

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 036421

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.11.09

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

(21) Номер заявки  
201891565

(22) Дата подачи заявки  
2017.01.11

---

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ,  
АССОЦИИРОВАННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ STING

---

(31) 62/277,273; 62/436,759

(56) WO-A1-2014179335

(32) 2016.01.11; 2016.12.20

(33) US

(43) 2019.01.31

(86) PCT/US2017/013066

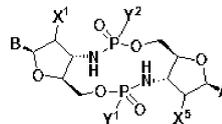
(87) WO 2017/123669 2017.07.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ИННЭЙТ ТЬЮМОР ИММЬЮНИТИ,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Глик Гэри, Гхош Шомир, Олхава  
Эдвард Джеймс, Рауш Уильям Р.,  
Джоунс Роджер (US)

(74) Представитель:  
Угрюмов В.М. (RU)

(57) Раскрытие относится к химическим соединениям формулы



(например, соединению, которое модулирует (например, действует в качестве агониста) стимулятор генов интерферона (STING), или фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрату, и/или кокристаллу, и/или лекарственной комбинации соединения), которые являются применимыми, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при которых уменьшение или увеличение активности STING (например, уменьшение, например, при состоянии, заболевании или нарушении, ассоциированных с подавленной или нарушенной передачей сигнала STING) участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании состояния, заболевания или нарушения (например, злокачественной опухоли) у субъекта (например, человека). Настоящее раскрытие также относится к композициям, а также другим способам их применения и получения.

B1

036421

036421

B1

### Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/277273, поданной 11 января 2016 г., и предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/436759, поданной 20 декабря 2016 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

### Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее раскрытие относится к химическим соединениям (например, соединению, которое модулирует (например, действует в качестве агониста) стимулятор генов интерферона (STING), или фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрату, и/или кокристаллу, и/или лекарственной комбинации соединения), которые являются применимыми, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при которых уменьшение или увеличение активности STING (например, уменьшение, например, при состоянии, заболевании или нарушении, ассоциированных с подавленной или нарушенной передачей сигнала STING) участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании состояния, заболевания или нарушения (например, злокачественной опухоли) у субъекта (например, человека). Настоящее раскрытие также относится к композициям, а также другим способам их применения и получения.

### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

STING, также известный как трансмембранный белок 173 (TMEM173) и MPYS/MITA/ERIS, представляет собой белок, который у людей кодируется геном TMEM173. Было показано, что STING играет роль во врожденном иммунитете. STING индуцирует продукцию интерферона I типа, когда клетки инфицированы внутриклеточными патогенами, такими как вирусы, микобактерии и внутриклеточные простейшие. Интерферон I типа, опосредованный STING, защищает инфицированные клетки и соседние клетки от локальной инфекции аутокринным и паракринным способами. Путь STING представляет собой путь, который вовлечен в обнаружение цитозольной ДНК.

Сигнальный путь STING активируется циклическими динуклеотидами (CDN), которые могут производиться бактериями или производятся антигенпрезентирующими клетками в ответ на обнаружение цитозольной ДНК. Было показано, что немодифицированные CDN индуцируют интерферон I типа и другие корегулируемые гены, которые, в свою очередь, содействуют развитию специфического иммунного ответа (см., например, Wu and Sun, et al., Science 2013, 339, 826-830). В международной патентной публикации WO 2015/077354 раскрыто применение агонистов STING для лечения злокачественной опухоли.

### Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее раскрытие относится к химическим соединениям (например, соединению, которое модулирует (например, действует в качестве агониста) стимулятор генов интерферона (STING), или фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрату, и/или кокристаллу, и/или лекарственной комбинации соединения), которые являются применимыми, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при которых уменьшение или увеличение активности STING (например, уменьшение, например, при состоянии, заболевании или нарушении, ассоциированных с подавленной или нарушенной передачей сигнала STING) участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании состояния, заболевания или нарушения (например, злокачественной опухоли) у субъекта (например, человека). Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе химические соединения индуцируют иммунный ответ у субъекта (например, человека). Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе химические соединения индуцируют STING-зависимую продукцию интерферона I типа у субъекта (например, человека). Настоящее раскрытие также относится к композициям, а также другим способам их применения и получения.

"Агонист" STING включает в себя соединения, которые на уровне белка напрямую связывают или модифицируют STING так, что активность STING увеличивается, например, путем активации, стабилизации, измененного распределения или иным образом.

Определенные соединения, описанные в настоящем документе, которые действуют в качестве агониста STING в меньшей степени, чем полный агонист STING, могут функционировать в анализах как антагонисты, а также агонисты. Указанные соединения действуют в качестве антагониста активации STING с помощью полного агониста STING, поскольку они предотвращают полный эффект взаимодействия STING. Тем не менее, соединения также самостоятельно активируют некоторую активность STING, как правило, меньше, чем соответствующее количество полного агониста STING. Такие соединения могут называться "частичные агонисты STING".

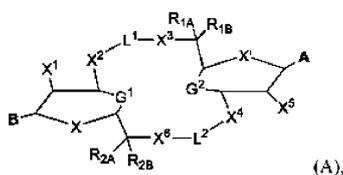
Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения представляют собой агонисты (например, полные агонисты) STING. Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения представляют собой частичные агонисты STING.

Как правило, рецептор существует в активной (Ra) и неактивной (Ri) конформации. Определенные соединения, которые воздействуют на рецептор, могут изменять отношение Ra к Ri (Ra/Ri). Например, полный агонист увеличивает отношение Ra/Ri и может вызывать "максимальный" насыщающий эффект. Частичный агонист при связывании с рецептором дает ответ, который меньше, чем ответ, вызываемый полным агонистом (например, эндогенным агонистом). Таким образом, Ra/Ri для частичного агониста

меньше, чем для полного агониста. Тем не менее, активность частичного агониста может быть больше или меньше, чем активность полного агониста.

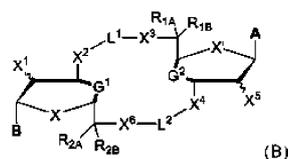
Не желая быть связанными теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что частичные агонисты STING, описанные в настоящем документе, обеспечивают преимущества в отношении лечения нарушений, описанных в настоящем документе. В качестве примера описанные в настоящем документе частичные агонисты STING проявляют собственные активности, которые, как предполагают, являются как (i) достаточно высокими, чтобы индуцировать противоопухолевый ответ (т.е. уничтожать одну или несколько опухолевых клеток), так и (ii) достаточно низкими, чтобы снижать вероятность продукции связанных с токсичностью побочных эффектов. Как обсуждалось выше, частичные агонисты могут действовать в качестве антагониста активации STING с помощью полного агониста STING, поскольку они предотвращают полный эффект взаимодействия STING, тем самым снижая активность полного агониста STING. Считается, что этот антагонизм также может модулировать (например, снижать) профиль токсичности полного агониста STING. Соответственно согласно настоящему раскрытию предусмотрены способы, при которых частичные агонисты STING, описанные в настоящем документе, комбинируют с одним (или несколькими) полными агонистами STING (например, как описано где-либо в настоящем документе) для обеспечения терапевтических лекарственных комбинаций, которые являются как эффективными, так и проявляют относительно низкую токсичность.

Согласно одному аспекту соединения согласно формуле А или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются



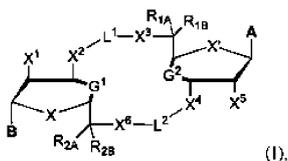
в которой А, В, X, X', G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sub>1A</sub>, R<sub>1B</sub>, R<sub>2A</sub> и R<sub>2B</sub> могут являться такими, как определено где-либо в настоящем документе. Каждый из X<sup>1</sup> и X<sup>5</sup> может независимо являться ориентированным "вверх" или "вниз".

Согласно другому аспекту соединения согласно формуле В или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются



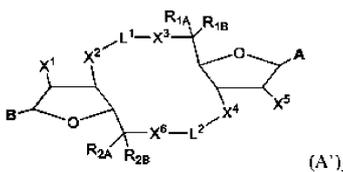
в которой А, В, X, X', G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sub>1A</sub>, R<sub>1B</sub>, R<sub>2A</sub> и R<sub>2B</sub> могут являться такими, как определено где-либо в настоящем документе. Каждый из X<sup>1</sup> и X<sup>5</sup> может независимо являться ориентированным "вверх" или "вниз".

Согласно одному аспекту соединения согласно формуле I или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются



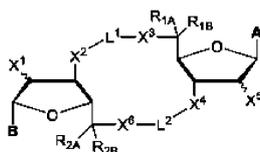
в которой А, В, X, X', G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sub>1A</sub>, R<sub>1B</sub>, R<sub>2A</sub> и R<sub>2B</sub> могут являться такими, как определено где-либо в настоящем документе.

Согласно одному аспекту соединения согласно формуле А' или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются



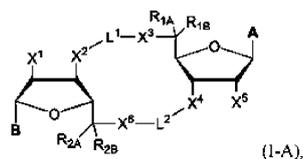
в которой А, В, X, X', X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sub>1A</sub>, R<sub>1B</sub>, R<sub>2A</sub> и R<sub>2B</sub> могут являться такими, как определено где-либо в настоящем документе. Каждый из X<sup>1</sup> и X<sup>5</sup> может независимо являться ориентированным "вверх" или "вниз".

Согласно другому аспекту соединения согласно формуле В' или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются



в которой A, B, X, X', X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sub>1A</sub>, R<sub>1B</sub>, R<sub>2A</sub> и R<sub>2B</sub> могут являться такими, как определено где-либо в настоящем документе. Каждый из X<sup>1</sup> и X<sup>5</sup> может независимо являться ориентированным "вверх" или "вниз".

Согласно другому аспекту соединения согласно формуле I-A или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются



в которой A, B, X, X', X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sub>1A</sub>, R<sub>1B</sub>, R<sub>2A</sub> и R<sub>2B</sub> могут являться такими, как определено где-либо в настоящем документе.

Согласно одному аспекту предусмотрены фармацевтические композиции, которые включают в себя химическое соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение, описанное в общем или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или содержащие их композиции) и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Согласно одному аспекту предусмотрены способы модулирования (например, действия в качестве агониста) активности STING, которые предусматривают приведение в контакт STING с химическим соединением, описанным в настоящем документе (например, соединением, описанным в общем или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, или содержащими их композициями). Способы предусматривают *in vitro* способы, например, приведение в контакт образца, который включает в себя одну или несколько клеток, содержащих STING (например, клетки врожденного иммунитета, например, тучные клетки, макрофаги, дендритные клетки (DC) и клетки - натуральные киллеры) с химическим соединением. Приведение в контакт может, в некоторых случаях, индуцировать иммунный ответ, достаточный для уничтожения по меньшей мере одной из одной или нескольких злокачественных клеток. Способы также могут включать в себя *in vivo* способы, например введения химического соединения субъекту (например, человеку), характеризующемуся наличием заболевания, при котором подавленная или нарушенная передача сигнала STING участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании заболевания (например, злокачественной опухоли; например, рефрактерной злокачественной опухоли).

Согласно другому аспекту предусмотрены способы лечения злокачественной опухоли, которые предусматривают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций).

Согласно дополнительному аспекту предусмотрены способы индукции иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) у субъекта, нуждающегося в этом, которые предусматривают введение субъекту эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций).

Согласно другому аспекту предусмотрены способы индукции, которые индуцируют STING-зависимую продукцию интерферона I типа у нуждающегося в этом субъекта, которые предусматривают введение субъекту эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций).

Согласно дополнительному аспекту предусмотрены способы лечения заболевания, при котором подавленная или нарушенная передача сигнала STING участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании заболевания, которые предусматривают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций).

Согласно другому аспекту предусмотрены способы лечения, которые предусматривают введение субъекту, характеризующемуся наличием заболевания, при котором подавленная или нарушенная передача сигнала STING участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании заболевания, эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций).

мой соли, или содержащих их композиций).

Согласно дополнительному аспекту предусмотрены способы лечения, которые предусматривают введение субъекту химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций), причем химическое соединение вводят в количестве, эффективном для лечения заболевания, при котором подавленная или нарушенная передача сигнала STING участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании заболевания, тем самым осуществляя лечение заболевания.

Варианты осуществления могут включать в себя один или несколько следующих признаков.

Химическое соединение можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами терапии злокачественной опухоли (например, операцией, лучевой терапией, химиотерапией, токсинотерапией, иммунотерапией, криотерапией или генотерапией или их комбинацией; например, химиотерапией, которая предусматривает введение одного или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести или больше) дополнительных химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры дополнительных химиотерапевтических средств выбраны из следующего: алкилирующее средство (например, цисплатин, карбоплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид и/или оксалиплатин); антиметаболит (например, азатиоприн и/или меркаптопурин); терпеноид (например, алкалоид барвинка и/или таксан; например, винкристин, винбластин, винорелбин и/или виндезин, таксол, паклитаксел и/или доцетаксел); топоизомераза (например, топоизомераза I типа и/или топоизомераза 2 типа; например, камптотецины, такие как иринотекан и/или топотекан; амсакрин, этопозид, этопозид фосфат и/или тенипозид); цитотоксический антибиотик (например, актиномицин, антрациклины, доксорубин, даунорубин, валрубин, идарубин, эпирубин, блеомицин, пликамицин и/или митомицин); гормон (например, агонист рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона; например, лейпролидин, гозерелин, трипторелин, гистрелин, бикалутамид, флутамид и/или нилутамид); антитело (например, абциксимаб, адалимумаб, алектумумаб, атлизумаб, базиликсимаб, белимумаб, бевацизумаб, брентуксимаб ведотин, канакинумаб, цетуксимаб, цертолизумаб пегол, даклизумаб, деносумаб, экулизумаб, эфализумаб, гемтузумаб, голимумаб, голимумаб, ибритумомаб труксетан, инфликсимаб, ипилимумаб, муромонаб-CD3, натализумаб, офатумумаб, омализумаб, паливизумаб, панитумумаб, ранибизумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, тозитумомаб и/или трастузумаб); антиангиогенное средство; цитокин; тромботическое средство; ингибирующее рост средство; антигельминтное средство и ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который нацеленно воздействует на рецептор контрольных точек иммунного ответа, выбранный из группы, состоящей из следующего: CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1-PD-L1, PD-1-PD-L2, интерлейкин-2 (IL-2), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), IL-10, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ), T-клеточный иммуноглобулин и муцин 3 (TIM3 или HAVCR2), галектин 9 - TIM3, фосфатидилсерин - TIM3, белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), MHC II класса -LAG3, 4-1BB - лиганд 4-1BB, OX40 - лиганд OX40, GITR, лиганд GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40 - лиганд CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM - BTLA - CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ICOS - лиганд ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2 - TMIGD2, бутирофилины, включая в себя BTNL2, семейство Siglec, представители семейства TIGIT и PVR, KTR, ILT и LIR, NKG2D и NKG2A, MICA и MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, CD39, CD73 аденозин - CD39 - CD73, CXCR4 - CXCL12, фосфатидилсерин, TIM3, фосфатидилсерин - TIM3, SIRPA - CD47, VEGF, нейропилин, CD160, CD30 и CD155 (например, CTLA-4, или PD1, или PD-L1).

Субъект может характеризоваться наличием злокачественной опухоли; например субъект подвергся, и/или подвергается, и/или будет подвергаться одному или нескольким видам противоопухолевой терапии.

