девяти лет, или десяти лет, или более.

В подходящем варианте осуществления настоящего изобретения соединение настоящего изобретения применяют в способе предотвращения или лечения рака или предракового состояния направленным воздействием на раковые стволовые клетки. В подходящем варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения настоящего изобретения в способе предотвращения или лечения рака или предракового состояния, где способ снижает онкогенный потенциал одной или более раковых стволовых клеток. Соответственно данные способы могут предотвращать развитие рака или ингибировать рост опухоли.

Когда соединение настоящего изобретения применяют в способах или медицинских применениях настоящего изобретения для предотвращения или лечения развития рака, данное предотвращение или лечение может вызывать замедление, задержку или полную остановку прогрессирования рака.

Прогрессирование рака обычно определяют приписыванием раку стадии. Определение стадии обычно осуществляют приписыванием раку числа I-IV, причем I представляет собой изолированный рак, и IV представляет собой рак, который распространился до предела того, что измеряет оценка. Специфика определения стадии изменяется между типами рака, но стадия обычно учитывает размер опухоли, вторглась ли она в соседние органы, в какое количество регионарных (близлежащих) лимфатических узлов она распространилась (если вообще распространилась), и обнаруживается ли она в более удаленных местах (метастазированная).

Обычно стадия I локализуется в одной части тела, и ее можно лечить хирургическим удалением (для солидных опухолей, которые являются достаточно маленькими). Стадия II является местнораспространенной и подвергается лечению химиотерапией, радиотерапией, хирургической операцией или их комбинацией. Стадия III также является местнораспространенной, и обозначение стадии II или стадии III зависит от конкретного типа рака, хотя стадию III обычно принимают как "поздняя" местнораспространенная. Рак IV стадии часто метастазирует во второй орган. Лечение рака, применяя соединение настоящего изобретения в способах или медицинских применениях настоящего изобретения, можно применять для лечения стадии рака I, II, III или IV направленным воздействием на раковые стволовые клетки. Лечение соединением настоящего изобретения можно применять для предотвращения прогрессирования рака от первой стадии далее. В одном варианте осуществления, лечение соединением настоящего изобретения применяют для предотвращения прогрессирования от стадии I до стадии II. В другом варианте осуществления, лечение соединением настоящего изобретения применяют для предотвращения прогрессирования от стадии II до стадии III. В еще другом варианте осуществления лечение соединением настоящего изобретения применяют для предотвращения прогрессирования от стадии III до стадии IV.

Предотвращение или ингибирование прогрессирования рака обычно является важным для предотвращения распространения рака, например прогрессирования от стадии I до стадии II, где рак распространяется локально, или прогрессирования от стадии III до стадии IV, где рак метастазирует в другие органы. Раковые стволовые клетки являются опухолеобразующими, и поэтому считается, что они играют важную роль в распространении рака, и местно, и метастатически. Способы терапевтических или медицинских применений настоящего изобретения, применяя соединение настоящего изобретения, можно, следовательно, применять для предотвращения распространения рака направленным воздействием на опухолеобразующие раковые стволовые клетки и, таким образом, снижением их количества.

Рак

Определенные соединения настоящего изобретения демонстрируют повышенную противораковую активность по сравнению с кладрибином, из которого их получают. Данное увеличение противораковой активности, по-видимому, обеспечивается как результат повышенной активности относительно и рако-

вых стволовых клеток и нестволовых раковых клеток.

Раковые стволовые клетки играют роль в биологической активности широкого диапазона типов рака. Соответственно есть большой диапазон типов рака, которые можно предотвращать или лечить согласно настоящему изобретению.

Как обсуждается в другом месте в настоящем описании, известно, что раковые стволовые клетки представлены во многих типах опухолей, включая опухоли жидких тканей (включая гематологические опухоли, такие как лейкозы и лимфомы) и солидные опухоли (такие как опухоли молочной железы, легкого, толстой кишки, простаты, яичников, кожи, мочевого пузыря, желчных протоков и поджелудочной железы). Следовательно, считают, что способы терапевтических и медицинских применений соединения настоящего изобретения направлены воздействовать на раковые стволовые клетки будут пригодными в предотвращении или лечении данных типов рака.

Соответственно соединение настоящего изобретения можно применять в предотвращении или лечении рака, выбранного из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, множественной миеломы, рака легкого, рака печени, рака молочной железы, рака головы и шеи, нейробластомы, рака щитовидной железы, рака кожи (включая меланому), плоскоклеточной карциномы полости рта, рака мочевого пузыря, опухоли клеток Лейдига, рака желчных протоков, такого как холангиокарцинома или рак желчных протоков, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака и гинекологических раков, включая рак яичника, рак эндометрия, рак фаллопиевой трубы, рак матки и рак шейки матки, включая рак эпителия шейки матки. В подходящих вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз и может быть выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза (также известного как острый миелоцитарный лейкоз или острый нелимфоцитарный лейкоз), острого промиелоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, хронического миелобластного лейкоза (также известного как хронический миелоидный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз или хронический гранулоцитный лейкоз), хронического лимфоцитарного лейкоза, монобластного лейкоза и волосатоклеточного лейкоза. В следующих предпочтительных вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В подходящем варианте осуществления рак представляет собой лимфому, которую можно выбрать из группы, состоящей из лимфомы Ходжкина; неходжкинской лимфомы; лимфомы Беркитта; и мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы.

Соответственно направленное воздействие на раковые стволовые клетки при данных типах рака может обеспечивать эффективное лечение рака предотвращением или лечением развития рака, предотвращением или лечением прогрессирования рака, предотвращением или лечением рецидива рака или предотвращением или лечением распространения рака.

В подходящем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения для применения в направленном воздействии на раковые стволовые клетки в предотвращении или лечении метастатического рака.

В подходящем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения для применения в направленном воздействии на раковые стволовые клетки в лечении рецидива или рефракторной формы рака.

В подходящем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения для применения в направленном воздействии на раковые стволовые клетки в лечении первичного рака. Соответственно первичный рак, подвергаемый лечению, может представлять собой второй первичный рак.

Настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения для применения в направленном воздействии на раковые стволовые клетки в лечении вторичного рака. В подходящем варианте осуществления вторичный рак представляет собой метастатический рак.

В подходящем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения для применения в направленном воздействии на раковые стволовые клетки, где направленное воздействие на раковые стволовые клетки предотвращает или ингибирует: (i) рецидив рака; (ii) возникновение второго первичного рака; или (iii) метастазы рака.

Способы терапевтических или медицинских применений, в которых соединение настоящего изобретения применяют на основе его способности направлено воздействовать на раковые стволовые клетки, можно применять в лечении рецидива или рефракторной формы рака. Соображения, касающиеся рецидива или рефракторной формы рака в данных вариантах осуществления, являются, за исключением случаев, когда контекст требует обратного, такими же, как для лечения рецидива или рефракторной формы рака в связи с другими аспектами настоящего изобретения.

Рецидив или рефракторная форма рака

Как отмечалось выше, определенные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения относятся, в частности, к применению соединения настоящего изобретения в лечении рецидива или рефракторных форм рака.

Для целей настоящего изобретения рефракторные формы рака можно принимать за рак, который демонстрирует устойчивость к лечению противораковыми терапиями, отличными от терапий, применяющих соединение настоящего изобретения. Например, соединение настоящего изобретения можно

применять в лечении рефракторных форм рака, которые являются устойчивыми к лечению радиотерапией. Альтернативно или дополнительно соединение настоящего изобретения можно применять в лечении рефракторных форм рака, которые являются устойчивыми к биологическим агентам, применяемым в лечении рака. В подходящем варианте осуществления соединение настоящего изобретения можно применять в лечении рефракторных форм рака, которые являются устойчивыми к лечению химиотерапевтическим агентом, отличным от соединения настоящего изобретения.

В частности, рефракторные формы рака, для которых можно извлечь пользу из способов лечения и медицинских применений настоящего изобретения, применяя соединение настоящего изобретения, включают типа рака, которые устойчивы к кладрибину.

Повторный рак (или рецидивирующий рак) представляет собой рак, который снова возник после периода ремиссии, в течение которого рак нельзя было обнаружить. Рецидив рака может возникать в месте первоначального рака (локальный рецидив рака), в месте, близком к месту первоначального рака (регионарный рецидив рака), или в месте, удаленном от места первоначального рака (удаленный рецидив рака). Считают, что раковые стволовые клетки играют роль в рецидиве рака, обеспечивая источник, из которого генерируются клетки повторного рака. Соответственно, способы терапевтических и медицинских применений соединения настоящего изобретения согласно настоящему изобретению, которые обеспечивают направленное воздействие на раковые стволовые клетки, могут быть очень полезными в контексте повторного рака. Способность соединения настоящего изобретения направлено воздействовать на раковые стволовые клетки можно применять для удаления популяций данных клеток, которые способны приводить к рецидиву, таким образом, предотвращая случаи возникновения повторного рака. Активность против раковых стволовых клеток соединения настоящего изобретения можно также применять для направленного воздействия на раковые стволовые клетки при раке, который рецидивирует, а также потенциального проявления цитотоксических эффектов на нестволовые раковые клетки, посредством этого обеспечивая лечение повторного рака.