Неограничивающие примеры злокачественной опухоли включают в себя следующее: меланома, злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль яичника, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль яичка, уротелиальная карцинома, злокачественная опухоль мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, саркома, аденокарцинома толстой и прямой кишки, стромальные опухоли ЖКТ, желудочно-пищеводная карцинома, злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, злокачественная опухоль поджелудочной железы, злокачественная опухоль почки, печеночно-клеточная злокачественная опухоль, злокачественная мезотелиома, лейкоз, лимфома, миелодиспластический синдром, множественная миелома, переходно-клеточная карцинома, нейробластома, плазмноклеточные опухоли, опухоль Вильмса или печеночно-клеточная карцинома. Согласно определенным вариантам осуществления злокачественная опухоль может представлять собой рефрактерную злокачественную опухоль.

Химическое соединение можно вводить внутриопухолево.

Способы могут дополнительно предусматривать идентификацию субъекта.

Другие варианты осуществления включают в себя те, которые описаны в подробном раскрытии настоящего изобретения и/или формуле изобретения.

Дополнительные определения.

Чтобы облегчить понимание раскрытия, изложенного в настоящем документе, ряд дополнительных терминов определен ниже. Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе и лабораторных процедурах в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанная в настоящем документе, хорошо известна и широко используются в настоящей области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, как правило, имеют то же значение, что обычно понимается специалистом в настоящей области, к которому принадлежит настоящее раскрытие. Каждый из патентов, заявок, опубликованных заявок и других публикаций, о которых упоминается во всем описании изобретения и прилагаемых приложениях, полностью включен в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Используемый в настоящем документе термин "STING" включает в себя без ограничения нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды, олигонуклеотиды, смысловые и бессмысловые полинуклеотидные цепи, комплементарные последовательности, пептиды, полипептиды, белки, гомологичные и/или ортологичные молекулы STING, изоформы, предшественники, мутанты, варианты, производные, сплайс-варианты, аллели, различные разновидности и их активные фрагменты.

Используемый в настоящем документе термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента означает отсутствие постоянного вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению.

"API" относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к вводимому достаточному количеству химического соединения (например, соединения, проявляющего активность в качестве митохондриального разобщающего средства, или его фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрата, и/или кокристалла; например, такого соединения, как никлозамид или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или кокристалл; например, такого соединения, как аналог никлозамида, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или кокристалл), которое будет облегчать в некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащих лечению. Результат включает в себя снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в любом отдельном случае определяют с использованием любой подходящей техники, такой как исследование с эскалацией дозы.

Термин "вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или несущую среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Согласно одному варианту осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходящим для применения в контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением риск/польза (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к составу соединения, который не вызывает существенного раздражения организма, которому его вводят, и не отменяет биологическую активность и свойства соединения. В определенных случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем реакции соединения, описанного в настоящем документе, с такими кислотами, как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем реакции соединения, содержащего кислотную группу, описанного в настоящем документе, с основанием с образованием такой соли, как соль аммония, соль щелочного металла, такая как натриевая или калиевая соль, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция или магния, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п., или с помощью других способов, определенных ранее. Отсутствуют специальные ограничения фармакологически приемлемых солей при условии, что их можно использовать в лекарственных средствах. Примеры соли, которую описанные в настоящем документе соединения образуют с основанием, включают в себя следующее: их соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; их соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; их соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и соль аммония. Соли могут представлять собой соли присоединения кислоты, которые конкретно проиллюстрированы солями присоединения

кислоты со следующим: такие неорганические кислоты, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; такие органические кислоты, как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; такие кислотные аминокислоты, как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения, описанного в настоящем документе, с другими химическими компонентами (которые обобщенно в настоящем документе называются "вспомогательные вещества"), такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства и/или загустители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В настоящей области техники существуют многочисленные техники введения соединения, включая в себя без ограничения: ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, пульмонарное и местное введение.

Термин "субъект" относится к животному, включая в себя без ограничения следующее: примат (например, человек), мартышка, корова, свинья, овца, коза, лошадь, собака, кошка, кролик, крыса или мышь. Термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо в настоящем документе, ссылаясь, например, на субъект - млекопитающее, такое как человек.

Предполагается, что термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" в контексте лечения заболевания или нарушения включают в себя облегчение или устранение нарушения, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием; или относятся к замедлению прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания, нарушения или состояния или одного, или нескольких их симптомов. "Лечение злокачественной опухоли" относится к одному или нескольким следующим эффектам: (1) ингибирование, в некоторой степени, роста опухоли, включая в себя (i) замедление и (ii) полное прекращение роста; (2) снижение числа опухолевых клеток; (3) сохранение размера опухоли; (4) снижение размера опухоли; (5) ингибирование, включая в себя (i) снижение, (ii) замедление или (iii) полное предотвращение инфильтрации опухолевых клеток в периферические органы; (6) ингибирование, включая в себя (i) снижение, (ii) замедление или (iii) полное предотвращение метастазирования; (7) усиление противоопухолевого иммунного ответа, что может привести к (i) сохранению размера опухоли, (ii) снижению размера опухоли, (iii) замедлению роста опухоли, (iv) снижению, замедлению или предотвращению инвазии и/или (8) облегчение, в некоторой степени, тяжести или количества одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением.

Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) или йоду (I).

Термин "алкил" относится к углеводородной цепи, которая может представлять собой неразветвленную или разветвленную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода. Например, C<sub>1-10</sub> указывает на то, что группа может содержать в себе 1-10 (включительно) атомов углерода. Неограничивающие примеры включают в себя метил, этил, изопропил, трет-бутил, н-гексил.

Термин "галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода замещены независимо выбранным галогеном.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу (например, -OCH<sub>3</sub>).

Термин "алкилен" относится к двухвалентному алкилу (например, -CH<sub>2</sub>-).

Термин "алкенил" относится к углеводородной цепи, которая может представлять собой неразветвленную или разветвленную цепь, содержащую одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Алкенильный фрагмент содержит указанное количество атомов углерода. Например, C<sub>2-6</sub> указывает на то, что группа может содержать в себе 2-6 (включительно) атомов углерода.

Термин "алкинил" относится к углеводородной цепи, которая может представлять собой неразветвленную или разветвленную цепь, содержащую одну или несколько углерод-углеродных тройных связей. Алкинильный фрагмент содержит указанное количество атомов углерода. Например, C<sub>2-6</sub> указывает на то, что группа может содержать в себе 2-6 (включительно) атомов углерода.

Термин "арил" относится к 6-углеродной моноциклической, 10-углеродной бициклической или 14-углеродной трициклической ароматической кольцевой системе, в которой 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры арильных групп включают в себя фенил, нафтил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" включает в себя насыщенные циклические углеводородные группы, содержащие 3-10 атомов углерода, предпочтительно 3-8 атомов углерода и более предпочтительно 3-6 атомов углерода, причем циклоалкильная группа может являться необязательно замещенной. Предпочтительные циклоалкильные группы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

Термин "гетероарил" относится к ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома, если она является моноциклической, 1-6 гетероатомов, если она является бициклической, или 1-9 гетероато-

мов, если она является трициклической, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов из N, O или S, если она является моноциклической, бициклической или трициклической соответственно), причем 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероарильных групп включают в себя пиридил, фурил или фуранил, имидазол, бензимидазол, пиримидинил, тиофенил или тиенил, хиолинил, индолил, тиазолил и т.п.

Термин "гетероцикл" относится к неароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома, если она является моноциклической, 1-6 гетероатомов, если она является бициклической, или 1-9 гетероатомов, если она является трициклической, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атома углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов из N, O или S, если она является моноциклической, бициклической или трициклической соответственно), причем 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклических групп включают в себя пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и т.п.

Кроме того, подразумевается, что атомы, образующие соединения согласно настоящим вариантам осуществления, включают в себя все изотопные формы таких атомов. Изотопы, используемые в настоящем документе, включают в себя те атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но различными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий, и изотопы углерода включают в себя  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ .

Детали одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из описания и формулы изобретения.

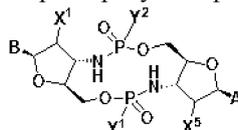
### Подробное раскрытие настоящего изобретения

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены химические соединения (например, соединение, которое модулирует (например, действует в качестве агониста) стимулятор генов интерферона (STING), или фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или кокристалл, и/или лекарственная комбинация соединения), которые являются применимыми, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при которых уменьшение или увеличение активности STING (например, уменьшение, например, при состоянии, заболевании или нарушении, ассоциированных с подавленной или нарушенной передачей сигнала STING) участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании состояния, заболевания или нарушения (например, злокачественной опухоли) у субъекта (например, человека).

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе химические соединения индуцируют иммунный ответ у субъекта (например, человека). Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе химические соединения индуцируют STING-зависимую продукцию интерферона I типа у субъекта (например, человека). Согласно настоящему раскрытию также предусмотрены композиции, а также другие способы их применения и получения.

Соединения согласно формуле I.

Согласно одному аспекту соединение характеризуется формулой

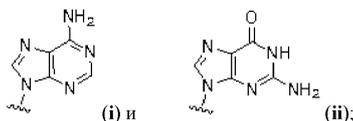


где

$X^1$  и  $X^5$  каждый независимо представляет собой галоген или -OH;

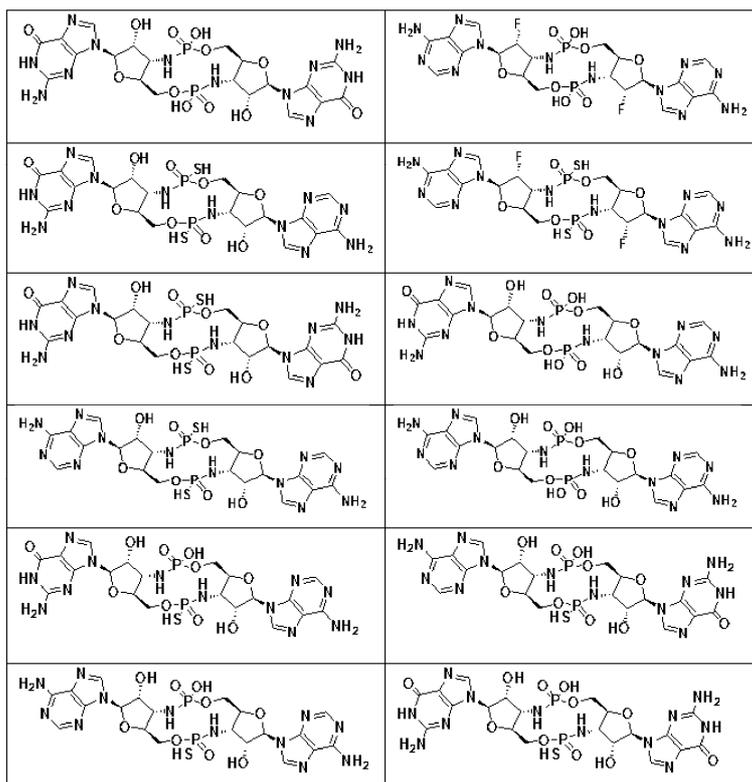
$Y^1$  и  $Y^2$  каждый независимо представляет собой -OH или -SH; и

A и B каждый независимо представляет собой



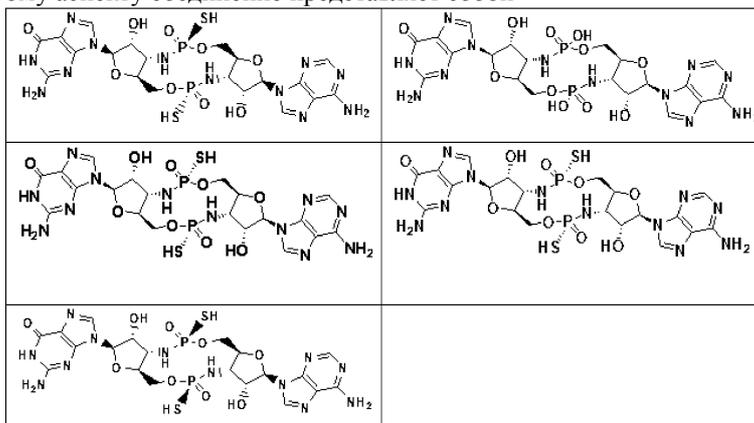
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой



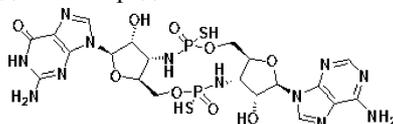
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой



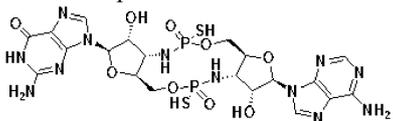
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой

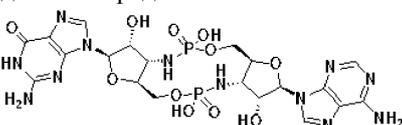


или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой

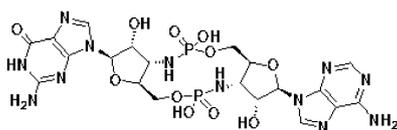


Согласно другому аспекту соединение представляет собой

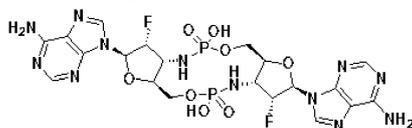


или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой

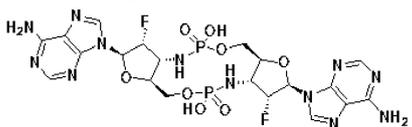


Согласно другому аспекту соединение представляет собой

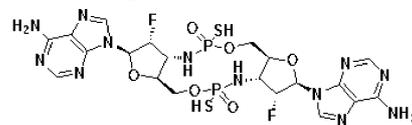


или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой

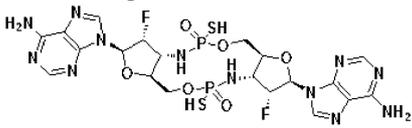


Согласно другому аспекту соединение представляет собой

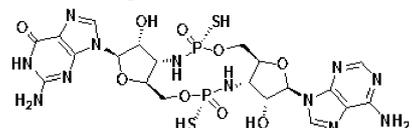


или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

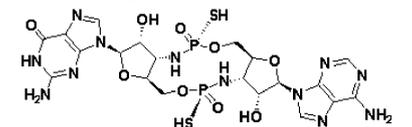
Согласно другому аспекту соединение представляет собой



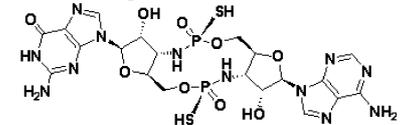
Согласно другому аспекту соединение представляет собой



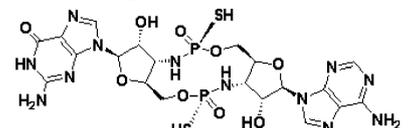
Согласно другому аспекту соединение представляет собой



Согласно другому аспекту соединение представляет собой



Согласно другому аспекту соединение представляет собой



Согласно другому аспекту соединение выбрано из следующего:

(1S,3R,6S,8R,9R,10S,12R,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-дисульфанил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6.10</sup>]октадекан-3,12-дион;

(1S,3S,6S,8R,9R,10S,12R,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-дисульфанил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6.10</sup>]октадекан-3,12-дион;

(1S,3S,6S,8R,9R,10S,12S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-дисульфанил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6.10</sup>]октадекан-3,12-дион;