Ввиду приведенного выше ясно, что соединение настоящего изобретения можно применять в способах или применениях настоящего изобретения для предотвращения или лечения повторного рака. Соединение настоящего изобретения можно применять в способах или применениях настоящего изобретения для предотвращения или лечения локального, регионарного или удаленного повторного рака.

Соединение настоящего изобретения можно применять в способах или применениях настоящего изобретения для предотвращения рецидива рака обеспечением по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, или, по меньшей мере 30 месяцев ремиссии. Действительно, соединение настоящего изобретения можно применять для предотвращения рецидива рака обеспечением по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет или по меньшей мере 10 лет ремиссии.

Соединение настоящего изобретения можно применять в способах или применениях настоящего изобретения для лечения повторного рака, который рецидивировал после по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев или по меньшей мере 30 месяцев ремиссии. Действительно, соединение настоящего изобретения можно применять для лечения повторного рака, который рецидивировал после по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет или по меньшей мере 10 лет ремиссии.

Способность соединений настоящего изобретения направленно воздействовать на раковые стволовые клетки придает способность данным соединениям предотвращать или лечить рак согласно медицинским применениям или способам лечения настоящего изобретения. Однако следует отметить, что соединения настоящего изобретения также проявляют прямой цитотоксический эффект на нестволовые раковые клетки, который образуют объем опухолей. Тогда как активность раковых стволовых клеток может лежать в основе большей части устойчивости, которая делает рецидив или рефракторные формы рака столь сложно поддающимся лечению, нестволовые раковые клетки также представляют собой основной составляющий компонент данного рецидива или рефракторных форм рака.

Определенные соединения настоящего изобретения проявляют большие цитостатические эффекты на нестволовые раковые клетки, чем это делает кладрибин, химиотерапевтическая молекула, из которой получают соединения настоящего изобретения.

Соответственно механизм, которым соединение настоящего изобретения действует при лечении рецидива или рефракторной формы рака, может не ограничиваться только данной активностью относительно раковых стволовых клеток данного соединения, но также может применять действие соединения настоящего изобретения на нестволовые раковые клетки. В данных применениях лечение соединением настоящего изобретения будет снижать суммарное количество и раковых стволовых клеток и нестволовых раковых клеток, но будет предпочтительно снижать долю раковых стволовых клеток, которые остаются после лечения.

Терапевтически эффективные дозы соединения настоящего изобретения

Терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения может представлять

собой количество, достаточное для того, чтобы вызвать гибель раковых клеток. Терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения может представлять собой количество, достаточное для того, чтобы вызвать гибель раковых стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления, особенно вариантах осуществления, относящихся к лечению рецидива или рефракторной формы рака, терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения может представлять собой количество, достаточное для того, чтобы вызвать гибель раковых стволовых клеток и также для того, чтобы вызвать гибель нестволовых раковых клеток.

Есть различные отличные способы, в которых количество терапевтически эффективного соединения, такого как соединение настоящего изобретения, которое будут вводить пациенту, можно рассчитать и пересчитать. Один данный способ, который считают особенно подходящим для доз агентов для предотвращения или лечения рака, включает количество агента, которое будут вводить, на единицу площади поверхности тела пациента. Данные дозы обычно выражают в пересчете на количество агента (которое можно определить по массе) на квадратный метр (m^2) площади поверхности.

Во всем описании и формуле настоящего изобретения слова "включает" и "содержит" и их варианты обозначают "включая, но не ограничиваясь", и они не предполагаются (и действительно не являются) исключаящими другие фрагменты, добавки, компоненты, целые или стадии. Во всем описании и формуле настоящего изобретения единичные формы включают множественные, если контекст не требует иначе. В частности, когда применяют неопределенный артикль, описание следует интерпретировать как предполагающее множественную форму, а также единичную форму, если контекст не требует иначе.

Признаки, целые, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером настоящего изобретения, следует интерпретировать как применимые к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанным в настоящем изобретении, если они не несовместимы. Все из признаков, описанных в настоящем изобретении (включая любую прилагаемую формулу изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любого из способов или процессов, описанных таким образом, можно комбинировать в любой комбинации, за исключением комбинаций, когда, по меньшей мере, некоторые из данных признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничивается деталями любого из приведенных выше вариантов осуществления. Настоящее изобретение распространяется на любой новый признак или любую новую комбинацию признаков, описанных в настоящем изобретении (включая любую прилагаемую формулу изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, описанного таким образом.

Внимание читателя направлено на все статьи и документы, которые поданы одновременно или до данного описания, касающегося настоящей заявки, и которые находятся в открытом доступе с данным описанием, и содержание всех данных статей и документов включено в настоящее изобретение с помощью ссылки.

Примеры

Пример 1. Способы получения.

Во всем описании следующие сокращения имеют указанные значения:

DCM - дихлорметан;

DMF-N,N - диметилформамид;

TBDMS - трет-бутилдиметилсил;

TFA - трифторуксусная кислота;

THF - тетрагидрофуран;

MeOH - метанол;

br s - уширенный синглет;

tBuMgCl - трет-бутилмагнийхлорид.

5'-О-трет-Бутилдиметилсилилкладрибин А.

Кладрибин (0,25 г, 0,88 ммоль) растворяли в безводном DMF (10 мл), добавляли TBDMSCl (0,15 г, 1,03 ммоль) и имидазол (0,26 г, 3,82 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов перед добавлением воды. Осадок отфильтровывали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая 3', 5'-бис-О-трет-бутилдиметилсилилкладрибин (0,12 г, 27%) и требуемый продукт (0,12 г, 34%).

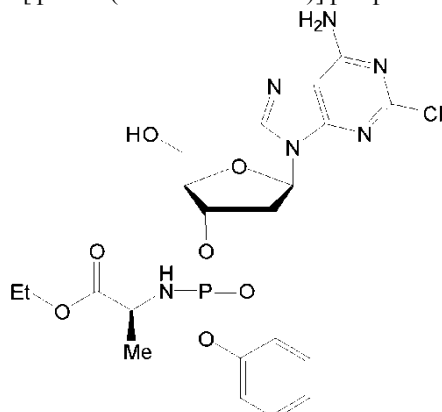
1H ЯМР (500 МГц, DMSO): δ 8,28 (1H, с, Н-8), 7,78 (2H, уш с, NH₂), 6,26 (1H, т, J=6,6 Гц, Н-1'), 5,39 (1H, уш с, 3'-ОН), 4,40 (1H, м, Н-3'), 3,87 (1H, м, Н-4'), 3,84-3,68 (2H, м, 2 x Н-5'), 2,69, 2,33 (2H, 2 x м, 2 x Н-2') 0,85 (9H, с, C(CH₃)₃), 0,02 (6H, с, Si(CH₃)₂).

Стандартный способ А.

Защищенный нуклеозид А (78 мг, 0,20 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране в атмосфере аргона и добавляли по каплям 1M tBuMgCl в THF (0,4 мл, 0,4 ммоль), с последующим медленным добавлением требуемого фосфорхлоридата (0,4 ммоль) в безводном THF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 3% MeOH в DCM в качестве элюента. Полученное соединение растворяли в H₂O/THF (1:1) и добавляли по каплям TFA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

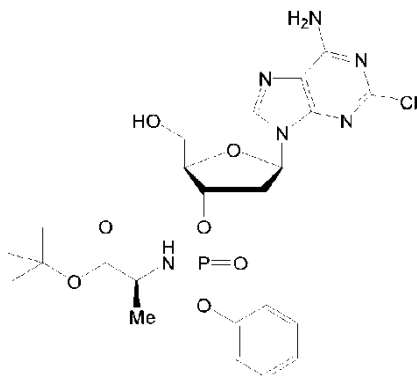
30 мин и добавляли для нейтрализации раствора NaHCO_3 . Растворители упаривали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и препаративной тонкослойной хроматографией (ТСХ) (10% MeOH в DCM).

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (этоксиг-L-аланил)]фосфат 1.