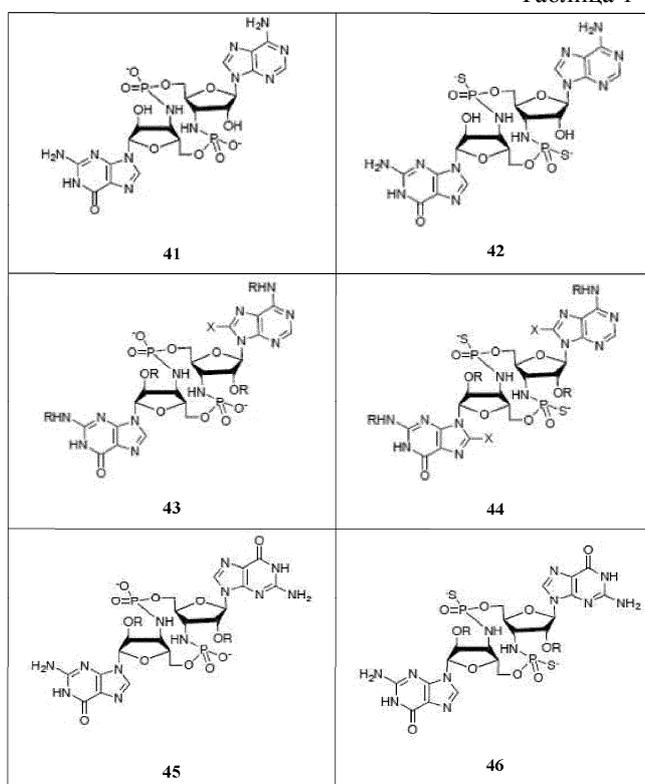
(1S,3R,6S,8R,9R,10S,12S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-дисульфанил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6.10</sup>]октадекан-3,12-дион; или

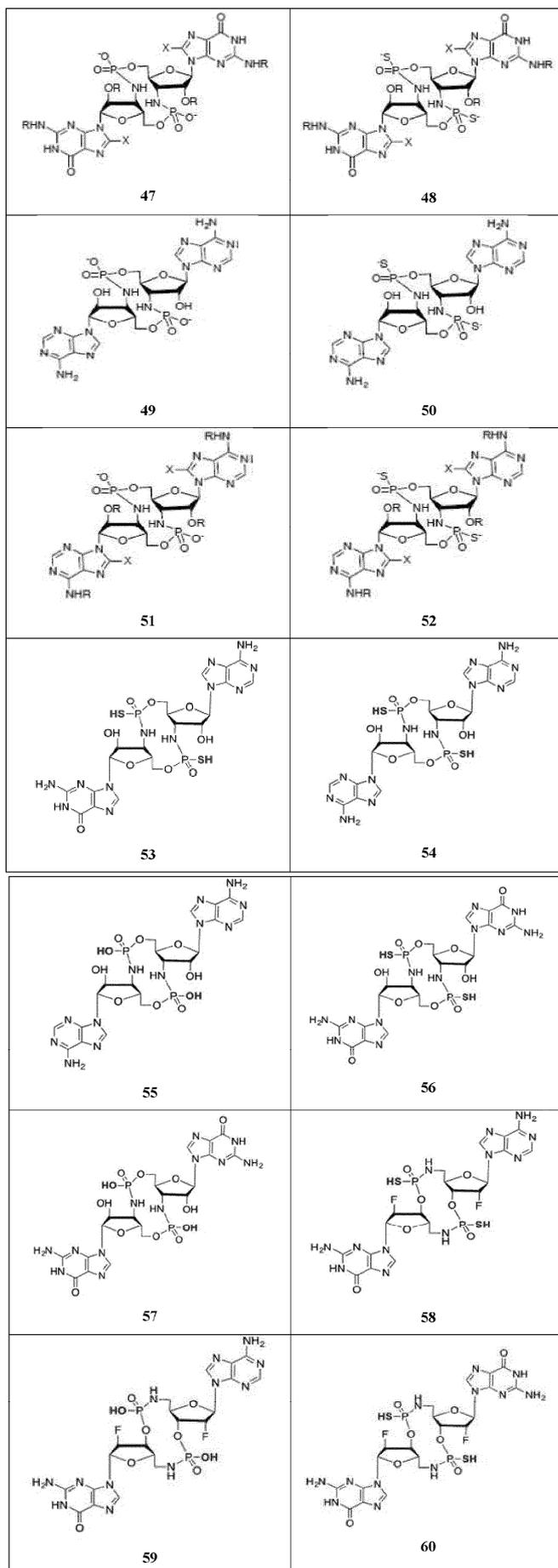
(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-3,9,12,18-тетрагидрокси-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6.10</sup>]октадекан-3,12-дион.

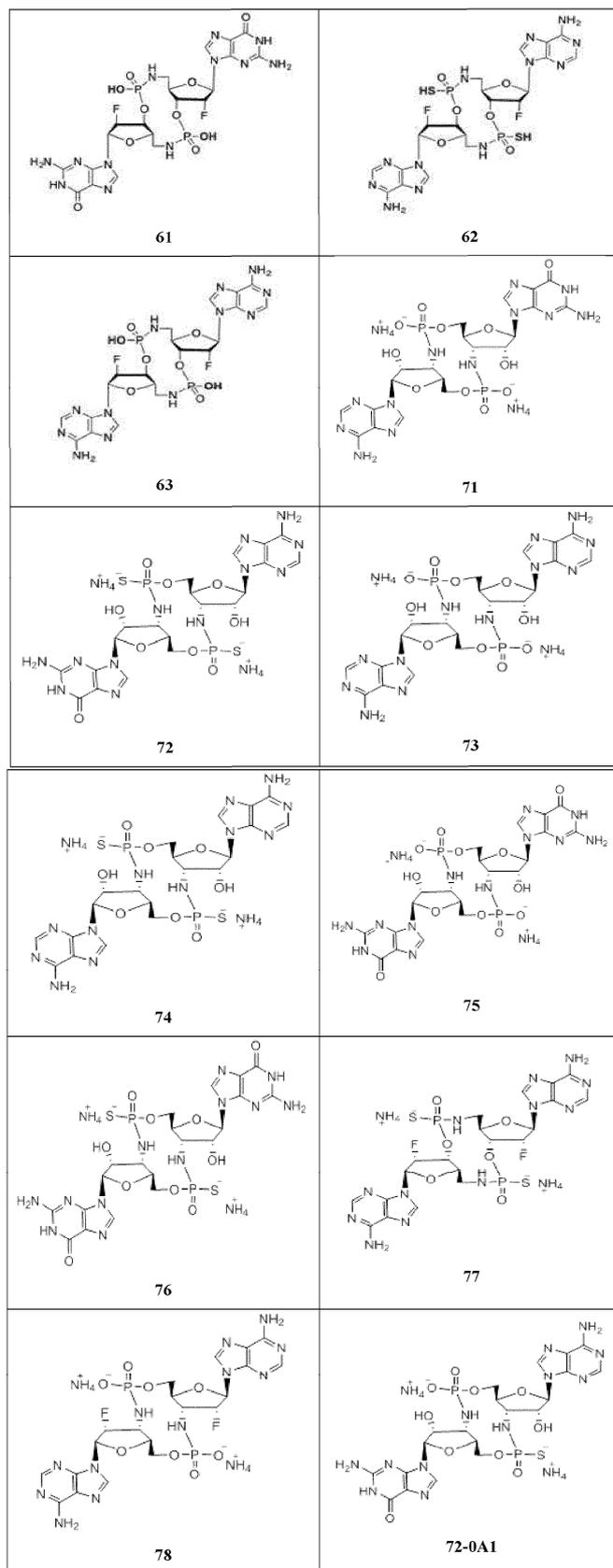
Репрезентативные и неограничивающие примеры соединений согласно формуле I показаны в табл.

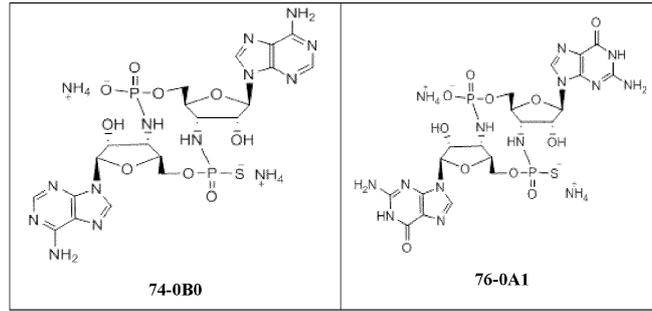
1.

Таблица 1









Фармацевтические композиции и введение.

Общие положения.

Согласно некоторым вариантам осуществления химическое соединение (например, соединение, которое модулирует (например, действует в качестве агониста) STING, или его фармацевтически приемлемую соль, и/или гидрат, и/или кокристалл, и/или лекарственную комбинацию) вводят в качестве фармацевтической композиции, которая включает в себя химическое соединение и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и необязательно одно или несколько дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления химические соединения можно вводить в комбинации с одним или несколькими общепринятыми фармацевтическими вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают в себя без ограничения следующее: ионообменные вещества, глинозем, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- $\alpha$ -токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Tween, полоксамеры или другие сходные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как альбумин сыворотки человека, буферные вещества, такие как фосфаты, трис, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичного глицерида и насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протамин сульфат, двузамещенный гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена и ланолин. Такие циклодекстрины, как  $\alpha$ -,  $\beta$ -, и  $\gamma$ -циклодекстрин, или химические модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая в себя 2- и 3-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также можно использовать для усиления доставки описанных в настоящем документе соединений. Можно получить лекарственные формы или композиции, содержащие химическое соединение, описанное в настоящем документе, в диапазоне, составляющем 0,005-100% с оставшейся частью, образованной нетоксическим вспомогательным веществом. Предусмотренные композиции могут содержать 0,001-100% химического соединения, предусмотренного в настоящем документе, согласно одному варианту осуществления 0,1-95%, согласно другому варианту осуществления 75-85%, согласно дополнительному варианту осуществления 20-80%. Современные способы получения таких лекарственных форм являются известными или будут очевидными специалистам в настоящей области техники; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Пути введения и компоненты композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе химические соединения или их фармацевтическую композицию можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, с помощью любого приемлемого пути введения. Приемлемые пути введения включают в себя без ограничения буккальный, кожный, эндоцервикальный, эндосинуальный, эндотрахеальный, энтеральный, эпидуральный, интерстициальный, интраабдоминальный, внутриартериальный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, интрацеребральный, интрацистеральный, интракоронарный, интрадермальный, внутрипроточный, интрадуоденальный, интрадуральный, интраэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, внутридесневой, внутривоздушной, интралимфатический, интрамедуллярный, интраменингеальный, внутримышечный, внутривариальный, интраперитонеальный, внутривоскрестный, внутривоскрестный, интрасинальный (путь введения в околоносовые синусы), интраспинальный, интрасиновиальный, интратестикулярный, интратекальный, интратубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, интраваскулярный, внутривенный, назальный, назогастральный, пероральный, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляция), подкожный, сублингвальный, субмукозный, местный, трансдермальный, трансмукозный, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный. Согласно определенным вариантам осуществления предпочтительный путь введения представляет собой парентеральный (например, внутриопухолевый).

Композиции можно составить для парентерального введения, например составить для инъекции посредством внутривенного, внутримышечного, подкожного или даже интраперитонеального путей.

Как правило, такие композиции можно получить в виде инъекционных препаратов либо в виде жидких растворов или суспензий; также можно получить твердые формы, подходящие для применения для получения растворов или суспензий при добавлении жидкости перед инъекцией; и препараты также можно эмульгировать. Получение таких составов будет известно специалистам в настоящей области техники в свете настоящего раскрытия.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают в себя стерильные водные растворы или дисперсии; составы, включая в себя кунжутное масло, арахисовое масло или водный пропиленгликоль; и стерильные порошки для получения для немедленного приема стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна являться стерильной и должна являться жидкой в той степени, чтобы ее можно было легко ввести с помощью инъекции. Она также должна быть стабильной при условиях производства и хранения, и ее необходимо предохранять от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Носитель также может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Необходимо поддерживать правильную текучесть, например, путем применения оболочки, такой как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно осуществить за счет различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тиомерсала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включить изотонические средства, например сахара или хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно обеспечить с помощью применения в композициях средств, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы получают путем введения активных соединений в необходимом количестве в соответствующем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей фильтровальной стерилизацией. Как правило, дисперсии получают путем введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительные способы получения представляют собой техники вакуумной сушки и лиофилизации, которые дают на выходе порошок активного ингредиента, вместе с любым дополнительным требуемым ингредиентом из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Внутриопухолевые инъекции обсуждают, например, в Lammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" Neoplasia. 2006, 10, 788-795.

Фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, применимые в ректальной композиции в виде геля, крема, клизмы или ректального суппозитория, включают в себя без ограничения любое одно или несколько из следующего: глицериды масла какао, синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ (как мази ПЭГ), глицерин, желатин с глицерином, гидрогенизированные растительные масла, полноксамеры, смеси полиэтиленгликолей различных молекулярных масс и сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля, вазелин, безводный ланолин, жир печени акулы, сахаринат натрия, ментол, масло сладкого миндаля, сорбит, бензоат натрия, apoxid SBN, ванильное эфирное масло, аэрозоль, парабены в феноксиэтаноле, натрийметил-п-оксибензоат, натрийпропил-п-оксибензоат, диэтиламин, карбомеры, карбопол, метилоксибензоат, макрогол-цетостеариловый эфир, кокоилкаприлокапрат, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, жидкий парафин, ксантановая камедь, карбоксиметабисульфит, эдетат натрия, бензоат натрия, метабисульфит калия, экстракт косточек грейпфрута, метилсульфонилметан (MSM), молочная кислота, глицин, витамины, такие как витамин А и Е, и ацетат калия.

Согласно определенным вариантам осуществления суппозитории можно получить путем смешивания описанных в настоящем документе химических соединений с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при окружающей температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. Согласно другим вариантам осуществления композиции для ректального введения находятся в форме клизмы.

Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения или их фармацевтическая композиция являются подходящими для локальной доставки в пищеварительный или желудочно-кишечный тракт посредством перорального введения (например, твердые или жидкие лекарственные формы).

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают в себя капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химическое соединение смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или следующим: а) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и салициловая кислота, б) связующие, такие как, на-

пример, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) влагоудерживающие средства, такие как глицерин, d) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, e) замедляющие растворение средства, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, натрий-лаурилсульфат и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные средства. Твердые композиции сходного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Согласно одному варианту осуществления композиции будут принимать форму единичной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать, наряду с химическим соединением, предусмотренным в настоящем документе, такой разбавитель, как лактоза, сахароза, фосфат дикальция или тому подобное; такое смазывающее средство, как стеарат магния или тому подобное; и такое связующее, как крахмал, гуммиарабик, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлоза или тому подобное. В другой твердой лекарственной форме порошок, окатанные микрогранулы, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах, ПЭГ, полоксамере 124 или триглицеридах) инкапсулируют в капсулу (капсулу на основе желатина или целлюлозы). Также предусмотрены единичные лекарственные формы, в которых одно или несколько химических соединений, предусмотренных в настоящем документе, или дополнительных активных средств физически разделены; например, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; двухкамерные желатиновые капсулы и т.д. Также предусмотрены кишечнорастворимые пероральные лекарственные формы и пероральные лекарственные формы с отсроченным высвобождением.

Другие физиологически приемлемые соединения включают в себя смачивающие средства, эмульгирующие средства, диспергирующие средства или консерванты, которые являются особенно применимыми для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты хорошо известны и включают в себя, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления вспомогательные вещества являются стерильными и, как правило, не содержат нежелательный материал. Указанные композиции можно стерилизовать с помощью общепринятых хорошо известных техник стерилизации. Для вспомогательных веществ различных пероральных лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы, стерильность не является необходимой. Стандарт USP/NF, как правило, является достаточным.

Согласно определенным вариантам осуществления твердые пероральные лекарственные формы могут дополнительно включать в себя один или несколько компонентов, которые химически и/или структурно предрасполагают композицию к доставке химического соединения в желудок или нижние отделы ЖКТ; такие как, например, восходящая ободочная кишка, и/или поперечная ободочная кишка, и/или дистальные отделы толстой кишки, и/или тонкая кишка. Иллюстративные техники получения составов описаны, например, в Filipiski, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 776-802, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры включают в себя техники нацеленного воздействия на верхние отделы ЖКТ, например Accordion Pill (Intec Pharma), флотирующие капсулы и материалы, способные прикрепляться к слизистым оболочкам.

Другие примеры включают в себя техники нацеленного воздействия на нижние отделы ЖКТ. Для нацеленного воздействия на различные области в кишечнике доступны несколько кишечнорастворимых/чувствительных к pH оболочек и вспомогательных веществ. Указанные материалы, как правило, представляют собой полимеры, которые разработаны, чтобы растворяться или подвергаться эрозии в конкретных диапазонах pH, выбранных на основании области ЖКТ, в которой необходимо высвобождение лекарственного средства. Указанные материалы также функционируют для защиты чувствительных к действию кислоты лекарственных средств от жидкости желудка или ограничения воздействия в случаях, когда активный ингредиент может являться раздражающим для верхних отделов ЖКТ (например, серии фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, Coateric (поливинилацетатфталат), ацетатфталат целлюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, серии Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Marcoat). Другие техники включают в себя лекарственные формы, которые соответствуют местной флоре в ЖКТ, капсулу контролируемой давлением доставки в толстую кишку и Pulsincap.

Глазные композиции могут включать в себя без ограничения одно или несколько из любого из следующего: вискозны (например, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, Pluronic (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, бензалкония хлорид, EDTA, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный оксихлорокомплекс; Allergan, Inc.)).

Местные композиции могут включать в себя мази и кремы. Мази представляют собой полутвердые препараты, которые, как правило, основаны на вазелине или других производных нефти. Кремы, содержащие выбранное активное средство, как правило, являются вязкими жидкими или полутвердыми эмульсиями, часто либо масло-в-воде или вода-в-масле. Кремовые основы, как правило, являются смываемыми водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляную фазу, которая также иногда называется "внутренняя" фаза, как правило, составляет вазелин и жирный спирт, такой как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза, как правило, хотя и не обязательно, превышает масляную фазу по объему и, как правило, содержит влагоудерживающее средство. Эмульгатор в кремевом составе, как правило, представляет собой неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и в случае других носителей или несущих сред, основа для мази должна являться инертной, стабильной, нераздражающей и гипоаллергенной.

Согласно любому из предыдущих вариантов осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать в себя одно или несколько из следующего: липиды, попеременно-сшитые между слоями многослойные везикулы, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе сополимера поли-D,L-молочной и гликолевой кислот [PLGA] или ангидрида и покрытые нанопористыми частицами липидные бислои.

#### Дозировки.

Дозировки могут варьировать в зависимости от потребности пациента, тяжести состояния, подлежащего лечению, и конкретного используемого соединения. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации может осуществить специалист в медицинской области техники. Общую суточную дозировку можно разделить и вводить частями в течение дня или посредством обеспечения непрерывной доставки.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мг/кг (например, от приблизительно 0,001 до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 150 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,5 мг/кг; от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,1 мг/кг; от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,1 до приблизительно 150 мг/кг; от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг; от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мг/кг; от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мг/кг).

Вышеупомянутые дозировки можно вводить ежедневно (например, в виде одноразовой дозы или в виде двух или больше разделенных доз) или не на ежедневной основе (например, через день, через два дня на третий, каждые три дня, раз в неделю, два раза в неделю, каждые две недели, один раз в месяц).

Согласно некоторым вариантам осуществления период введения соединения, описанного в настоящем документе, составляет в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или больше. Согласно дополнительному варианту осуществления период, в течение которого введение останавливают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или больше. Согласно варианту осуществления терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение периода времени с последующим отдельным периодом времени. Согласно другому варианту осуществления терапевтическое соединение вводят в течение первого периода и второго периода после первого периода, при этом введение останавливают в течение второго периода с последующим третьим периодом, в котором введение терапевтического соединения останавливают, и затем четвертым периодом после третьего периода, в котором введение останавливают. Согласно аспекту настоящего варианта изобретения период введения терапевтического соединения, за которым следует период, в котором введение останавливают, повторяют в течение определенного или неопределенного периода времени. Согласно дополнительному варианту осуществления период введения составляет в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или больше. Согласно дополнительному варианту осуществления период, в течение которого введение останавливают, составляет в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или

больше.

Способы лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы лечения субъекта, характеризующегося наличием состояния, заболевания или нарушения, при которых уменьшение или увеличение активности STING (например, уменьшение, например, подавленная или нарушенная передача сигнала STING) участвует в патологии, и/или симптомах, и/или прогрессировании состояния, заболевания или нарушения (например, иммунных нарушений, злокачественной опухоли). Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе химические соединения индуцируют иммунный ответ у субъекта (например, человека). Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе химические соединения индуцируют STING-зависимую продукцию интерферона I типа у субъекта (например, человека).

Показания.

Согласно некоторым вариантам осуществления состояние, заболевание или нарушение представляют собой злокачественную опухоль. Неограничивающие примеры злокачественной опухоли включают в себя меланому, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфоидные злокачественные опухоли. Более конкретные примеры таких злокачественных опухолей включают в себя следующее: злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль толстой кишки, злокачественная опухоль прямой кишки, злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, злокачественная опухоль почки, светлоклеточная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль легкого, включая в себя мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого, плоскоклеточная злокачественная опухоль (например, эпителиальная плоскоклеточная злокачественная опухоль), злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль яичника, злокачественная опухоль предстательной железы, новообразования предстательной железы, злокачественная опухоль печени, злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль брюшной полости, печеночно-клеточная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль желудка, включая в себя злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественная опухоль поджелудочной железы, злокачественная опухоль головы и шеи, глиобластома, ретинобластома, астроцитомы, текомы, арренобластомы, гепатома, гематологические злокачественные опухоли, включая в себя следующее: неходжкинская лимфома (NHL), множественная миелома, миелодиспластические нарушения, миелопролиферативные нарушения, хронический миелогенный лейкоз и острые гематологические злокачественные опухоли, карцинома эндометрия и матки, эндометриоз, стромальная саркома эндометрия, фибросаркомы, хориокарцинома, карцинома слюнной железы, злокачественная опухоль вульвы, злокачественная опухоль щитовидной железы, карциномы пищевода, карцинома печени, карцинома анальной области, карцинома полового члена, карцинома носоглотки, карциномы гортани, саркома Капоши, тучноклеточная саркома, саркома яичника, саркома матки, меланома, злокачественная мезотелиома, карциномы кожи, шваннома, олигодендроглиома, нейробластомы, нейроэктодермальная опухоль, рабдомиосаркома, остеогенная саркома, лейомиосаркомы, саркома Юинга, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, карциномы мочевыводящих путей, карциномы щитовидной железы, опухоль Вильмса, а также аномальная пролиферация сосудов, ассоциированная с факоматозами, отеком (таким как отек, ассоциированный с опухолями головного мозга) и синдромом Мейгса. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой меланому.

Согласно некоторым вариантам осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой неврологическое нарушение, которое включает в себя нарушения, в которые вовлечена центральная нервная система (головной мозг, ствол головного мозга и мозжечок), периферическая нервная система (включая в себя черепно-мозговые нервы) и автономная нервная система (части которой расположены как в центральной, так и периферической нервной системе). Неограничивающие примеры злокачественной опухоли включают в себя следующее: приобретенная эпилептиформная афазия; острый диссеминированный энцефаломиелит; аденолейкодистрофия; возрастная макулострофия; агенез мозолистого тела; агнозия; синдром Экарди; болезнь Александра; болезнь Альперса; альтернирующая гемиплегия; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; боковой амиотрофический склероз; анэнцефалия; синдром Ангельмана; ангиоматоз; аноксия; афазия; апраксия; арахноидальные кисты; арахноидит; мальформация Арнольда-Киари; артериовенозная мальформация; синдром Аспергера; синдром атаксителеангиэктазии; синдром дефицита внимания и гиперактивности; аутизм; вегетативная дисфункция; боль в позвоночнике; болезнь Баттена; болезнь Бехчета; паралич Белла; доброкачественный эссенциальный блефароспазм; доброкачественные эпилептические разряды детства; амиотрофия; идиопатическая внутричерепная гипертензия; болезнь Бинсвангера; блефароспазм; синдром Блоха-Сульцбергер; повреждение плечевого нервного сплетения; абсцесс головного мозга; травма головного мозга; опухоли головного мозга (включая в себя мультиформную глиобластому); опухоль спинного мозга; синдром Броун-Секара; болезнь Канавана; синдром запястного канала; каузалгия; таламический синдром; центральный pontинный миелолиз; краниальное нарушение; аневризма сосудов головного мозга; церебральный артериосклероз; церебральная атрофия; церебральный гигантизм; церебральный паралич; болезнь Шарко-Мари-Тута; вызванная химиотерапией невропатия и невропатическая боль; мальформация Киари;

хорея; хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; хроническая боль; хронический регионарный болевой синдром; синдром Коффина-Лоури; кома, включая в себя устойчивое вегетативное состояние; врожденный глазолицевой паралич; кортико-базальная дегенерация; краниальный артериит; краниосиностоз; болезнь Крейцфельда-Якоба; кумулятивные травматические расстройства; синдром Иценко-Кушинга; инклюзионная цитомегалия; цитомегаловирусная инфекция; синдром пляшущих глаз-пляшущих стоп; синдром Денди-Уокера; болезнь Доусона; синдром Де Морсье; паралич Дежерин-Клюмпке; деменция; дерматомиозит; диабетическая невропатия; диффузный склероз; вегетативная дистония; дисграфия; дислексия; дистонии; ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия; синдром пустого турецкого седла; энцефалит; грыжа головного мозга; энцефалотригеминальный ангиоматоз; эпилепсия; спинальный паралич Эрба; эссенциальное дрожание; болезнь Фабри; болезнь Фара; обморок; семейный спастический паралич; фебрильные судороги; синдром Фишера; атаксия Фридрейха; лобно-височная деменция и другие "таупатии"; болезнь Гоше; синдром Герстманна; гигантоклеточный артериит; гигантоклеточная инклюзионная болезнь; глобально-клеточная лейкодистрофия; синдром Гийена-Барре; HTLV-1 - ассоциированная миелопатия; болезнь Галлервордена-Шпатца; черепно-мозговая травма; головная боль; односторонний лицевой спазм; наследственная параплегия; наследственная полиневропатическая атаксия; синдром коленчатого узла; опоясывающий герпес; синдром Хираямы; ВИЧ - ассоциированная деменция и невропатия (также неврологические проявления СПИД); голопрозэнцефалия; болезнь Гентингтона и другие заболевания полиглутаминовых повторов; гидранэнцефалия; гидроцефалия; гиперкортицизм; гипоксия; иммунно-опосредованный энцефаломиелит; миозит с включенными тельцами; синдром недержания пигмента; инфантильная болезнь накопления фитановой кислоты; ювенильная форма болезни Рефсума; судороги младенческие; воспалительная миопатия; интракраниальная киста; внутрочерепная гипертензия; синдром Жубера; синдром Кернса-Сейра; болезнь Кеннеди; синдром Кинсбурна; синдром Клиппеля-Фейля; болезнь Краббе; болезнь Кугельберга-Веландера; куру; болезнь Лафора; миастенический синдром Ламберта-Итона; синдром Ландау-Клефнера; латеральный медулярный синдром (синдром Валленберга); нарушения обучаемости; болезнь Лея; синдром Леннокса-Гасто; синдром Леша-Нихана; лейкодистрофия; деменция с тельцами Леви; лиссэнцефалия; синдром запертого человека; болезнь Лу Герига (т.е. заболевание двигательных нейронов или боковой амиотрофический склероз); заболевание поясничных дисков; болезнь Лайма - неврологические осложнения; болезнь Мачадо-Джозефа; макроэнцефалия; мегалэнцефалия; синдром Мелькерссона-Розенталя; болезнь Меньера; менингит; болезнь Менкеса; метахроматическая лейкодистрофия; микроцефалия; мигрень; синдром Миллера-Фишера; миниинсульты; митохондриальные миопатии; синдром Мебиуса; амиотрофия одной конечности; заболевание двигательных нейронов; болезнь мойя-мойя; мукополисахаридоз; мультиинфарктная деменция; многофокальная моторная невропатия; рассеянный склероз и другие демиелинизирующие нарушения; множественная системная атрофия с постуральной артериальной гипотензией; мышечная дистрофия; тяжелая миастения; миелинокластический диффузный склероз; ранняя миклоническая энцефалопатия; миоклония; миопатия; врожденная миотония; нарколепсия; нейрофиброматоз; злокачественный нейролептический синдром; неврологические проявления СПИД; неврологические осложнения красной волчанки; нейромиотония; нейрональный цероидный липофусциноз; аномалии миграции нейронов; болезнь Ниманна-Пика; синдром О'Салливан-Маклеода; затылочная невралгия; скрытая дисрафия спинного мозга; синдром Отахара; оливопонтocerebellарная атрофия; опсоклонус-миоклонус; неврит зрительного нерва; ортостатическая гипотензия; синдром профессиональной перегрузки; парестезия; болезнь Паркинсона; врожденная парамиотония; паранеопластические заболевания; пароксизмальные приступы; синдром Парри-Ромберга; синдром Пелицеуса-Мерцбахера; периодический паралич; периферическая невропатия; болезненная невропатия и невропатическая боль; устойчивое вегетативное состояние; первазивные расстройства развития; световой чихательный рефлекс; болезнь накопления фитановой кислоты; болезнь Пика; защемленный нерв; опухоли гипофиза; полимиозит; порэнцефалия; постполиомиелитный синдром; постгерпетическая невралгия; послеинфекционный энцефаломиелит; постуральная артериальная гипотензия; синдром Прадера-Вилли; первичный латеральный склероз; прионные заболевания; прогрессирующая гемифациальная атрофия; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; прогрессирующая склерозирующая полиодистрофия; прогрессирующий надъядерный паралич; доброкачественная внутрочерепная гипертензия; синдром Рамсея-Ханта (I и II типы); энцефалит Расмуссена; синдром рефлекторной симпатической дистрофии; болезнь Рефсума; нарушения от повторяющихся движений; туннельный синдром; синдром беспокойных ног; ассоциированная с ретровирусом миелопатия; синдром Ретта; синдром Рейе; пляска святого Вита; болезнь Сандхоффа; болезнь Шильдера; шизэнцефалия; септооптическая дисплазия; синдром детского сотрясения; опоясывающий герпес; синдром Шая-Дрейджера; синдром Шегрена; апноэ во сне; синдром Сотоса; мышечная спастичность; расщепление позвоночных дуг; повреждение спинного мозга; опухоли спинного мозга; спинальная мышечная атрофия; синдром скованного человека; инсульт; синдром Стерджа-Вебера; подострый склерозирующий панэнцефалит; субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия; хорея Сиденгама; обморок; синдром сирингомиелия; поздняя дискинезия; болезнь Тея-Сакса; височный артериит; синдром фиксированного спинного мозга; болезнь Томсена; компрессионный синдром верхней апертуры грудной клетки; невралгия тройничного нерва; паралич Тодда; синдром Туретта; преходящее нарушение мозго-

вого кровообращения; трансмиссивная губчатая энцефалопатия; поперечный миелит; травматическое повреждение головного мозга; тремор; тригеминальная невралгия; тропический спастический парез; туберозный склероз; сосудистая деменция (мультиинфарктная деменция); васкулит, включая в себя височный артериит; болезнь фон Гиппеля-Линдау; синдром Валленберга; болезнь Верднига-Гоффмана; синдром Веста; травма от внезапного резкого движения головы и шеи; синдром Вильямса; болезнь Вильсона и синдром Цельвегера.