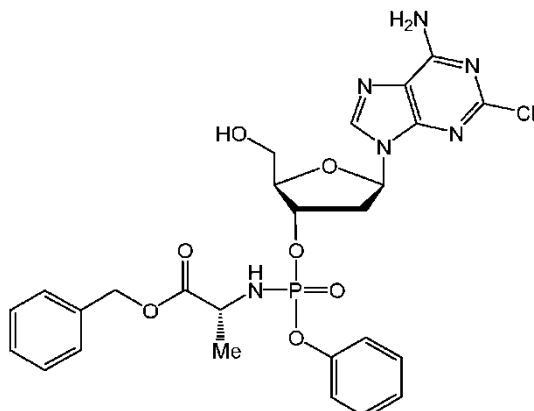
Получали согласно стандартному способу А, применяя 5'-защищенный кладрибин А (0,1 г, 0,17 ммоль) в безводном THF, $t\text{BuMgCl}$ (1М раствор THF, 0,34 мл, 0,34 ммоль), фенил(этоксиг-L-аланил)фосфорхлоридат (0,10 г, 0,34 ммоль). После деблокирования TFA, неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (4% MeOH в DCM), с последующей препаративной ТСХ (4% MeOH в DCM), получая чистый продукт в виде белого твердого остатка (19,0 мг, 21%). ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 3,28, 2,76. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,32, 8,28 (1H, 2 x с, H-8), 7,41-7,22 (5H, м, H-Ar), 6,43, 6,33 (1H, 2 x т, $J=7,0$ Гц, H-1'), 5,3, 5,29 (1H, 2 x уш с, H-3'), 4,32, 4,31 (1H, 2 x уш с, H-4'), 4,22-4,15 (2H, м, CH_2CH_3), 4,05-4,00 (1H, м, NHCHCH_3), 3,86-3,80 (2H, м, 2 x H-5'), 3,01-2,90 (1H, м, H-2'_a), 2,81-2,78 (0,5H, м, H-2'_b один диастереоизомер), 2,68-2,64 (0,5H, м, H-2'_b один диастереоизомер), 1,42-1,36 (3H, 2 x д, $J=7,0$ Гц, NHCHCH_3), 1,30-1,24 (3H, м, CH_2CH_3). MS (ES+) m/z : 563,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100%); точная масса: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{NaP}$ требуемая m/z 563,1187, найдено m/z 563,1183. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 100/0 до 0/100 в течение 20 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=12,31$, 12,41 мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (трет-бутоксиг-L-аланил)]фосфат 2.



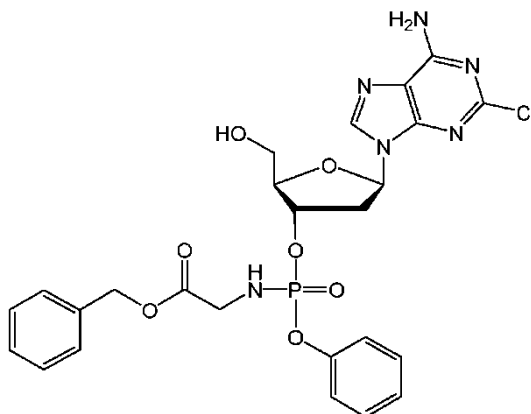
Получали согласно стандартному способу А, применяя 5'-защищенный кладрибин А (0,10 г, 0,17 ммоль) в сухом THF, $t\text{BuMgCl}$ (1М раствор THF, 0,34 мл, 0,34 ммоль), фенил(трет-бутоксиг-L-аланил)фосфорхлоридат (0,11 г, 0,34 ммоль). После деблокирования TFA неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (4% MeOH в DCM), получая чистый продукт в виде белого твердого остатка (43,8 мг, 45%). ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 3,30, 2,91; ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,31, 8,27 (1H, 2 x с, H-8), 7,42-7,21 (5H, м, H-Ar), 6,43, 6,34 (1H, 2 x т, $J=7,0$ Гц, H-1'), 5,36, 5,30 (1H, 2 x уш с, H-3'), 4,35, 4,30 (1H, 2 x уш с, H-4'), 3,91-3,80 (3H, м, NHCHCH_3 , 2 x H-5'), 3,02-2,90 (1H, м, H-2'_a), 2,81-2,77 (0,5H, м, H-2'_b один диастереоизомер), 2,68-2,65 (0,5H, м, H-2'_b один диастереоизомер), 1,49, 1,46 (9H, 2 x с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,38, 1,34 (3H, 2 x д, $J=7,0$ Гц, NHCHCH_3). MS (ES+) m/z : 591,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100%); точная масса: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{aP}$ требуемое m/z 591,1500, m/z найдено 591,1509. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 100/0 до 0/100 в течение 20 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=15,24$, 15,36 мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'- [фенил (бензокси-D-аланил)] фосфат 3.



Получали согласно стандартному способу А, применяя 5'-защищенный кладрибин А (0,11 г, 0,19 ммоль) в безводном THF, tBuMgCl (1М раствор THF, 0,37 мл, 0,37 ммоль), фенил(бензокси-D-аланил)фосфорхлоридат (0,13 г, 0,37 ммоль). После деблокирования TFA неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (4% MeOH в DCM), получая чистый продукт в виде белого твердого остатка (40,0 мг, 35%). ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 3,06, 2,77. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,24, 8,22 (1H, 2 x c, H-8), 7,39-7,16 (10H, м, H-Ar), 6,32-6,26 (1H, м, H-1'), 5,34-5,32, 5,23-5,21 (1H, 2 x м, H-3'), 5,19-5,14 (2H, м, CH_2Ph), 4,36-4,34 (0,5H, м, H-4' один диастереоизомер), 4,22-4,20 (0,5H, м, H-4' один диастереоизомер) 4,10-4,04 (1H, м, NHCHCH_3), 3,85-3,72 (2H, м, 2 x H-5'), 2,87-2,82, 2,77-2,67 (1H, 2 x м, H-2'), 2,59, 2,48 (1H, 2 x дд, $J=14,0, 5,8, 1,9$ Гц, H-2'), 1,41, 1,38 (3H, 2 x дд, $J=7,0, 4,5$ Гц, NHCHCH_3). MS (ES+) m/z: 625,1 (M+Na+, 100%); точная масса: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{NaP}$, требуемое m/z 625,1343, найденное m/z 625,1351. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 100/0 до 0/100 в течение 20 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=14,16$ мин.

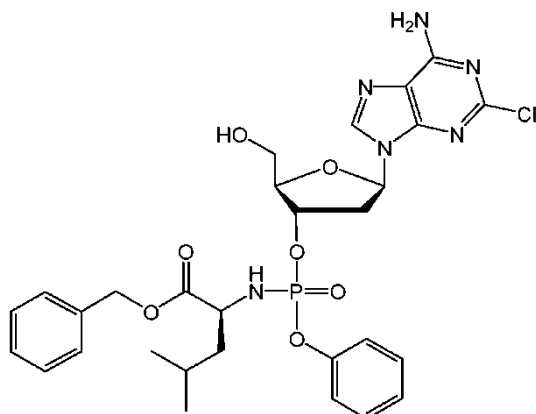
2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(бензокси-глицинил)]фосфат 4.



Получали согласно стандартному способу А, применяя 5'-защищенный кладрибин А (0,12 г, 0,20 ммоль) в безводном THF, tBuMgCl (1М раствор THF, 0,40 мл, 0,40 ммоль), фенил(бензокси-L-глицинил)фосфорхлоридат (0,14 г, 0,40 ммоль). После деблокирования TFA, неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (4% MeOH в DCM), получая чистый продукт в виде белого пенообразного остатка (15,0 мг, 13%). ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 4,21, 4,05. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,14, 8,13 (1H, 2 x c, H-8), 7,29-7,08 (10H, м, H-Ar), 6,23-6,16 (1H, м, H-1'), 5,24-5,21 (1H, м, H-3'), 5,08-5,06 (2H, м, CH_2Ph), 4,20-4,19 (0,5H, м, H-4' один диастереоизомер), 4,14-4,12 (0,5H, м, H-4' один диастереоизомер), 3,77-3,63 (4H, м, NHCH_2 , 2 x H-5'), 2,76-2,70 (1H, м, H-2'), 2,51-2,47 (1H, м, H-2'). MS (ES+) m/z: 611,1 (M+Na+, 100%); Точная масса: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{NaP}$, требуемое m/z 611,1187, найденное m/z 611,1180. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 100/0 до 0/100 в течение 20 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=13,64$ мин.

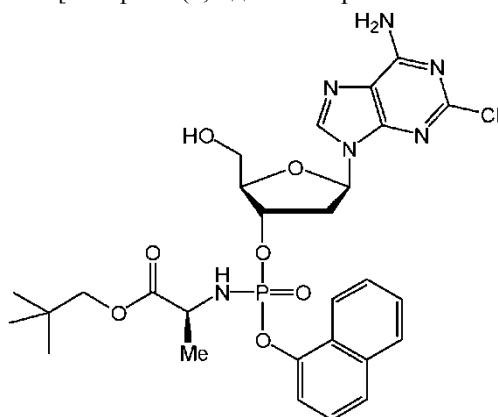
Дополнительные соединения настоящего изобретения можно получить согласно стандартному способу А, аналогично соединениям 1-4. Примеры включают следующие соединения.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(бензокси-L-лейцинил)]фосфат 5.