Согласно некоторым вариантам осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание. Неограничивающие примеры включают в себя ревматоидный артрит, системную красную волчанку, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника (IBD), включая в себя болезнь Крона (CD) и неспецифический язвенный колит (UC), которые представляют собой хронические воспалительные состояния с полиэтиологичной предрасположенностью. Согласно определенным вариантам осуществления состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника. Согласно определенным вариантам осуществления состояние представляет собой болезнь Крона, аутоиммунный колит, ятрогенный аутоиммунный колит, неспецифический язвенный колит, колит, вызванный одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, колит, вызванный лечением с помощью адоптивной клеточной терапии, колит, ассоциированный с одним или несколькими аллоиммунными заболеваниями (такими как реакция "трансплантат-против-хозяина", например, острая реакция "трансплантат-против-хозяина" и хроническая реакция "трансплантат-против-хозяина"), лучевой энтерит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, микроскопический колит и лучевой энтерит. Согласно определенным из указанных вариантов осуществления состояние представляет собой аллоиммунное заболевание (такое как реакция "трансплантат-против-хозяина", например, острая реакция "трансплантат-против-хозяина" и хроническая реакция "трансплантат-против-хозяина"), целиакию, синдром раздраженного кишечника, ревматоидный артрит, красную волчанку, склеродермию, псориаз, кожную T-клеточную лимфому, увеит и мукозит (например, мукозит ротовой полости, мукозит пищевода или мукозит кишечника).

Согласно некоторым вариантам осуществления модулирование иммунной системы с помощью STING обеспечивает лечение заболеваний, включая в себя заболевания, вызванные чужеродными агентами. Иллюстративные инфекции, вызванные чужеродными агентами, которые можно лечить и/или предотвращать с помощью способа согласно настоящему изобретению, включают в себя инфекцию, вызванную бактерией (например, грамположительной или грамотрицательной бактерией), инфекцию, вызванную грибом, инфекцию, вызванную простейшим, и инфекцию, вызванную вирусом. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения инфекция представляет собой бактериальную инфекцию (например, инфекцию, вызванную *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. или энтерококками, устойчивыми к ванкомицину). Согласно другому варианту осуществления инфекция представляет собой грибковую инфекцию (например, инфекцию, вызванную плесневым, дрожжевым или высшим грибом). Согласно другому варианту осуществления инфекция представляет собой простейшими (например, инфекцию, вызванную одноклеточным или многоклеточным простейшим, включая в себя *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayentanensis* и *Toxoplasma gondii*). Согласно другому варианту осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию (например, инфекцию, вызванную вирусом, ассоциированным со СПИД, птичий грипп, ветряная оспа, герпетические лихорадки, вирусная инфекция верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, инфекционный мононуклеоз, грипп, корь, паротит, фарингит, пневмония, краснуха, SARS и инфекция нижних или верхних дыхательных путей (например, респираторно-синцитиальный вирус)).

Согласно некоторым вариантам осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой гепатит В (см., например, международную патентную публикацию № WO 2015/061294).

Согласно некоторым вариантам осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой мукозит, также известный как стоматит, который может возникать в результате химиотерапии или лучевой терапии, либо отдельно, либо в комбинации, а также повреждение, вызванное воздействием облучения вне контекста лучевой терапии.

Согласно некоторым вариантам осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой увеит, который представляет собой воспаление сосудистой оболочки глаза (например, передний увеит, например, иридоциклит или ирит; средний увеит (также известный как промежуточный увеит); задний увеит или хориоретинит, например, панувеит).

Комбинированная терапия.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены как режимы монотерапии, а также режимы комбинированной терапии.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы могут дополнительно предусматривать введение одного или нескольких дополнительных видов терапии (например, одного или нескольких дополнительных терапевтических средств и/или одного или нескольких терапевтических режимов) в комбинации с введением описанных в настоящем документе соединений.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы мо-

гут дополнительно предусматривать введение одного или нескольких дополнительных видов противоопухолевой терапии.

Один или несколько дополнительных видов противоопухолевой терапии могут включать в себя без ограничения следующее: операция, лучевая терапия, химиотерапия, токсинотерапия, иммунотерапия, криотерапия, противоопухолевые вакцины (например, вакцина против HPV, вакцина против гепатита В, Oncophage, Provenge) и генотерапия, а также их комбинации. Иммунотерапия, включая в себя без ограничения адоптивную клеточную терапию, получение стволовых клеток и/или дендритных клеток, переливания крови, виды лаважа и/или другие виды лечения, включая в себя без ограничения замораживание опухоли.

Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько дополнительных видов противоопухолевой терапии представляют собой химиотерапию, которая может предусматривать введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой иммуномодулирующий фрагмент, например ингибитор контрольных точек иммунного ответа. Согласно определенным из указанных вариантов осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа нацеленно воздействует на рецептор контрольных точек иммунного ответа, выбранный из группы, состоящей из следующего: CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1-PD-L1, PD-1-PD-L2, интерлейкин-2 (IL-2), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), IL-10, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ), Т-клеточный иммуноглобулин и муцин 3 (TIM3 или HAVCR2), галектин 9 - TIM3, фосфатидилсерин - TIM3, белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), MHC II класса - LAG3, 4-1BB - лиганд 4-1BB, OX40 - лиганд OX40, GITR, лиганд GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25 - TL1A, CD40L, CD40 - лиганд CD40, HVEM-LIGHT - LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD 160, HVEM - LIGHT, HVEM - BTLA - CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ICOS - лиганд ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2 - TMIGD2, бутирофилины, включая в себя BTNL2, семейство Siglec, представители семейства TIGIT и PVR, KIR, ILT и LIR, NKG2D и NKG2A, MICA и MICB, CD244, CD28, CD86-CD28, CD86 - CTLA, CD80-CD28, CD39, CD73 аденозин - CD39-CD73, CXCR4 - CXCL12, фосфатидилсерин, TIM3, фосфатидилсерин - TIM3, SIRPA - CD47, VEGF, нейрокилин, CD160, CD30 и CD155; например, CTLA-4 или PD1 или PD-L1). См., например, Postow, M. J. Clin. Oncol. 2015, 33, 1.

Согласно определенным из указанных вариантов осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из группы, состоящей из следующего: урелумаб, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варилумаб, CP-870893, пембролизумаб (PD1), ниволумаб (PD1), атезолизумаб (ранее MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), авелумаб (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, лирилумаб, IPH2201, эмактузумаб, INCB024360, галунисертиб, улокуплумаб, BKT140, бавитуксимаб, CC-90002, бевацизумаб, MNRP1685A и MGA271.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой агонист STING, например агонист STING, отличный от соединения согласно формуле (I), как описано в настоящем документе. Например, агонист STING может содержать флавоноид. Подходящие флавоноиды включают в себя без ограничения следующее: 10-(карбоксиметил)-9(10H)акридон (CMA), 5,6-диметилксантенон-4-уксусная кислота (DMXAA), метоксивон, 6,4'-диметоксифлаван, 4'-метоксифлаван, 3',6'-дигидроксифлаван, 7,2'-дигидроксифлаван, дайдзеин, формонетин 7-метиловый эфир ретузина, ксантон или любую их комбинацию. Согласно некоторым аспектам, агонист STING может представлять собой 10-(карбоксиметил)-9(10H)акридон (CMA). Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой 5,6-диметилксантенон-4-уксусную кислоту (DMXAA). Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой метоксивон. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой 6,4'-диметоксифлаван. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой 4'-метоксифлаван. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой 3',6'-дигидроксифлаван. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой 7,2'-дигидроксифлаван. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой дайдзеин. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой формонетин. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой 7-метиловый эфир ретузина. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять собой ксантон. Согласно некоторым аспектам агонист STING может представлять любую комбинацию приведенных выше флавоноидов. Таким образом, например, согласно некоторым вариантам осуществления флавоноид содержит DMXAA.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой алкилирующее средство. Алкилирующие средства называются так из-за их способности алкилировать многие нуклеофильные функциональные группы при условиях, присутствующих в клетках, включая в себя без ограничения злокачественные клетки. Согласно дополнительному варианту осуществления алкилирующее средство включает в себя без ограничения цисплатин, карбоплатин, мелхлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид и/или оксалиплатин. Согласно варианту изобре-

тения алкилирующие средства могут функционировать, нарушая функцию клеток путем формирования ковалентных связей с amino-, карбоксильными, сульфгидрильными и фосфатными группами в биологически важных молекулах, или они могут работать путем модификации ДНК клетки. Согласно дополнительному варианту осуществления алкилирующее средство является синтетическим, полусинтетическим или производным.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой антиметаболит. Антиметаболиты маскируются под пурины или пиримидины, строительные звенья ДНК и, как правило, препятствуют встраиванию указанных веществ в ДНК во время фазы "S" (клеточного цикла), останавливая нормальное развитие и деление. Антиметаболиты также могут воздействовать на синтез РНК. Согласно варианту изобретения антиметаболит включает в себя без ограничения азатиоприн и/или меркаптопурин. Согласно дополнительному варианту осуществления антиметаболит является синтетическим, полусинтетическим или производным.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой растительный алкалоид и/или терпеноид. Указанные алкалоиды можно получить из растений, и они блокируют деление клеток, как правило, препятствуя функции микротрубочек. Согласно варианту изобретения растительный алкалоид и/или терпеноид представляет собой алкалоид барвинка, подофиллотоксин и/или таксан. Алкалоиды барвинка, как правило, связываются со специфическими сайтами на тубулине, ингибируя сборку тубулина в микротрубочки, как правило, во время фазы М клеточного цикла. Согласно варианту изобретения алкалоид барвинка получают без ограничения из Madagascar periwinkle, *Catharanthus roseus* (ранее известного как *Vinca rosea*). Согласно варианту изобретения алкалоид барвинка включает в себя без ограничения винкристин, винбластин, винорелбин и/или виндезин. Согласно варианту изобретения таксан включает в себя без ограничения таксол, паклитаксел и/или доцетаксел. Согласно дополнительному варианту осуществления растительный алкалоид или терпеноид является синтетическим, полусинтетическим или производным. Согласно дополнительному варианту осуществления подофиллотоксин без ограничения представляет собой этопозид и/или тенипозид. Согласно варианту изобретения таксан представляет собой без ограничения доцетаксел и/или ортатаксел. Согласно варианту изобретения противоопухолевое терапевтическое средство представляет собой топоизомеразу. Топоизомеразы представляют собой важные ферменты, которые поддерживают топологию ДНК. Ингибирование топоизомераз типа I или типа II влияет как на транскрипцию, так и на репликацию ДНК путем нарушения правильной сверхспирализации ДНК. Согласно дополнительному варианту осуществления топоизомеразы представляют собой без ограничения ингибитор топоизомеразы I типа или ингибитор топоизомеразы II типа. Согласно варианту изобретения ингибитор топоизомеразы I типа представляет собой без ограничения камптотecin. Согласно другому варианту осуществления камптотecin представляет собой без ограничения эксатекан, иринотекан, луртотекан, топотекан, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) и/или ST 1481. Согласно варианту изобретения ингибитор топоизомеразы II типа представляет собой без ограничения эпиподофиллотоксин. Согласно дополнительному варианту осуществления эпиподофиллотоксин представляет собой без ограничения амсакрин, этопозид, этопозид фосфат и/или тенипозид. Согласно дополнительному варианту осуществления топоизомеразы является синтетической, полусинтетической или является производным, включая в себя те, которые обнаружены в природе, такие как без ограничения эпиподофиллотоксины, вещества, встречающиеся в природе в корнях американской мандрагоры (*Podophyllum peltatum*).

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой стильбеноид. Согласно дополнительному варианту осуществления стильбеноид включает в себя без ограничения ресвератрол, пикеатаннол, пиносильвин, птеростильбен, альфавиниферин, ампелопсин А, ампелопсин Е, диптоиндонецин С, диптоиндонецин F, эпсилон-винферин, флексуосол А, гнетин Н, хемслейанол D, хопаефенол, транс-диптоиндонецин В, астрингин, пицеид и диптоиндонецин А. Согласно дополнительному варианту осуществления стильбеноид является синтетическим, полусинтетическим или производным.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой цитотоксический антибиотик. Согласно варианту изобретения цитотоксический антибиотик представляет собой без ограничения актиномицин, антрацендион, антрациклин, талидомид, дихлоруксусную кислоту, никотиновую кислоту, 2-дезоксиглюкозу и/или клофазимин. Согласно варианту изобретения актиномицин представляет собой без ограничения актиномицин D, бацитрацин, колистин (полимиксин Е) и/или полимиксин В. Согласно другому варианту осуществления антрацендион представляет собой без ограничения митоксантрон и/или пиксантрон. Согласно дополнительному варианту осуществления антрациклин представляет собой без ограничения блеомицин, доксорубицин (адриамицин), даунорубицин (дауномицин), эпирубицин, идарубицин, митомицин, пликамицин и/или валрубицин. Согласно дополнительному варианту осуществления цитотоксический антибиотик является синтетическим, полусинтетическим или производным.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство выбрано из следующего: эндостатин, ангиогенин, ангиостатин, хемокины, ангиоаррестин, ангиостатин (фрагмент плазминогена), полученные из коллагена базальной мембраны ангиогенные факторы

(тумстатин, канстатин или аррестин), антиангиогенный антитромбин III, ингибиторы передачи сигналов, полученный из хрящей ингибитор (CDI), фрагмент комплемента CD59, фрагмент фибронектина, Гро-бета, гепариназы, фрагмент гексасахарида гепарина, хорионический гонадотропин человека (hCG), интерферон альфа/бета/гамма, интерферон-индуцируемый белок (IP-10), интерлейкин-12, kringle 5 (фрагмент плазминогена), ингибиторы металлопротеиназ (TIMP), 2-метоксиэстрадиол, ингибитор плацентарной рибонуклеазы, ингибитор активатора плазминогена, тромбоцитарный фактор-4 (PF4), 16 кДа фрагмент пролактина, пролиферинсвязанный белок (PRP), различные ретиноиды, тетрагидрокортизол-S, тромбоспондин-1 (TSP-1), трансформирующий фактор роста-бета (TGF- $\beta$ ), васкулостатин, вазостатин (фрагмент кальретикулина) и т.п.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство выбрано из следующего: абиратерон ацетат, алтертамин, ангидровинбластин, ауристатин, бексаротен, бикалутамид, BMS 184476, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифенил)бензолсульфонамид, блеомицин, N,N-диметил-L-валил-L-валил-N-метил-L-валил-L-пролил-L-пролин-т-бутиламид, кахектин, кемадотин, хлорамбуцил, циклофосфамид, 3',4'-дидегидро-4'-дезоксид-8'-норвин-калейкобластин, доцетаксол, доцетаксел, циклофосфамид, карбоплатин, кармустин, цисплатин, криптофицин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, даунорубицин, децитабин, доластатин, доксорубицин (адриамицин), этопозид, 5-фторурацил, финастерид, флутамид, гидроксимочевина и гидроксимочевинатаксаны, ифосфамид, лиарозол, лонидамин, ломустин (CCNU), MDV3100, мехлорэтамин (мустарген), мелфалан, мивобулин изетионат, ризоксин, сертенеф, стрептозоцин, митомицин, метотрексат, таксаны, нилутамид, онапристон, паклитаксел, преднимустин, прокарбазин, RPR109881, страмустин фосфат, тамоксифен, тазонермин, таксол, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин сульфат и винфлунин.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой следующее: платина, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн, меркаптопурин, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, этопозид и тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, 5-фторурацил, лейковорин, метотрексат, гемцитабин, таксан, лейковорин, митомицин C, тегафур-урацил, идарубицин, флударабин, митоксантрон, ифосфамид и доксорубицин. Дополнительные средства включают в себя ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих), включая в себя без ограничения рапамицин, эверолимус, темсиролимус и дефоролимус.

Согласно другим вариантам осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство можно выбрать из тех, которые раскрыты в патенте США № 7927613, который полностью раскрыт в настоящем документе посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство или режим вводят субъекту перед приведением в контакт или введением химического соединения (например, приблизительно за один час, или приблизительно за 6 ч, или приблизительно за 12 ч, или приблизительно за 24 ч, или приблизительно за 48 ч, или приблизительно за 1 неделю, или приблизительно за 1 месяц).

Согласно другим вариантам осуществления второе терапевтическое средство или режим вводят субъекту приблизительно одновременно с приведением в контакт или введением химического соединения. В качестве примера второе терапевтическое средство или режим и химическое соединение вводят субъекту одновременно в одной и той же лекарственной форме. В качестве другого примера второе терапевтическое средство или режим и химическое соединение вводят субъекту параллельно в отдельных лекарственных формах.

Согласно другим вариантам осуществления второе терапевтическое средство или режим вводят субъекту после приведения в контакт или введением химического соединения (например, приблизительно через один час, или приблизительно через 6 ч, или приблизительно через 12 ч, или приблизительно через 24 ч, или приблизительно через 48 ч, или приблизительно через 1 неделю, или приблизительно через 1 месяц).

Отбор пациентов.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы дополнительно предусматривают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в таком лечении (например, с помощью биопсии, эндоскопии или другого общепринятого способа, известного в настоящей области техники). Согласно определенным вариантам осуществления белок STING может служить в качестве биомаркера для определенных типов злокачественной опухоли, например злокачественной опухоли толстой кишки и злокачественной опухоли предстательной железы. Согласно другим вариантам осуществления идентификация субъекта может включать в себя исследование микроокружения опухоли пациента в отношении отсутствия Т-клеток и/или присутствия истощенных Т-клеток, например пациентов с одной или несколькими "холодными" опухолями. Такие пациенты могут включать в себя пациентов, которые являются устойчивыми к лечению с помощью ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Согласно определенным вариантам осуществления таких пациентов можно лечить с помощью химического соединения согласно настоящему документу, например, для привлечения Т-клеток в опухоль, и в некоторых случаях дополнительно лечить с помощью одного или нескольких ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, например как только Т-клетки становятся истощен-

ными.

Согласно некоторым вариантам осуществления химические соединения, способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить определенным устойчивым к лечению популяциям пациентов (например, пациенты, устойчивые к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа; например, пациенты с одной или несколькими "холодными" опухолями, например, опухолями, в которых отсутствуют Т-клетки или истощенные Т-клетки).

Получение соединений.

Как понятно специалисту в настоящей области техники, способы синтеза соединений согласно формулам в настоящем документе станут очевидными специалистам в настоящей области техники. Например, соединения, описанные в настоящем документе, можно синтезировать, например, с использованием одного или нескольких описанных в настоящем документе способов и/или с использованием способов, описанных, например, в документе US 2015/0056224, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Трансформации синтетической химии и методики с использованием защитных групп (прикрепление и снятие защитных групп), применимые в синтезировании соединений, описанных в настоящем документе, известны в настоящей области техники и включают в себя, например, такие, как описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and R.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующих изданиях. Начальные материалы, используемые в получении соединений согласно настоящему изобретению, являются известными, полученными с помощью известных способов или коммерчески доступными. Специалисту в настоящей области техники также будет понятно, что условия и реагенты, описанные в настоящем документе, можно взаимозаменить альтернативными известными в настоящей области техники эквивалентами. Например, во многих реакциях триэтиламин можно взаимозаменить другими основаниями, такими как ненуклеофильные основания (например, диизопропиламин, 1,8-диазабициклоундец-7-ен, 2,6-ди-трет-бутилпиридин или тетрабутилфосфазен).

Специалисту будут понятны разнообразные аналитические способы, которые можно использовать для определения характеристик соединений, описанных в настоящем документе, включая в себя, например, <sup>1</sup>H ЯМР, гетероядерный ЯМР, масс-спектрометрию, жидкостную хроматографию и инфракрасную спектроскопию. Вышеупомянутый перечень представляет собой подкласс способов определения характеристик, доступных специалисту в настоящей области техники, и не подразумевается, что он является ограничивающим.

Для дополнительной иллюстрации изложенного выше предусмотрены следующие неограничивающие, иллюстративные синтетические схемы. Вариации указанных примеров в пределах объема формулы изобретения относятся к компетенции специалиста в настоящей области техники и считаются входящими в объем настоящего изобретения, как описано и заявлено в настоящем документе. Читателю понятно, что специалист, которому предоставлено настоящее раскрытие, и специалист в настоящей области техники способен получить и использовать изобретение без исчерпывающих примеров.

Следующие сокращения имеют указанные значения:

ACN - ацетонитрил,

BnNCO - (изоцианатометил)бензол,

BSA - Amberlyst 15,

BzCl - бензоилхлорид,

CCl<sub>4</sub> - тетрахлорид углерода,

CE - цианоэтил,

DCA - дихлоруксусная кислота,

DCM - дихлорметан,

DIAD - диизопропилазодиформиат,

DIPEA - N,N-диэтилизопропиламин,

DMAP - 4-(N,N-диметиламино)пиридин,

DMF - N,N-диметилформамид,

DMF-DMA - N,N-диметилформамиддиметилацеталь,

DMTrCl - 1-[хлор(4-метоксифенил)бензил]-4-метоксибензол,

H<sub>2</sub>O - вода,

HF - фторид водорода,

H<sub>2</sub>S - сульфид водорода,

I<sub>2</sub> - йод,

MeNH<sub>2</sub> - метиламин,

NaN<sub>3</sub> - азид натрия,

NMP - N-метилпирролидинон,

Ru или rug - пиридин,

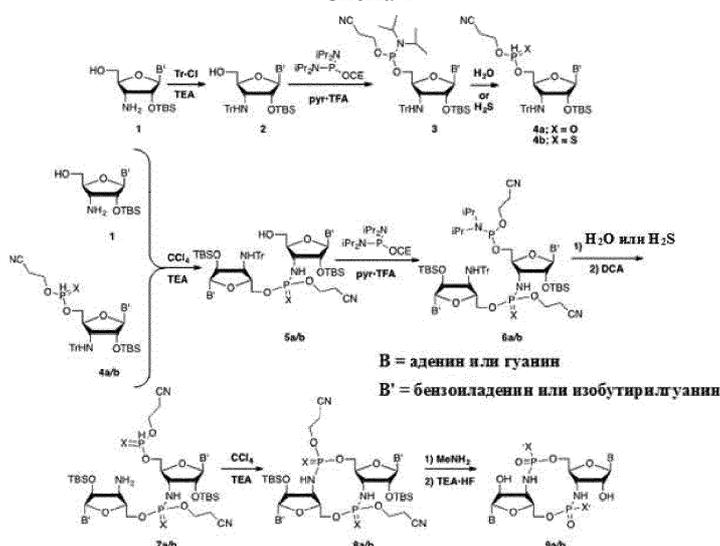
Py·TFA - пиридинийтрифторацетат,  
 TBDPS - трет-бутилдифенилсилил,  
 TBDPSCI - трет-бутил(хлор)дифенилсилан,  
 TEA - триэтиламин,  
 TEA·HF или TEA·3HF - триэтиламинтригидрофторид,  
 TFA - трифторуксусная кислота,  
 Tr или Trt - тритил,  
 TrCl - тритилхлорид или трифенилметилхлорид,  
 TMSCl - хлортриметилсилан.

Синтез соединений согласно формуле I, включающих в себя аминосвязь на 3'-положениях рибозы.

На схеме 1 изображен пример синтеза циклических динуклеотидных фосфоамидатов, как раскрыто в настоящем документе, которые включают в себя аминосвязь, связанную с 3'-положением каждого фрагмента рибозы.

Последовательность начинается с обработки соединения 1 с помощью тритилхлорида в присутствии триэтиламина с получением тритилированного амина 2. Амин 2 подвергают действию 3-((бис(диизопропиламино)фосфанил)окси)пропаннитрила, пиридина и трифторуксусной кислоты с образованием фосфорамидита 3. Последующая обработка водой или сульфидом водорода дает в результате фосфонат 4а или фосфонотиоат 4b соответственно. Соединение 1 затем можно объединять с любым из соединений 4а или 4b с триэтиламино в тетрахлориде углерода с образованием или фосфорамидата 5а, или фосфорамидотиоата 5b соответственно. Действие на соединение 5а или соединение 5b 3-((бис(диизопропиламино)фосфанил)окси)пропаннитрила, пиридина и трифторуксусной кислоты производит соответствующий фосфорамидит 6а или 6b. Последовательная обработка фосфорамидита 6а водой и дихлоруксусной кислотой дает на выходе фосфонат 7а. Последовательная обработка фосфорамидита 6b сульфидом водорода и дихлоруксусной кислотой дает на выходе фосфонотиоат 7b. Соединение 7а или 7b затем помещают в триэтиламин и тетрахлорид углерода для обеспечения циклизации с получением циклических фосфоамидатов 8а и 8b. В конце обработка соединения 8а или 8b с помощью метиламина и комплекса триэтиламин - фторид водорода, в свою очередь, дает в результате децианоэтилированные циклические динуклеотидные фосфоамидаты 9а или 9b, в которых адениновые и/или гуаниновые основания также были лишены защитных групп.

Схема 1

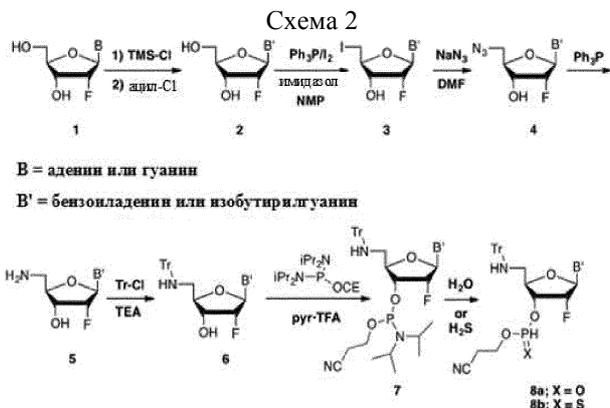


Синтез соединений согласно формуле I, включающих в себя аминосвязь на 5'-положениях рибозы и фтор на 2'-положениях.

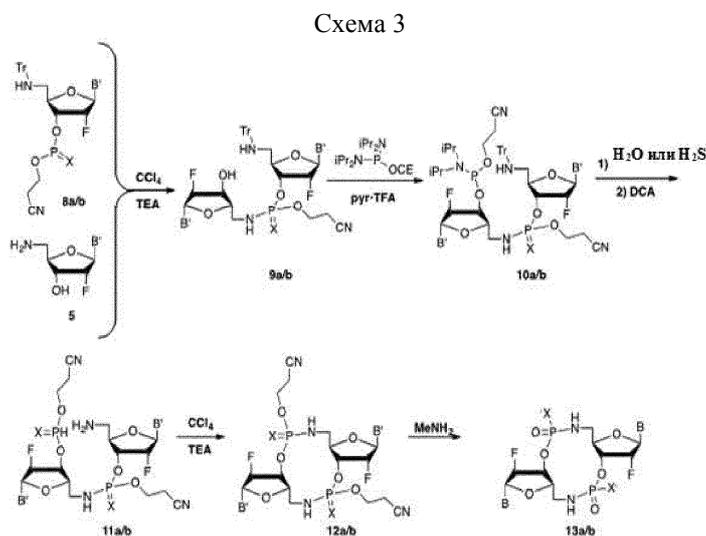
На схемах 2 и 3 изображен иллюстративный синтез циклических динуклеотидных фосфоамидатов, как раскрыто в настоящем документе, которые включают в себя аминосвязь, связанную с 5'-положением каждого фрагмента рибозы, в дополнение к фтору на положениях дезокси-2'.

Соединение 1 обрабатывают с помощью хлортриметилсилана, после чего с помощью или бензоилхлорида (если V=аденин) или изобутирилхлорида (если V=гуанин) с получением соединения 2. Соединение 2 объединяют с трифенилфосфином, йодом и имидазолом в N-метилпирролидиноне с получением 5'-гидроксилированного промежуточного соединения 3. Промежуточное соединение 3 подвергают действию азидата натрия в N,N-диметилформамиде с получением азидата 4. Азидат 4 подвергают действию трифенилфосфина в том, что понимают как реакцию Штаудингера, с образованием амина 5, который впоследствии тритилируют с помощью тритилхлорида в присутствии триэтиламина с образованием соединения 6. Соединение 6 подвергают обработке с помощью ((бис(диизопропиламино)фосфанил)-

окси)пропаннитрила, пиридина и трифторуксусной кислоты с образованием фосфорамидита 7. Последующая обработка водой или сульфидом водорода дает в результате фосфонат 8а или фосфонотиоат 8б соответственно. Соединение 7 также можно превратить в соединение 8а посредством обработки пириди-нийхлоридом.



Соединение 5 затем можно объединять с любым из соединений 8а или 8б с триэтиламином в тетра-хлориде углерода с образованием или фосфорамидата 9а, или фосфорамидотиоата 9б соответственно. Действие на соединении 9а или соединении 9б 3-((бис-(диизопропиламино)фосфанил)-окси)пропаннитрила, пиридина и трифторуксусной кислоты дает в результате соответствующий фосфорамидит 10а или 10б. Последовательная обработка фосфорамидита 10а водой и дихлоруксусной кислотой дает на выходе фосфонат 11а. Последовательная обработка фосфорамидита 10б сульфидом водорода и дихлоруксусной кислотой дает на выходе фосфонотиоат 11б. Соединение 11а или 11б можно затем поместить в триэтиламин и тетрахлорид углерода для обеспечения внутримолекулярной циклизации с получением циклических фосфоамидатов 12а и 12б. В конце обработка соединения 12а или 12б с помощью метиламина дает в результате децианоэтилированные циклические динуклеотидные фосфоамидаты 13а или 13б, в которых адениновые и/или гуаниновые основания также были лишены защитных групп.



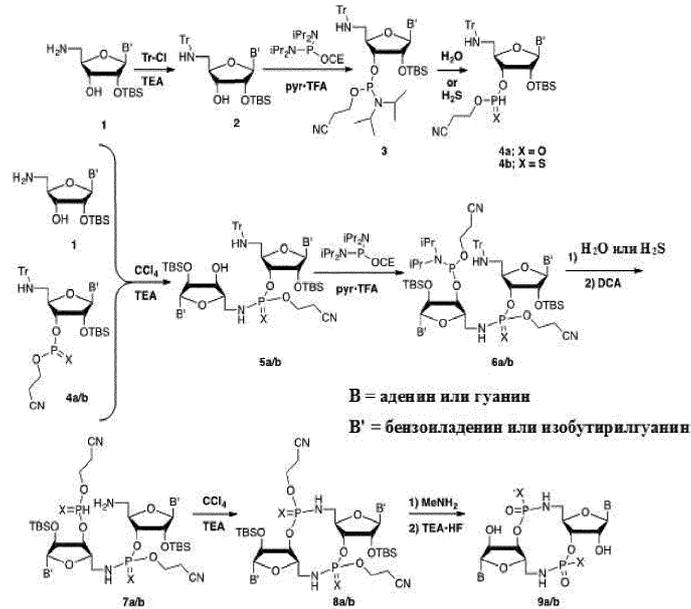
Синтез соединений согласно формуле I, включающих в себя аминсвязь на 5'-положениях рибозы.