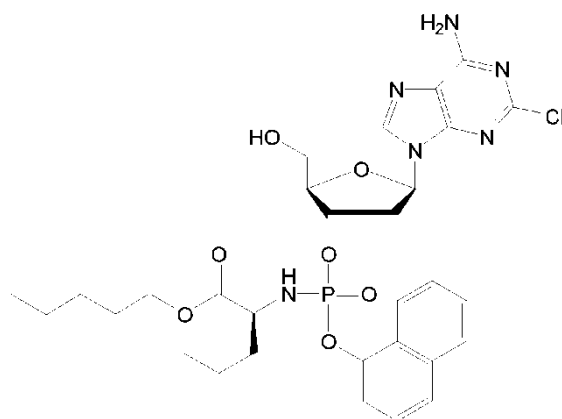
^{31}P -ЯМР (CD_3OD , 202 МГц): δ 3,58, 2,81; ^1H -ЯМР (CD_3OD , 500 МГц): δ 8,28, 8,23 (1H, 2 x c, H-8), 7,40-7,22 (10H, м, H-Ar), 6, 36, 6,25 (1H, 2 x т, $J=7,0$ Гц, H-1'), 5,30, 5,24 (1H, 2 x уш с, H-3'), 5,19-5,14 (2H, м, CH_2Ph), 4,25 (1H, уш с, H-4'), 3,98-3,95 (1H, м, NHCH), 3,84-3,73 (2H, м, 2 x H-5'), 2,89-2,55 (2H, м, 2 x H-2'), 1,77-1,72 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,60-1,56 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,94-0,88 (6H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). MS (ES $^+$) m/z: 667,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100%); точная масса: $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{NaP}$, требуемое m/z 667,1813, найденное m/z 667,1799. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 100/0 до 0/100 в течение 20 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_{\text{R}}=16,27, 16,47$ мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил-(2,2-диметилпропокси-L-аланил)]фосфат 6.



^{31}P -ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 3,68, 3,27. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,28-8,20 (2H, м, H-8, H-Ar), 7,92 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-Ar), 7,75 (1H, д, $J=8,2$ Гц, H-Ar), 7,63-7,47 (4H, м, H-Ar), 6,38-6,21 (1H, 2 x м, H-1'), 5,39-5,33 (1H, 2 x м, H-3'), 4,32-4,23 (1H, 2 x м, H-4'), 4,17-4,11 (1H, м, NHCHCH_3), 3,89-3,71 (4H, м, 2 x H-5', $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,96-2,78, 2,58-2,55 (2H, 2 x м, 2 x H-2'), 1,43, 1,38 (3H, 2 x д, $J=7,25$ Гц, NHCHCH_3), 0,95, 0,93 (2 x с, 9H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$). MS (ES $^+$) m/z: 656 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 634 ($\text{M}+\text{H}^+$); $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{P}$ требуемая масса 633,03.

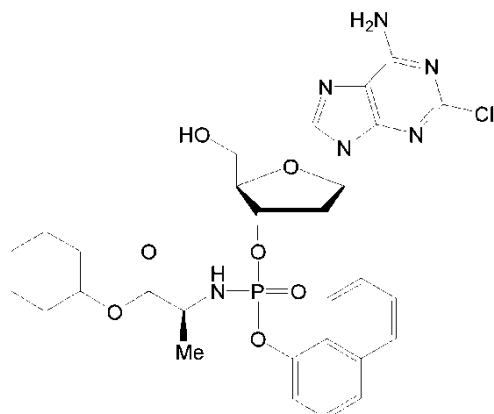
2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил (пентокси-L-лейцинил)]фосфат 7.



^{31}P -ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 4,02, 3,48. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,24, 8,21 (1H, 2 x с, H-8), 7,94, 7,92 (1H, 2 x с, H-Ar), 7,76, 7,53 (1H, 2 x с, H-Ar), 7,63-7,55 (4H, м, H-Ar), 7,52, 7,47 (1H, 2 x с, H-Ar), 6,40-6,33, 6,23-6,20 (1H, 2 x м, H-1'), 5,40-5,38, 5,32-5,29 (1H, 2 x м, H-3'), 4,34-4,33, 4,26-4,24 (1H, 2 x м,

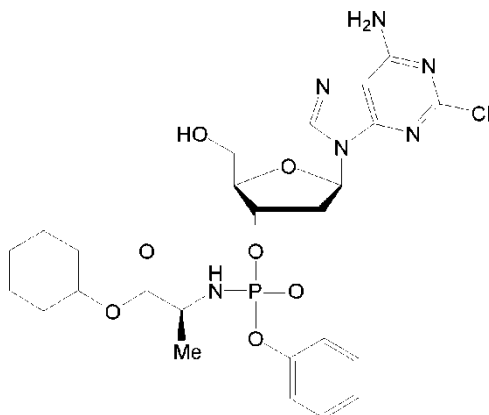
H-4'), 4,08-4,05 (2H, м, 2 x H-5'), 4,01-3,97 (1H, м, NHCHCH₂CH(CH₃)₂), 3,88-3,80 (2H, м, NHCHCH₂CH(CH₃)₂), 3,00-2,95, 2,89-2,79, 2,58-2,54 (2H, 3 x м, 2 x H-2'), 1,75-1,69 (1H, м, NHCHCH₂CH(CH₃)₂), 1,63-1,55 (4H, м, 2 x CH₂, O CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,35-1,28 (4H, м, 2 x CH₂, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,91-0,82 (9H, м, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, NHCHCH₂CH(CH₃)₂). MS (ES⁺) m/z: 697 (M+Na⁺), 675 (M+H⁺), C₃₁H₄₀ClN₆O₇P требуемая масса 674,24.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил (циклогексокси-L-аланил)]фосфат 8.



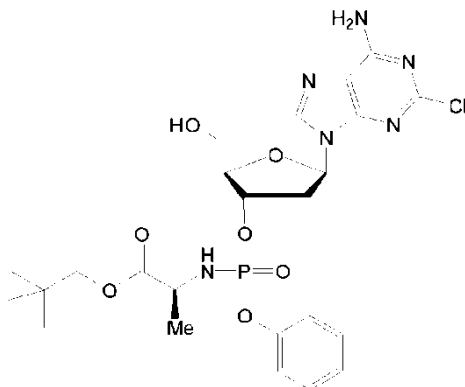
³¹P-ЯМР (202 МГц, CD₃OD) δ 3,34, 2,80. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,33-8,28 (2H, м, H-8, H-Ar) 7,85-7,81 (1H, м, H-Ar), 7,62-7,59 (1H, м, H-Ar), 7,56-7,52 (3H, м, H-Ar), 7,47-7,43 (1H, м, H-Ar), 6,30 (1H, т, J=6,5 Гц, H-1'), 4,66-4,57 (3H, м, H-3', OCH-эфир), 4,51-4,48 (2H, м, 2 x H-5'), 4,20-4,18 (1H, м, H-4'), 4,12-3,96 (1H, м, NHCHCH₃), 2,67-2,54 (1H, м, H-2'), 2,50-2,46 (1H, м, H-2'), 1,75-1,71 (4H, м, 2 x CH₂-эфир), 1,32-1,30 (9H, м, 3 x CH₂-эфир, NHCHCH₃). MS (ES⁺) m/z: 667 (M+Na⁺), 645 (M+H⁺); C₂₉H₃₄ClN₆O₇P, требуемая масса 644,19.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (циклогексокси-L-аланил)]фосфат 9.



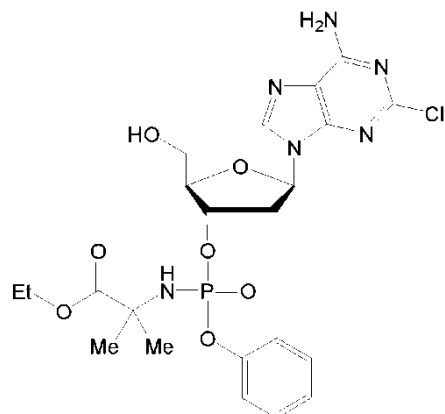
³¹P-ЯМР (202 МГц, CD₃OD): δ 3,34, 2,80. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,32-8,28 (1H, м, H-8), 7,43-7,37 (2H, м, H-Ar), 7,31-7,22 (3H, м, H-Ar), 6,44-6,41, 6,36-6,29 (1H, 2 x м, H-1'), 5,37-5,34, 5,30-5,27 (1H, 2 x м, H-3'), 4,81-4,74 (1H, м, CH-эфир), 4,33-4,25 (1H, м, H-4'), 4,01-3,92 (1H, м, NHCHCH₃), 3,87-3,79 (2H, м, 2 x H-5'), 3,01-2,89 (1H, м, H-2'), 2,82-2,77, 2,67-2,63 (1H, 2 x м, H-2'), 1,86-1,74 (4H, м, 2 x CH₂-эфир), 1,57-1,30 (9H, м, 3 x CH₂-эфир, NHCHCH₃). MS (ES⁺) m/z: 617 (M+Na⁺), 595 (M+H⁺); C₂₅H₃₂ClN₆O₇P, требуемая масса 594,18.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(2,2-диметилпропокси-L-аланил)]фосфат 10.