На схеме 4 изображен иллюстративный синтез циклических динуклеотидных фосфоамидатов, как раскрыто в настоящем документе, которые включают в себя аминсвязь, связанную с 5'-положением каждого фрагмента рибозы.

Последовательность начинается с обработки соединения 1 с помощью тритилхлорида в присутствии триэтиламина с получением тритилированного амина 2. Амин 2 подвергают действию 3-((бис-(диизопропиламино)фосфанил)окси)пропаннитрила, пиридина и трифторуксусной кислоты с образованием фосфорамидита 3. Последующая обработка водой или сульфидом водорода дает в результате фосфонат 4а или фосфонотиоат 4б соответственно. Соединение 1 затем можно объединить с любым из соединений 4а или 4б с триэтиламином в тетрахлориде углерода с образованием или фосфорамидата 5а, или фосфорамидотиоата 5б соответственно. Действие на соединении 5а или соединении 5б 3-((бис-(диизопропиламино)фосфанил)окси)пропаннитрила, пиридина и трифторуксусной кислоты дает в результате соответствующий фосфорамидит 6а или 6б. Последовательная обработка фосфорамидита 6а водой и дихлоруксусной кислотой дает на выходе фосфонат 7а. Фосфорамидит 6а также можно превратить в фосфонат 7а без отдельной стадии обработки водой. Последовательная обработка фосфорамидита

6b сульфидом водорода и дихлоруксусной кислотой дает на выходе фосфонотиоат 7b. Соединение 7a или 7b можно поместить в триэтиламин и тетрачлорид углерода для обеспечения внутримолекулярной циклизации с получением циклических фосфоамидатов 8a и 8b. В конце обработка соединения 8a или 8b с помощью метиламина и триметиламинтригидрофторида, в свою очередь, дает в результате децианоэтилированные циклические динуклеотидные фосфоамидаты 9a или 9b, в которых адениновые и/или гуаниновые основания также были лишены защитных групп.

Схема 4

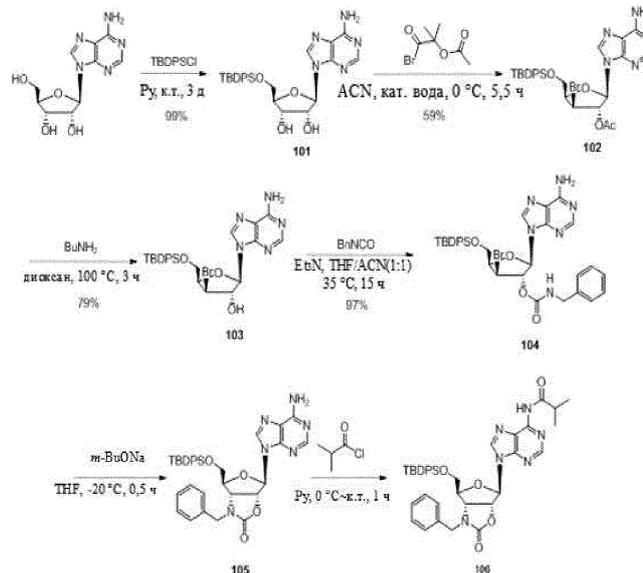
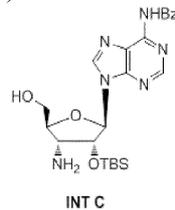


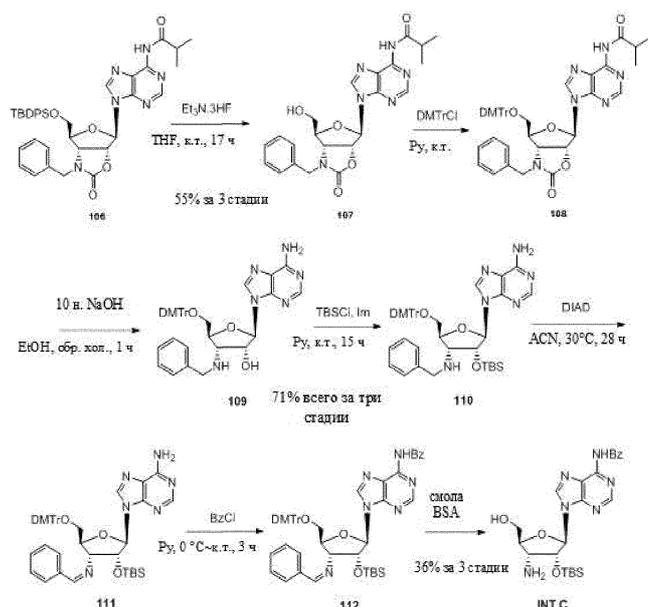
## Примеры

Получение соединений.

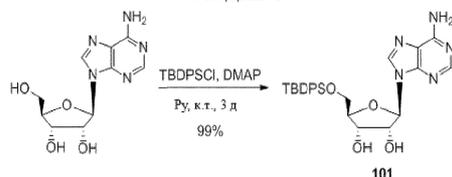
Получение ключевых промежуточных соединений.

N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-амино-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (INT-C)





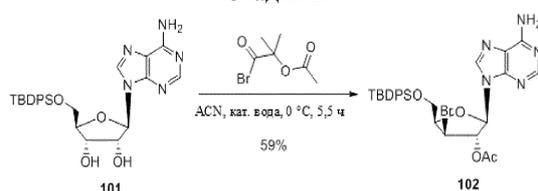
## Стадия 1



(2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (101).

К суспензии (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (500 г, 1,87 моль) в пиридине (3,5 л) добавляли 4,4-диметиламинопиридин (22,9 г, 0,18 моль) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (616 г, 2,24 моль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 дня при окружающей температуре реакционная суспензия превращалась в прозрачный раствор. В общем через 3 дня реакционный раствор гасили путем добавления метанола (100 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли к смеси хлороформа (1,5 л) и простого диэтилового эфира (4 л) и энергично перемешивали в течение 2 ч. Полученный осадок фильтровали и фильтровальный осадок собирали и высушивали на воздухе с получением сырого продукта. К сырому продукту добавляли воду (3 л) и энергично перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, высушивали под инфракрасным освещением с получением заявляемого соединения 101 в виде бесцветного твердого вещества (937 г, 99%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 4H), 7,51-7,31 (m, 6H), 5,99 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,59 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,33 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,08 (q, J=4,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,80 (dd, J=11,4, 4,8 Гц, 1H), 0,98 (s, 9H); ЖХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=506,2$ .

## Стадия 2

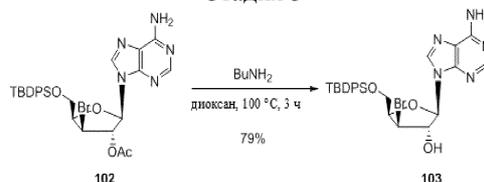


(2R,3S,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-бром-5-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)тетрагидрофуран-3-илацетат (102).

К суспензии (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (101, 900 г, 1,78 моль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (29,3 мл, 1,63 моль) в ацетонитриле (13,5 л) добавляли по каплям раствор 1-бром-2-метил-1-оксoproпан-2-илацетата (787 мл, 5,34 моль) в ацетонитриле (4,5 л) в течение 2 ч в атмосфере азота при 0°C. После завершения добавления суспензия становилась прозрачным раствором. В целом через 5,5 ч значение pH реакционной смеси доводили до 6 с помощью бикарбоната натрия. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с дихлорметаном (2 л), фильтровали и отмывали водой (1 л), высушивали под инфракрасным освещением с получением заявляемого соединения 102 в виде белого твердого вещества (597 г,

59%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73-7,63 (m, 4H), 7,55-7,36 (m, 6H), 6,24 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 5,91 (t,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,94 (dd,  $J=5,0, 3,1$  Гц, 1H), 4,57 (q,  $J=4,9$  Гц, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); ЖХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=610,2, 612,2$ .

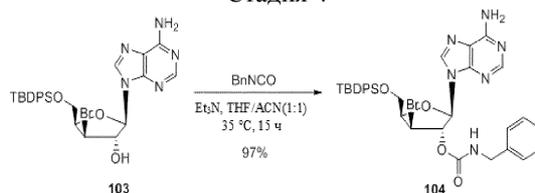
## Стадия 3



(2R,3S,4R,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-бром-5-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)тетрагидрофуран-3-ол (103).

К суспензии (2R,3S,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-бром-5-((трет-бутилдифенилсилилокси)-метил)тетрагидрофуран-3-илацетата (102, 490 г, 0,80 моль) в 1,4-диоксане (7 л) добавляли бутиламин (220 г, 2,06 моль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч, в течение которых суспензия становилась прозрачным раствором. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток добавляли к смеси петролейного эфира, дихлорметана и метанола (3,1 л, 25/5/1, об./об./об.) и энергично перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и фильтровальный осадок отмывали водой (4 л) и высушивали под инфракрасным освещением с получением заявляемого соединения 103 в виде белого твердого вещества (360 г, 79%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72-7,61 (m, 4H), 7,53-7,36 (m, 6H), 7,32 (s, 2H), 6,49 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,91 (d,  $J=3,8$  Гц, 1H), 4,95 (q,  $J=4,3$  Гц, 1H), 4,61 (dd,  $J=5,4, 4,0$  Гц, 1H), 4,54 (q,  $J=4,9$  Гц, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 1,02 (s, 9H); ЖХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=568,1, 570,1$ .

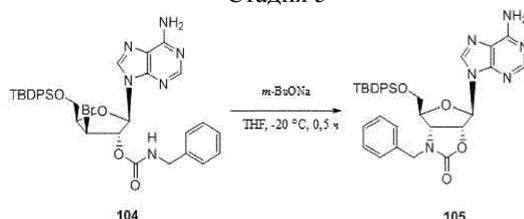
## Стадия 4



(2R,3S,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-бром-5-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил-бензилкарбамат (104).

К суспензии (2R,3S,4R,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-бром-5-((трет-бутилдифенилсилилокси)-метил)-тетрагидрофуран-3-ола (103, 290 г, 0,51 моль) в соразвителе тетрагидрофурана и ацетонитрила (5,8 л, 1/1, об./об.) добавляли триэтиламин (106 мл, 0,77 моль) и (изоцианатометил)бензол (102,7 г, 0,77 моль). Полученную суспензию перемешивали в течение 15 ч при 35°C. Реакционную смесь гасили путем добавления метанола (300 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с помощью смеси петролейного эфира, этилацетата и дихлорметана (2,2 л, 5/1/1,5, об./об./об.). Суспензию фильтровали и фильтровальный осадок собирали, высушивали под инфракрасным освещением с получением заявляемого соединения 104 в виде белого твердого вещества (348 г, 97%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,17-8,12 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73-7,61 (m, 4H), 7,54-7,10 (m, 13H), 6,16 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 5,88 (t,  $J=4,1$  Гц, 1H), 4,90 (dd,  $J=5,4, 4,2$  Гц, 1H), 4,53 (q,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,30-4,09 (m, 2H), 4,08-3,92 (m, 2H), 1,03 (s, 9H); ЖХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=701,2, 703,2$ .

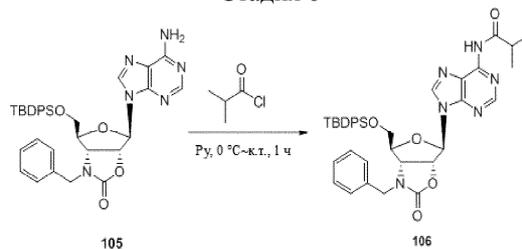
## Стадия 5



(3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-3-бензил-4-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-тетрагидрофуран[3,4-d]оксазол-2(3H)-он (105).

Раствор (2R,3S,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-бром-5-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-тетрагидрофуран-3-ил-бензилкарбамата (104, 348 г, 0,50 моль) в тетрагидрофуране (10,5 л) обрабатывали с помощью трет-бутоксид натрия (57,2 г, 0,60 моль) в течение 0,5 ч при -20°C. Реакцию затем гасили путем добавления насыщенного водного хлорида аммония (4 л). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 л). Объединенные органические слои высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 105, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (315 г, белая пена); ЖХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=621,2$ .

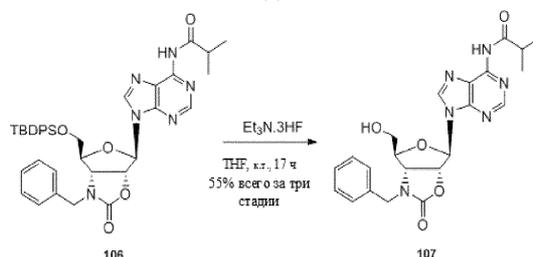
## Стадия 6



N-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-2-оксо-гексагидрофуоро[3,4-d]оксазол-6-ил)-9Н-пурин-6-ил)изобутирамид (106).

К раствору приведенного выше сырого соединения (105, 280 г) в дистиллированном пиридине (2,8 л) добавляли изобутирилхлорид (71,7 г, 0,68 моль) при 0°C. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, в течение этого времени цвет реакционной смеси изменялся на оранжевый. Реакционную смесь гасили с помощью метанола (250 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 106 в виде желтого масла (311 г); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=691,3.

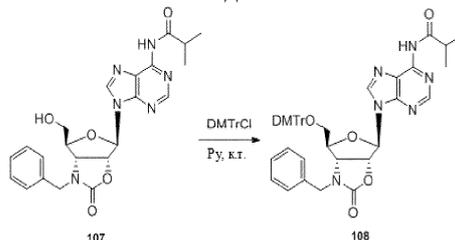
## Стадия 7



N-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-(гидроксиметил)-2-оксо-гексагидрофуоро[3,4-d]оксазол-6-ил)-9Н-пурин-6-ил)изобутирамид (107).

К суспензии приведенного выше сырого соединения (106, 354 г) в тетрагидрофуране (3 л) добавляли триэтиламинтригидрофторид (590 г, 3,55 моль) и перемешивали в течение 17 ч при окружающей температуре. По завершении реакционная смесь становилась прозрачным раствором, который гасили с помощью насыщенного водного бикарбоната натрия (2 л). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×1 л). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с помощью петролейного эфира и дихлорметана (2,5 л, 2:1, об./об.). Полученный осадок фильтровали и высушивали под инфракрасным освещением с получением заявляемого соединения 107 в виде белого твердого вещества. (124 г, 55% за 3 стадии): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,48-7,28 (m, 5H), 6,44 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=8,4, 3,3 Гц, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,65 (d, J=15,4 Гц, 1H), 4,46-4,27 (m, 3H), 3,44 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,94 (h, J=6,9 Гц, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=453,2.

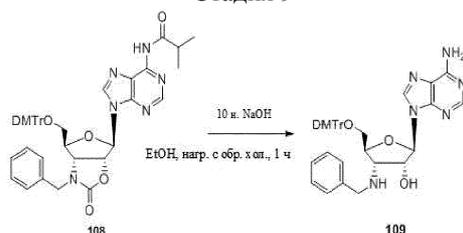
## Стадия 8



N-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-оксогексагидрофуоро[3,4-d]оксазол-6-ил)-9Н-пурин-6-ил)изобутирамид (108).

К раствору N-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-(гидроксиметил)-2-оксогексагидрофуоро[3,4-d]оксазол-6-ил)-9Н-пурин-6-ил)изобутирамида (107, 94 г, 0,21 моль) в дистиллированном пиридине (1 л) добавляли 1-[хлор(4-метоксифенил)бензил]-4-метоксибензол (98 г, 0,29 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 7 ч при окружающей температуре. По завершении реакцию гасили с помощью метанола (50 мл). Реакционную смесь концентрировали с получением сырого заявленного соединения 108 в виде оранжевого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (157 г, сырое масло); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=755,3.