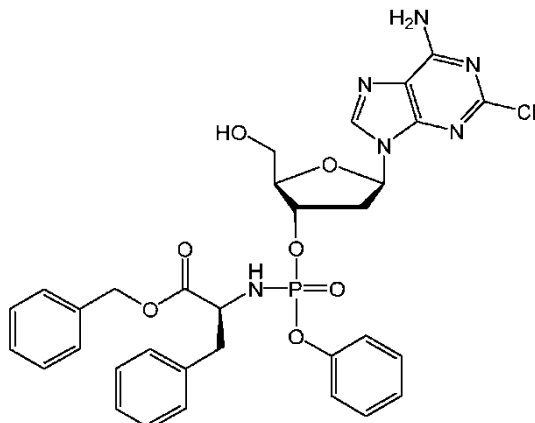
³¹P-ЯМР (202 МГц, CD₃OD): δ 3,30, 2,76. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,32, 8,27, 8,23, 8,07 (1H, 4 x c, H-8), 7,57-7,52, 7,43-7,38, 7,31-7,22 (5H, 3 x м, H-Ar), 6,44-6,41, 6,36-6,30 (1H, 2 x м, H-1'), 5,38-5,36, 5,30-5,27 (1H, 2 x м, H-3'), 4,32-4,30, 4,27-4,25 (1H, 2 x м, H-4'), 4,15-4,12, 4,08-4,04 (1H, 2 x м, NHCHCH₃), 3,87-3,79 (1H, м, H-5'), 3,92-3,80 (2H, м, CH₂C(CH₃)₃), 3,68, 3,58 (1H, 2 x дд, J=12,0, 5,0 Гц, H-5'), 3,01-2,89, 2,81-2,64, 2,35-2,29 (2H, 3 x м, 2 x H-2'), 1,44, 1,39 (3H, 2 x д, J=7,5 Гц, NHCHCH₃), 0,98, 0,96 (9H, 2 x c, CH₂C(CH₃)₃). MS (ES⁺) m/z: 605 (M+Na⁺), 583 (M+H⁺), C₂₄H₃₂ClN₆O₇P, требуемая масса 582,18.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (этокси-2,2-диметилглицинил)]фосфат 11.



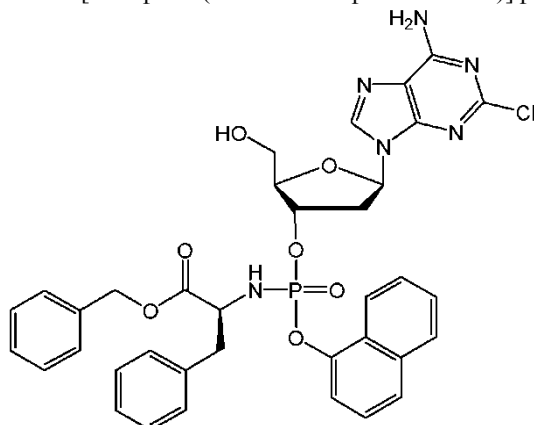
³¹P-ЯМР (202 МГц, CD₃OD): δ 1,60, 1,55. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,32, 8,28 (1H, 2 x c, H-8), 7,45-7,38, 7,33-7,27, 7,24-7,21 (5H, 3 x м, H-Ar), 6,41, 6,33 (1H, 2 x дд, J=8,1, 5,8 Гц, H-1'), 5,36-5,32 (1H, м, H-3'), 4,39, 4,29 (1H, 2 x м, H-4'), 4,20, 4,19 (2H, 2 x кв, J=7,2 Гц, CH₂CH₃), 3,92-3,76 (2H, м, 2 x H-5'), 3,00-2,88, 2,78-2,63 (2H, 3 x м, 2 x H-2'), 1,53 (6H, уш с, (CH₃)₂), 1,29, 1,28 (3H, 2 x т, J=7,1 Гц, CH₂CH₃). MS (ES⁺) m/z: 577,7 (M+Na⁺), C₂₂H₂₈ClN₆O₇P, требуемая масса 554,92.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (бензокси-L-фенилаланил)]фосфат 12.



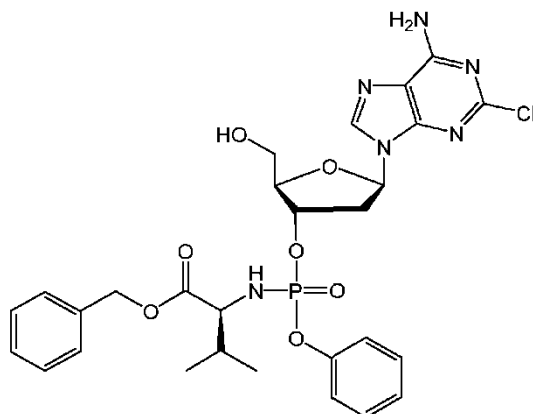
³¹P-ЯМР (202 МГц, CDCl₃): δ 1,42, 1,23. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,69, 7,55 (1H, 2 x c, H-8), 7,28-6,92 (15H, м, H-Ar), 6,11 (2H, уш с, NH₂), 6,01-5,86 (1H, м, H-1'), 5,30-5,02 (4H, м, H-3', OH-3', OCH₂Ph), 4,31-4,15 (2H, м, H-4', NHCHCH₂Ph), 3,86-3,65 (3H, м, 2 x H-5', NHCHCH₂Ph), 2,98-2,81 (3H, м, NHCHCH₂Ph, H-2_a'), 2,39-2,31 (1H, м, H-2_b'). MS (ES⁺) m/z: 679 [M+H⁺], 681 [M(³⁷Cl)+H⁺], 701 [M+Na⁺], 703 [M(³⁷Cl)+Na⁺], 717 [M+K⁺], 719 [M(³⁷Cl)+K⁺]; C₃₂H₃₂ClN₆O₇P, требуемая масса m/z 678,18. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя H₂O/CH₃CN от 100/0 до 0/100 в течение 10 мин, поток=1 мл/мин, λ=254, t_R=9,19 мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил (бензокси-L-фенилаланил)]фосфат 13.



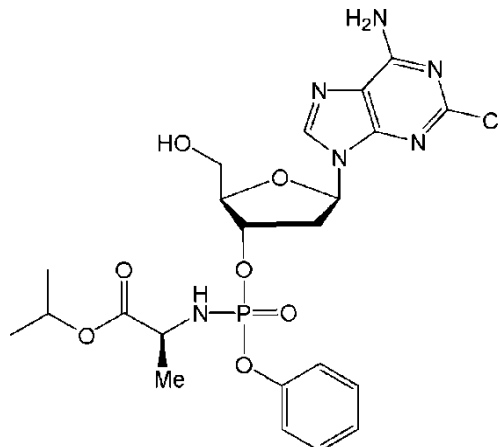
^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3): δ 2,09, 1,78. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,02-7,91 (1H, м, H-8), 7,81-7,79 (1H, м, H-Ar), 7,65-7,60 (1H, м, H-Ar), 7,49-7,41 (4H, м, H-Ar), 7,33-6,75 (1H, м, H-3 Naph, OCH_2Ph , CHCH_2Ph), 6,00 (2H, уш с, NH_2), 5,92-5,62 (1H, 2 м, H-1'), 5,28-5,13 (2H, м, H-3' OH-3'), 5,05-4,89 (2H, м, OCH_2Ph), 4,34-4,27 (1H, м, NHCHCH_2Ph), 4,18-4,12 (1H, 2 м, H-4') 3,83-3,61 (3H, м, 2 x H-5', NHCHCH_2Ph), 2,95-2,88 (2H, м, NHCHCH_2Ph), 2,84-2,79 (1H, м, H-2'_a), 2,30-2,14 (1H, м, H-2'_b). MS (ES^+) m/z: 729 [$\text{M}+\text{H}^+$], 751 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 767 [$\text{M}+\text{K}^+$]; Точная масса: $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{P}$, требуемое m/z 728,19. Обращено-фазовая ВЭЖХ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 100/0 до 0/100 в течение 10 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_{\text{R}}=10,33$ мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (бензокси-L-валинил)]фосфат 14.



^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3): δ 2,40, 2,20. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,74, 7,58 (1H, 2 x с, H-8), 7,30-7,09 (10H, м, H-Ar), 6,13-6,11, 6,27-6,24 (1H, 2 x м, H-1'), 5,91 (2H, уш с, NH_2), 5,27-5,25 (1H, м, H-3'), 5,10-5,04 (2H, м, CH_2Ph), 4,25-4,21 (1H, м, H-4'), 3,86-3,62 (4H, м, 2 x H-5', $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2,95-2,90 (1H, м, H-2'_a), 2,45-2,37 (1H, м, H-2'_b), 2,02-1,99 (1H, м, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88-0,77 (6H, м, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$). MS (ES^+) m/z: 632 [$\text{M}+\text{H}^+$], 655 [$\text{M}+\text{Na}^+$]. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{P}$ требуемая масса m/z 631,18.

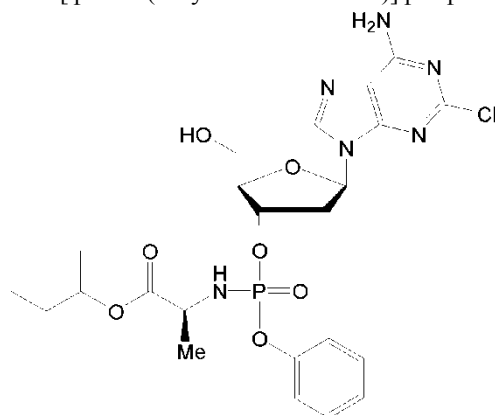
2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (изопропокси-L-аланил)]фосфат 15.



^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3): δ 1,54, 1,34. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,79, 7,71 (1H, 2с, H-8), 7,31-7,12 (5H, м, H-Ar), 6,21-6,17, 6,05-6,01 (1H, 2 x м, H-1'), 5,70 (2H, уш с, NH_2), 5,31-5,26 (1H, м, H-3'), 4,99-4,93 (1H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4,44-4,42 (1H, м, H-4'), 3,98-3,87 (2H, м, NHCHCH_3 , OH-5'), 3,82-3,74 (1H, м,

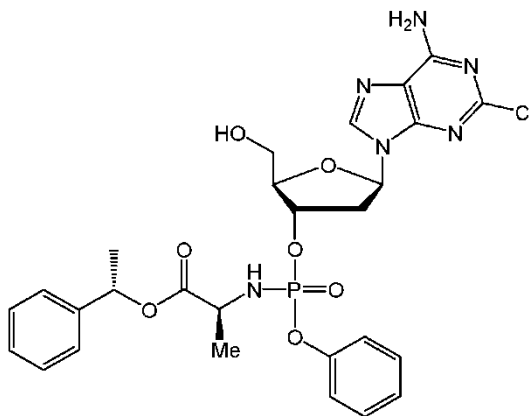
NHCHCH_3), 3,67-3,53 (3H, м, 2 x H-5', NHCHCH_3), 3,08-2,97 (1H, м, H-2'), 2,62 -2,49 (1H, м, H-2'), 1,34, 1,30 (3H, 2 x д, $J=7,0$ Гц, NHCHCH_3), 1,22-1,19 (6H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$). MS (ES+) m/z: 555 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 556 $[\text{M}(^{13}\text{C})+\text{H}^+]$, 557 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}^+]$, 558 $[\text{M}(^{37}\text{Cl}, ^{13}\text{C})+\text{H}^+]$, 577 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 578 $[\text{M}(^{13}\text{C})+\text{Na}^+]$, 579 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{Na}^+]$, 580 $[\text{M}(^{37}\text{Cl}, ^{13}\text{C})+\text{Na}^+]$. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{P}$, требуемая масса m/z 554,14. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 100/0 до 0/100 в течение 15 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=9,92$ мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (2-бутоксипропан-2-ил)амино]фосфат 16.



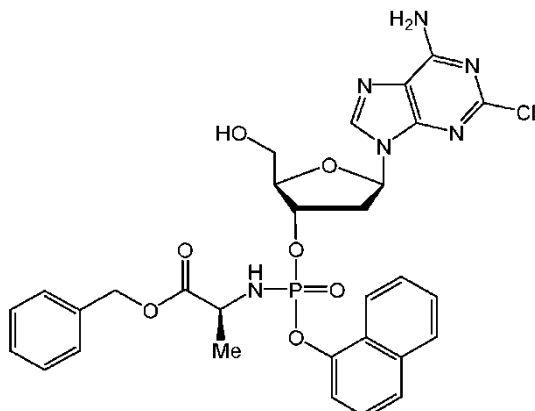
^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3): δ 1,62, 1,60. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,81, 7,73 (1H, 2 x с, H-8), 7,30-7,11 (5H, м, H-Ar), 6,21-6,03 (3H, м, H-1', NH_2), 5,32-5,23 (2H, м, H-3', NHCHCH_3), 4,85-4,76 (1H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,34-4,31 (1H, м, H-4'), 3,95-3,75 (4H, м, NHCHCH_3 , 2 x H-5', OH-5'), 3,07-2,95 (1H, м, H-2_a'), 2,48-2,26 (1H, м, H-2_b'), 1,55-1,47 (2H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,37-1,31 (3H, м, NHCHCH_3), 1,19-1,09 (3H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,85-0,79 (3H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$). MS (ES+) m/z: 569 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 570 $[\text{M}(^{13}\text{C})+\text{H}^+]$, 571 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}^+]$, 572 $[\text{M}(^{37}\text{Cl}, ^{13}\text{C})+\text{H}^+]$, 591 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 592 $[\text{M}(^{13}\text{C})+\text{Na}^+]$, 593 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{Na}^+]$, 594 $[\text{M}(^{37}\text{Cl}, ^{13}\text{C})+\text{Na}^+]$, 607 $[\text{M}+\text{K}^+]$, 608 $[\text{M}(^{13}\text{C})+\text{K}^+]$, 609 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{K}^+]$. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{P}$ требуемая масса m/z 568. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ от 100/0 до 0/100 в течение 15 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=10,48$ мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил((S)-1-фенилэтоксипропан-2-ил)амино]фосфат 17.



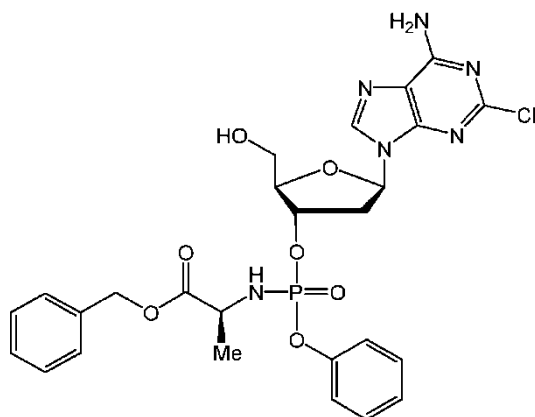
^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3): δ 3,34, 2,65. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,20 (1H, м, H-8), 7,47-7,28 (8H, м, H-Ar), 7,27-7,15 (2H, м, H-Ar), 6,40-6,33, 6,32-6,26, (1H, 2 x м, H-1'), 5,96-5,84 (1H, м, CHCH_3Ph), 5,35-5,21 (1H, м, H-3'), 4,40-4,26 (1H, м, H-4'), 4,10-4,02 (1H, м, NHCHCH_3), 3,87-3,74 (2H, м, 2 x H-5'), 2,94-2,83 (1H, м, H-2_a'), 2,74-2,57 (1H, м, H-2_b'), 1,60-1,48 (3H, м, CHCH_3Ph), 1,43-1,20 (3H, м, NHCHCH_3). MS (ES+) m/z: 639 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 640 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{Na}^+]$. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{PNa}$ требуемая масса m/z 639,99. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ от 100/0 до 0/100 в течение 35 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=29,19, 29,54$ мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил (бензокси-L-аланил)фосфат 18.



Защищенный нуклеозид А (78 мг, 0,20 ммоль) растворяли в безводном THF (7 мл) в атмосфере аргона и добавляли по каплям $t\text{BuMgCl}$ (1,0 М в THF, 1,0 мл, 1,0 ммоль), с последующим медленным добавлением 1-нафтил-(бензокси-L-аланил)-фосфорхлоридата (0,40 г, 0,99 ммоль) в безводном THF (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (3% MeOH в DCM). Полученное соединение растворяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (4 мл + 4 мл) и добавляли по каплям TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли NaHCO_3 для нейтрализации раствора. Растворители упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH в DCM) и препаративной ТСХ (10% MeOH в DCM). Выход: 50 мг, 38% на 2 стадии. ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 3,71, 3,10. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,17, 8,14 (2H, 2 x c, H-8, H-Ar), 7,88 (1H, д, $J=7,7$ Гц, H-Ar), 7,71 (1H, дд, $J=8,1, 4,2$ Гц, H-Ar), 7,59-7,41 (4H, м, H-Ar), 7,35-7,16 (5H, м, H-Ar), 6,30, 6,15 (1H, 2 x дд, $J=8,4, 5,9$ Гц, H-1'), 5,33 (1H, м, H-3'), 5,18-5,06 (2H, м, CH_2Ph), 4,27-4,24, 4,21-4,12 (2H, 2 x м, H-4', NHCHCH_3), 3,84-3,67 (2H, м, 2 x H-5'), 2,82-2,78 (1H, м, H-2_a'), 2,69-2,65, 2,64-2,61 (1H, 2 x м, H-2_b'), 1,40, 1,35 (3H, 2 x д, $J=7,2$ Гц, NHCHCH_3). MS (ES⁺) m/z: 676,16 (M+Na⁺). $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{PNa}$, требуемая масса m/z 676,02. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ от 100/0 до 0/100 в течение 40 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=20,6, 21,1$ мин.

2-Хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил (бензокси-L-аланил) фосфат 19.



Защищенный нуклеозид А (0,12 г, 0,30 ммоль) растворяли в безводном THF (10 мл) в атмосфере аргона и добавляли по каплям $t\text{BuMgCl}$ (1,0 М в THF, 1,5 мл=1,5 ммоль). Медленно добавляли фенил(бензокси-L-аланил)фосфорхлорида (0,53 г, 1,50 ммоль) в безводном THF (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (4% MeOH в DCM). Полученное соединение растворяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (4 мл + 1 мл) и добавляли по каплям TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин до добавления NaHCO_3 для нейтрализации раствора. Колоночная хроматография на силикагеле давала требуемый продукт. Выход: 37 мг, 20% на 2 стадии. ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 3,3, 2,6. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,26, 8,21 (1H, 2 x c, H-8), 7,41-7,18 (10H, м, H-Ar), 6,36, 6,26 (1H, 2 x дд $J=8,4, 5,8$ Гц, H-1'), 5,31-5,28, 5,27-5,24 (1H, 2 x м, H-3'), 5,19, 5,15 (2H, 2 x c, CH_2Ph), 4,26-4,21 (1H, м, H-4'), 3,85-3,74 (2H, м, 2 x H-5'), 2,85-2,81, 2,69-2,62, 2,60-2,57 (2H, 3 x м, H-2'), 1,41, 1,37 (3H, 2 x дд, $J=7,2, 1,2$ Гц, NHCHCH_3). MS (ES⁺) m/z: 626,11 (M+Na⁺). $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{PNa}$ требуемая масса m/z 626,14. Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ от 100/0 до 0/100 в течение 35 мин, поток=1 мл/мин, $\lambda=254$, $t_R=18,9, 19,6$ мин.

Противораковая активность

Соединения настоящего изобретения сравнивали с кладрибином и соединением Y, 5'-фосфорамидатом кладрибина.

Применяемые клеточные линии включали

HEL92.1.7: эритролейкоз;

HL-60: промиелоцитарный лейкоз;

KG-1: острый миелобластный лейкоз;

K562: хронический миелобластный лейкоз;

L1210: линия клеток лимфобластов, полученная из мышей с лимфоцитарным лейкозом;

MCF7: линии клеток аденокарциномы эпителия молочной железы человека (чувствительная к эстрогену);

NB4: острый промиелоцитарный лейкоз, чувствительный к полностью транс-ретиноевой кислоте;

NB4R2: острый промиелоцитарный лейкоз, нечувствительный к полностью транс-ретиноевой кислоте;

RL: неходжкинская лимфома;

U937: гистиоцитарная лимфома;

Z-138: лимфома из клеток мантийной зоны.

Пример 1. Цитотоксические исследования *in vitro*.

Кладрибинфосфорамидатные производные оценивали относительно клеточных линий лейкемии (KG1, U937, K562, NB4R2, NB4 и HL-60) *in vitro*. Определяли ингибирующую концентрацию (IC₅₀), при которой 50% клеток не являются более жизнеспособными (рассчитанную, применяя MTS анализ). Клетки обрабатывали кладрибином и его 3'-фосфорамидатными производными при концентрациях 100-0,02 мкМ последовательными разбавлениями и выдерживанием в течение 72 ч при 37°C, 5% CO₂ в конечном объеме 90 мкл. Двадцать микролитров MTS реагента (Promega UK Ltd, Southampton, Hants) добавляли к культурам опухолевых клеток и реакции выдерживали в течение следующих 4 ч при 37°C, 5% CO₂. Поглощение реакции после данного времени регистрировали спектрофотометрией при 490 нм и процент жизнеспособных клеток рассчитывали относительно необработанных контрольных клеток в том же анализе.

Табл. 1 показывает результаты *in vitro* для соединений настоящего изобретения относительно линий клеток лейкемии KG1, U937, K562, NB4R2, NB4 и HL-60.

Таблица 1

Соединение	KG1	U937	K562	NB4R2	NB4	HL-60
	мкМ	мкМ	мкМ	мкМ	мкМ	мкМ
Кладрибин	0,06	0,02	0,53	0,06	0,04	0,09
Y	0,67	0,08	8,05	0,63	0,23	1,75
19	0,38	0,03	>10	0,11	0,24	0,10
18	0,31	0,01	5,14	1,29	0,07	0,39
1	1,76	3,06	>10	2,52	0,74	2,68
15	5,0	0,4	>10	9,0	6,0	2,0
2	2,0	6,0	>10	>10	>10	>10
10	-	-	-	-	>10	5,3
6	-	-	-	-	1,0	0,3
16	7,0	2,0	>10	>10	9,0	8,0
17	-	-	-	-	5,5	3,2
3	>10	7,52	>10	>10	7,82	>10
4	>10	>10	>10	5,56	8,04	>10
11	-	-	-	-	>10	0,3
14	2,0	0,4	>10	2,0	0,8	3,0
5	5,04	>10	>10	1,57	2,56	4,45
12	4,0	2,0	10	2,0	1,0	2,0
13	1,0	1,0	7,0	0,8	0,3	1,0

Как можно видеть, все из соединения проявляли некоторую противораковую активность. Стоит отдельно отметить, что соединение 19 было более активным, чем соединение Y относительно 4 из 6 испы-

туемых клеточных линий, 5' ProTide, содержащего тот же фосфорамидатный фрагмент, как соединение 19.

Пример 2. Дополнительные цитотоксические исследования *in vitro*.

Затем подбор соединений настоящего изобретения анализировали на их цитотоксическую активность в более широком спектре различных солидных опухолей и гематологических злокачественных опухолей, применяя следующий анализ.

Анализ солидных опухолей и гематологических злокачественных опухолей

Анализ жизнеспособности *in vitro* проводили для оценки эффектов соединений на жизнеспособность клеток в отобранных клеточных линиях в течение 72 ч, применяя CellTiterGlo (CTG, Promega-G7573) анализ. Испытания проводили в двух экземплярах при обработке соединениями в 9 точках, 3,16 кратное титрование в 96-луночных планшетах в течение ~72 ч. Исходные концентрации соединений были 198 мМ. Проводили анализ жизнеспособности клеток, применяя CellTiterGlo, в 96-луночном планшете. Соединения растворяли до 40 мМ в размороженном 100% DMSO. Соединения последовательно разбавляли 3,16-кратно в размороженном DMSO и нагревали до 37°C перед растворением в среде (2 мкл + 200 мкл). После растворения соединений в среде среду, содержащую соединения, нагревали до 37°C в инкубаторе и затем соединения в среде добавляли к клеточным планшетам (50 мкл + 50 мкл) в двух экземплярах. Конечные концентрации соединений составляли от 198 мкМ до 19,9 нМ. Растворимость всех соединений проверяли и снова записывали, затем планшеты сразу же переносили в CO₂ инкубатор для культур опухолей и выдерживали в течение 3 дней. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%.

Результаты дополнительного скрининга представлены в табл. 2.

Таблица 2

соединение	HL-60 промиелоцитарный лейкоз		KG-1 Острый миелобластный лейкоз		Z-138 лимфома из клеток мантийной зоны		HEL92.1.7 эритролейкоз		RL неходжкинская лимфома		MCF-7 аденокарцинома эпителия молочной железы	
	EC ₅₀ (мкМ) Дб	Максимальное ингибирование (%)	EC ₅₀ (мкМ) Дб	Максимальное ингибирование (%)	EC ₅₀ (мкМ) Дб	Максимальное ингибирование (%)	EC ₅₀ (мкМ) Дб	Максимальное ингибирование (%)	EC ₅₀ (мкМ) Дб	Максимальное ингибирование (%)	EC ₅₀ (мкМ) Дб	Максимальное ингибирование (%)
Кладрибин	<0,019	85	0,17	93,5	<0,019	99,7	<0,019	97,4	<0,019	94,7	>198	36,3
6	0,23	96	1,2	98,6	1,5	101	0,07	98,6	0,29	98,6	6,8	102
7	0,27	98	1,5	98,8	1,07	101	0,07	98,6	0,5	100	5,45	103
8	0,46	96	2,75	98,4	3,5	100	0,18	98,3	0,85	98,1	7,97	101
9	0,13	87,7	0,8	96,9	0,051	99,9	0,044	97,2	0,14	89,9	21	100
10	0,12	87,7	0,6	95	0,047	100	0,042	97,2	0,15	89,8	22	99,2

Табл. 2 показывает, что соединения настоящего изобретения являются особенно эффективными для солидных опухолей, как можно видеть из результатов для MCF-7 клеточной линии.

Пример 3. Оценка цитотоксичности и активности относительно раковых стволовых клеток.

Проводили дополнительный сравнительный анализ токсичности соединений в KG1a клеточной линии в расширенном диапазоне доз и относительный эффект оценивали для соединений на компартменте лейкоэмических стволовых клеток в KG1a клеточной линии во всем диапазоне доз. Таким образом, экспериментальные испытания проводили для определенных соединений настоящего изобретения, оценивая их способность направлено воздействовать на раковые стволовые клетки в клеточной линии лейкемии. Клеточную линию острого миелоцитарного лейкоза (AML), KG1a, применяли для оценки относительного эффекта соединений на компартмент стволовых клеток. Клеточную линию KG1a выбрали, поскольку она имела небольшой компартмент стволовых клеток с отличным иммунофенотипом (Lin⁻/CD34⁺/CD38⁻/CD123⁺).

Материалы и способы

Условия для KG1a клеточной линии

Клетки KG1a клеточной линии выдерживали в RPMI среде (Invitrogen, Paisley, UK), дополненной 100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 20% сывороткой эмбриона теленка. Затем клетки отбирали (10⁵ клеток/100 мкл) в 96-луночные планшеты и выдерживали при 37°C в увлажненной атмосфере 5% диоксида углерода в течение 72 ч в присутствии нуклеозидных аналогов и их соответствующих фосфорамидатов при концентрациях, которые определяли экспериментально для каждой серии соединений. Кроме того, получали контрольные культуры, к которым не добавляли лекарственное средство. Затем, клетки собирали центрифугированием и анализировали проточной цитометрией, применяя Annexin V анализ.

Измерение апоптоза *in vitro*

Культивируемые клетки собирали центрифугированием и затем повторно суспендировали в 195 мкл обогащенного кальцием буфера. Затем 5 мкл Annexin V (Caltag Medsystems, Botolph Claydon, UK) добавляли к клеточной суспензии и клетки выдерживали в темноте в течение 10 мин перед промывкой. Наконец, клетки повторно суспендировали в 190 мкл обогащенного кальцием буфера вместе с 10 мкл йодида пропидия. Апоптоз оценивали двухцветной иммунофлуоресцентной проточной цитометрией, как описано ранее. Затем величины LD₅₀ (доза, требуемая для уничтожения 50% клеток в культуре) рассчитывали для каждого нуклеозидного аналога и фосфорамидата.

Иммунофенотипическая идентификация компартмента лейкемических стволовых клеток KG1a клетки выращивали в течение 72 ч в присутствии широко диапазона концентраций каждого анализируемого соединения. Затем клетки собирали и метили коктейлем с антидифференцировочными антителами (PE-cy7), анти-CD34 (FITC), анти-CD38 (PE) и анти-CD123 (PERCP cy5). Затем подпопуляцию, экспрессирующую фенотип лейкемических стволовых клеток (LSC), обнаруживали и выражали в виде процента всех жизнеспособных клеток, оставшихся в культуре. Затем процент оставшихся стволовых клеток нанесли на график зависимости эффекта от дозы и эффекты соединений сравнивали с 8-хлораденозином.

Статистический анализ

Данные, полученные в данных экспериментах, оценивали, применяя однофакторный дисперсионный анализ. Все данные подтверждались как гауссиан или гауссовское приближение, применяя омнибус-критерий K2. Величины LD₅₀ рассчитывали нелинейной регрессией и линией анализа с оптимизацией сигмоидальных кривых зависимости эффекта от дозы. Все статистические анализы проводили, применяя программное обеспечение Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Software Inc., San Diego, CA).

Результаты

In vitro цитотоксичность

Чувствительность к лекарственному средству *in vitro* оценивали, применяя анализ с Annexin V/йодидом пропидия. Рассчитанные величины LD₅₀ также показаны в табл. 3.

Таблица 3

Соединение	LD ₅₀ мкМ	Стволовые клетки% контроль: 4%
Кладрибин	0,18	6
18	0,27	4
19	0,83	3,1
Y	1,7	2

Оба соединения 18 и 19 показали селективность к стволовым клеткам. Соединение 19 было более активным, чем соединение Y, 5'-ProTide, содержащее тот же фосфорамидатный фрагмент, как соединение 19. Соединение 18 показало предпочтительное направленное воздействие на LSC по сравнению с кладрибином.

Пример 4. *In vitro* исследования цитотоксичности в клетках, зараженных микоплазмой.

Культуры опухолевых клеток заражали *M. hyorhinis* (ATCC 17981) и после двух или более пересеваний (для избегания ошибки, связанной с первичным инокуломом) успешное заражение подтверждали, применяя MusoAlert™ набор для обнаружения микоплазма (Lonza, Basel, Switzerland). Хотя данный анализ является только полуколичественным, максимальное заражение наблюдали через 3-4 дня после посева клеток, подвергнутых воздействию микоплазма. Линии постоянно зараженных опухолевых клеток дополнительно называют Cell line.Huog. Все культуры опухолевых клеток выдерживали в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM) (Invitrogen), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (Biocrom AG, Berlin, Germany), 10 мм HEPES и 1 мм пируватом натрия (Invitrogen). Клетки выращивали при 37°C в увлажненном инкубаторе с газовой фазой, содержащей 5% CO₂.

Цитостатическую активность испытуемых соединений исследовали в клеточных линиях, зараженных и незараженных микоплазмой. При анализе эффекта заражения *M. hyorhinis*, монослой MCF7 и MCF7.Huog клеток высевали в 48-луночных микротитрационных планшетах (Nunc™, Roskilde, Denmark) при 10000 клеток/луночка (Corning Inc., Corning, NY) при 100000 клеток/луночка. Через 24 ч клетки подвергали воздействию различных концентраций испытуемого соединения и обеспечивали пролиферацию в течение 72 ч (для обеспечения достаточной пролиферации клеток и рост микоплазма), после чего клетки трипсинизировали и считали, применяя Coulter счетчик (Analis, Suarlée, Belgium). Клеточные суспензии (L1210, L1210.Huog, FM3A, и EM3A.Huog) высевали в 96-луночные микротитрационные планшеты (Nunc) при 60000 клеток/луночка в присутствии различных концентраций испытуемого соединения. Клетки пролиферировали в течение 48 ч и затем их считали, применяя Coulter счетчик. 50% Ингибирующую концентрацию (IC₅₀) определяли как концентрацию соединения, требуемую для снижения клеточной пролиферации на 50%.

Таблица 4. MCF7 клетки, зараженные *Mycoplasma hyorhnis* (HYOR)

Соединение	MCF7 мкМ	MCF7/HYOR мкМ	потеря активности
Кладрибин	0,37	9,3	25-кратная
19	5,2	26	5-кратная
Y	2,1	33	16-кратная

Соединение 19 показало наименьшую потерю активности относительно MCF7 клеток, зараженных *Mycoplasma hyorhnis*, чем и соединение Y, 5'-ProTide, содержащее тот же фосфорамидатный фрагмент, как соединение 19, и кладрибин.

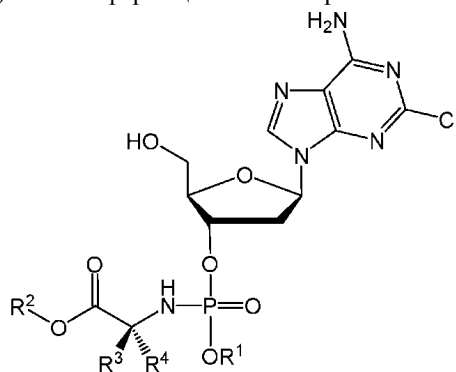
Таблица 5. L1210 клетки, зараженные *Mycoplasma hyorhnis* (HYOR)

CPF	L1210 мкМ	L1210/HYOR мкМ	потеря активности
Кладрибин	0,4	3,0	8-кратное
6	1,0	4	4-кратное

Соединение 6 показало наименьшую потерю активности относительно L1210 клеток, зараженных *Mycoplasma hyorhnis*, чем кладрибин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



(II)

R^1 представляет собой фенил или нафтил;

R^2 выбран из C_1 - C_{24} -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила или C_1 -алкиленфенила;

каждый R^3 и R^4 независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^9 ;

R^9 представляет собой фенил;

где любая фенильная, алкильная, алкиленовая, циклоалкильная или нафтильная группа необязательно замещена 1-4 заместителями, выбранными из галогена, нитро, циано, NR^aR^a , $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aCONR^aR^a$, $NR^aCO_2R^a$, OR^a , SR^a , SOR^a , SO_3R^a , SO_2R^a , $SO_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, $CR^aR^aNR^aR^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

где R^a независимо выбран из H и C_1 - C_4 -алкила.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил.

3. Соединение по п.2, где R^1 представляет собой незамещенный фенил.

4. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой 1-нафтил.

5. Соединение по п.4, где R^1 представляет собой незамещенный 1-нафтил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^2 представляет собой C_4 - C_8 -алкил.

7. Соединение по п.6, где R^2 выбран из изобутила, трет-бутила, н-бутила, н-пентила, $CH_2C(Me)_3$ или н-гексила.

8. Соединение по любому из пп.1-5, где R^2 представляет собой C_5 - C_7 -циклоалкил.

9. Соединение по п.8, где R^2 представляет собой незамещенный циклогексил.

10. Соединение по любому из пп.1-5, где R^2 представляет собой CHR^{11} -фенил; где R^{11} выбран из H и C_1 - C_4 -алкила.

11. Соединение по п.10, где R^2 представляет собой незамещенный бензил.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где любой из R^3 и R^4 представляет собой H и другой выбран из H, Me, изопропила, изобутила и бензила.

13. Соединение по п.12, где R^4 представляет собой Н и R^3 выбран из Н, Ме, изопропила, изобутила и бензила.

14. Соединение по п.13, где R^4 представляет собой Н и R^3 представляет собой Ме.

15. Соединение формулы (II), выбранное из

2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(этокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(трет-бутокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(бензокси-D-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(бензокси-глицинил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(бензокси-L-лейцинил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил(2, 2-диметилпропокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил(пентокси-L-лейцинил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил(циклогексокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(циклогексокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(2, 2-диметилпропокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(этокси-2, 2-диметилглицинил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(бензокси-L-фенилаланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил-(бензокси-L-фенилаланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(бензокси-L-валинил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(изопропокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(2-бутокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил((s)-1-фенилэтокси-L-аланил)]фосфата,
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[1-нафтил-(бензокси-L-аланил)]фосфата и
2-хлор-2'-дезоксиаденозин-3'-[фенил(бензокси-L-аланил)]фосфата.

16. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