## Стадия 9



(2R,3R,4S,5S)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-(бензиламино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ол (109).

Раствор приведенного выше сырого продукта (108, 157 г) в этаноле (2 л) обрабатывали с помощью 10 н. водного раствора гидроксида натрия (450 мл) при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до окружающей температуры полученный раствор концентрировали до приблизительно одной третьей объема, затем значение pH суспензии доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×2 л). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 109 в виде желтого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии реакция без дополнительной очистки (137 г, сырое желтое твердое вещество); ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 659,2$ .

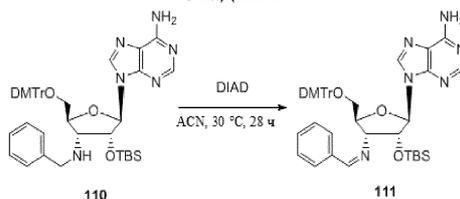
## Стадия 10



9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензиламино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-амин (110).

К раствору приведенного выше сырого продукта (109, 137 г) в дистиллированном пиридине (1,5 л) добавляли имидазол (71 г, 1,04 моль) и трет-бутилхлордиметилсилан (94 г, 0,62 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч при окружающей температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 20~40% петролейного эфира в этилацетате (вместе с 0,1% ТЕА, об./об.) с получением заявляемого соединения 110 в виде оранжевого масла (115 г, 71%); ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 773,3$ .

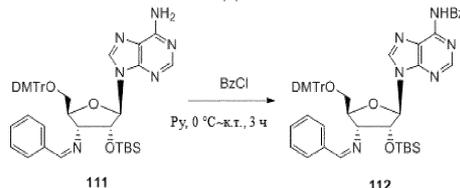
## Стадия 11



9-((2R,3R,4R,5S)-4-((Z)-бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-амин (111).

Раствор (E)-N'-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензиламино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (110, 115 г, 148,8 ммоль) в ацетонитриле (1,5 л) обрабатывали с помощью диизопропилазодиформиата (300 г, 1,5 моль) в течение 28 ч при 30°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 111, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (115 г, коричневое масло). ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 771,3$ .

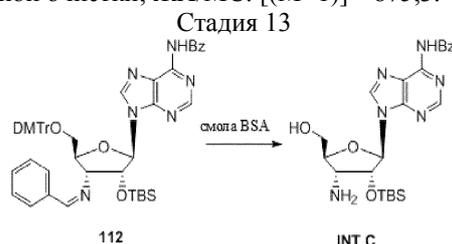
## Стадия 12



N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-((Z)-бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (112).

К раствору приведенного выше сырого продукта (111, 115 г) в дистиллированном пиридине (1 л) добавляли бензоилхлорид (63 г) в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали до ком-

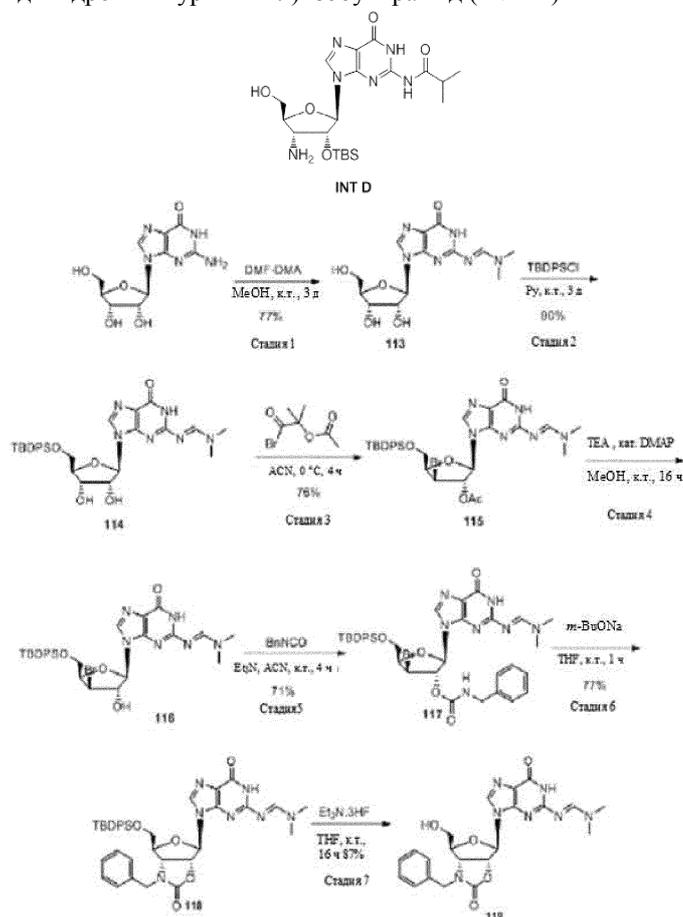
натной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления метанола (50 мл) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (1 л), охлаждали до 0°C с последующим добавлением гидроксида аммония (300 мл, 27% в воде). Полученный осадок удаляли путем фильтрования. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 112, которое использовали в следующей стадии реакция без дополнительной очистки; ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 875,3$ .

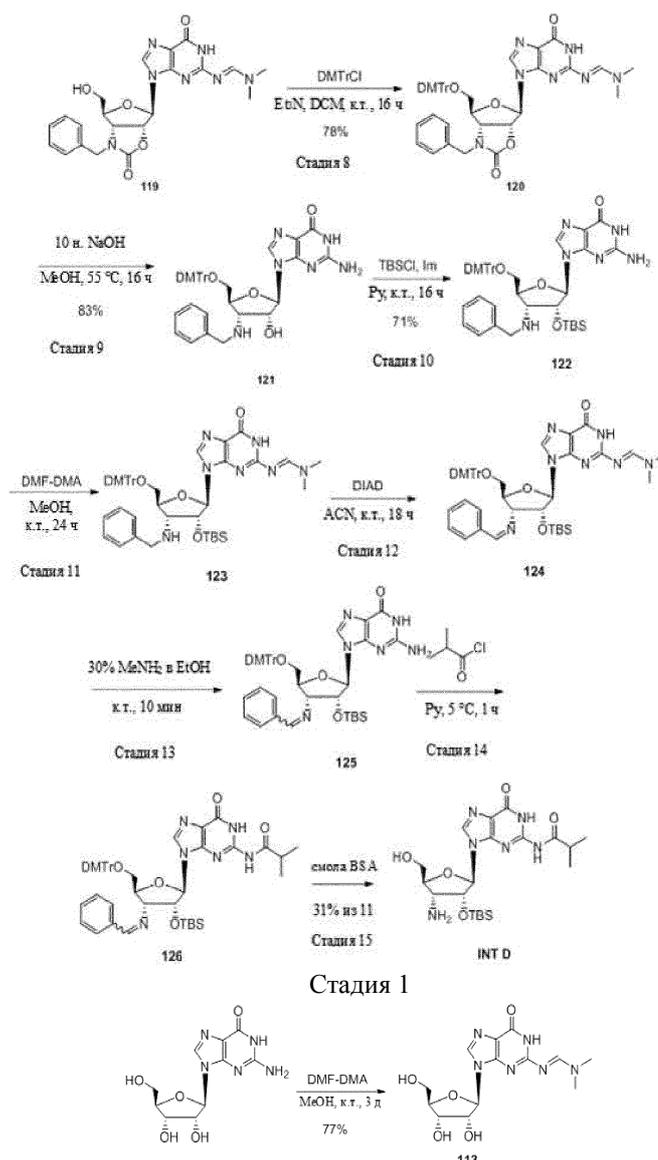


N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-амино-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (INT-C).

К приведенному выше сырому раствору N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-((Z)-бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (112, 115 г) в дихлорметане (1,2 л) и метаноле (120 мл) добавляли Amberlyst-15 (300 г) и воду (25 мл). Через 2 ч при окружающей температуре полученную смесь фильтровали и отмывали с помощью дихлорметана (2×200 мл). Твердые вещества собирали и отмывали с помощью смеси дихлорметана, триэтиламина и метанола (3×2 л, 7/2/1, об./об./об.). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1~3% метанола в дихлорметане (вместе с 0,1% ТЕА, об./об.) с получением заявляемого соединения в виде белого твердого вещества (INT-C, 26 г, 36% за 3 стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,70-7,51 (m, 3H), 6,12 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,60 (dd, J=5,1, 2,8 Гц, 1H), 3,88 (dt, J=6,8, 3,2 Гц, 1H), 3,81 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,00 (q, J=7,3 Гц, 10H), 1,18 (t, J=7,3 Гц, 15H), 0,86 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,02 (s, 3H); ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 485,2$ .

N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-амино-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (INT-D)

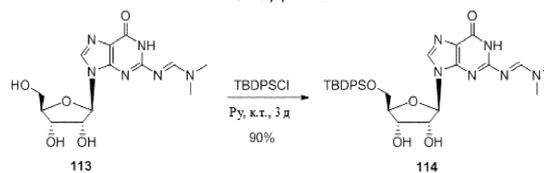




(E)-N<sup>1</sup>-(9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (113).

К суспензии 2-амино-9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-она (360,0 г, 1,27 моль) в метаноле (5 л) добавляли N,N-диметилформамиддиметилацеталь (393,6 г, 3,31 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при окружающей температуре. По завершении твердые вещества собирали путем фильтрования, отмывали с помощью холодного метанола (3×500 мл) и высушивали в вакуумном сушильном шкафу с получением заявляемого соединения в виде бесцветного твердого вещества (113, 330 г, 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,76 (d, J=6,1 Гц, 1H), 5,37 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5,13 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,98 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,45 (q, J=5,9 Гц, 1H), 4,08 (td, J=4,9, 3,2 Гц, 1H), 3,87 (q, J=3,8 Гц, 1H), 3,67-3,43 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,00 (s, 3H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=339,1.

#### Стадия 2

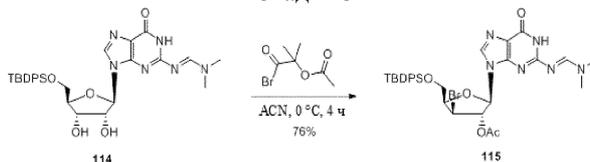


(E)-N<sup>1</sup>-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (114).

К суспензии (E)-N<sup>1</sup>-(9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (113, 330 г, 0,97 моль) в пиридине (4 л) добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (294 г, 1,07 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при окружающей температуре с получением прозрачного раствора. Раствор концентрировали

при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с водой (3 л) и фильтровали. Фильтровальный осадок отмывали водой (3×1 л), простым диэтиловым эфиром (3×1 л) и высушивали в вакуумном сушильном шкафу с получением заявляемого соединения 114 в виде бесцветного твердого вещества (506 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74-7,56 (m, 4H), 7,53-7,29 (m, 6H), 5,86 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,50 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,28 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,07-3,73 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=577,2.

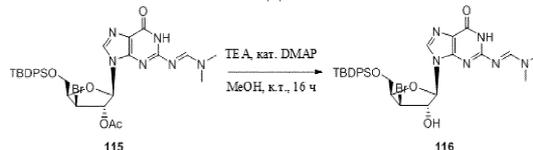
## Стадия 3



(2R,3S,4S,5R)-4-бром-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(2-((E)-(диметиламино)метил)амино)-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил-ацетат (115).

К суспензии (E)-N'-9-((2R,3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (114, 300 г, 0,52 моль) в ацетонитриле (4 л) добавляли воду (4,7 г, 0,26 моль) с последующим добавлением 1-бром-2-метил-1-оксопропан-2-илацетата (419 г, 2,0 моль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 0 °С, затем гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (3 л). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×1 л). Органические слои объединяли и высушивали с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения 115 в виде желтого твердого вещества (269 г, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,37 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71-7,61 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 6H), 6,05 (t, J=2,8 Гц, 1H), 5,99 (d, J=3,1 Гц, 1H), 4,85 (dd, J=4,7, 2,4 Гц, 1H), 4,46 (q, J=5,0 Гц, 1H), 4,02-3,83 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,03-2,97 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=681,4, 683,4.

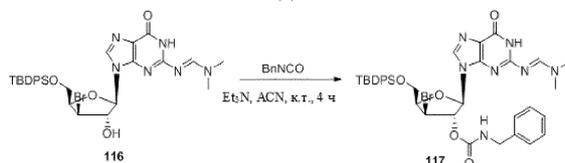
## Стадия 4



(E)-N'-9-((2R,3S,4R,5R)-4-бром-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидамид (116).

К раствору (2R,3S,4S,5R)-4-бром-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(2-((E)-(диметиламино)метил)амино)-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил-ацетата (115, 390 г, 0,57 моль) в метаноле (4 л) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (3,42 г, 0,03 моль) и триэтиламин (230 мл, 1,71 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при окружающей температуре. По завершении полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 116 в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (360 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (tt, J=6,2, 1,6 Гц, 4H), 7,53-7,35 (m, 6H), 6,49 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,82 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,94 (q, J=4,3 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=5,4, 3,7 Гц, 1H), 4,48 (q, J=5,1 Гц, 1H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=639,1, 641,1.

## Стадия 5

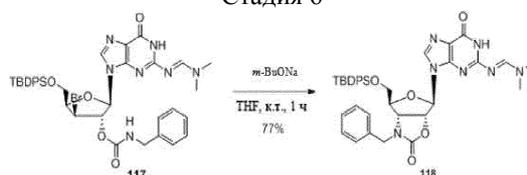


(2R,3S,4S,5R)-4-бром-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(2-((E)-(диметиламино)метил)амино)-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил бензилкарбамат (117).

К раствору (E)-N'-9-((2R,3S,4R,5R)-4-бром-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (116, 370 г, 0,58 моль) в ацетонитриле (4 л) добавляли триэтиламин (14,6 г, 0,15 моль) и (изоцианатометил)бензол (92,6 г, 0,70 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при окружающей температуре. По завершении полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения 117 в виде бесцветного твердого вещества (317 г, 71%). <sup>1</sup>H ЯМР (300

МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87-7,83 (s, 1H), 7,81-7,62 (m, 4H), 7,60-7,41 (m, 6H), 7,21-7,14 (m, 4H), 6,13 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,86 (dd, J=5,0, 3,1 Гц, 1H), 4,52 (q, J=5,0 Гц, 1H), 4,34-4,17 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,18 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,03 (d, J=4,7 Гц, 6H), 1,03 (s, 9H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=772,1, 774,1.

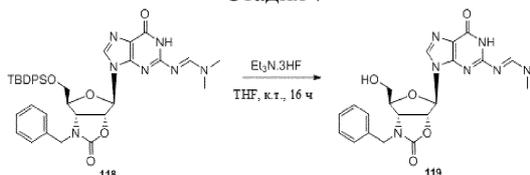
## Стадия 6



(E)-N<sup>1</sup>-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-оксогексагидрофуро[3,4-d]оксазол-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (118).

Раствор (2R,3S,4S,5R)-4-бром-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(2-((E)-((диметил-амино)метиленамино)-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил-бензилкарбамата (117, 214 г, 0,27 моль) в тетрагидрофуране (2,5 л) обрабатывали с помощью трет-бутоксид натрия (79,84 г, 0,83 моль) в течение 1 ч при окружающей температуре. Реакцию затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (5 л). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения 118 в виде бесцветного твердого вещества (147 г, 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,44 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49-7,27 (m, 15H), 6,31 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,03 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 4,69-4,53 (m, 2H), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 2,98 (d, J=7,8 Гц, 6H), 0,83 (s, 9H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=692,2.

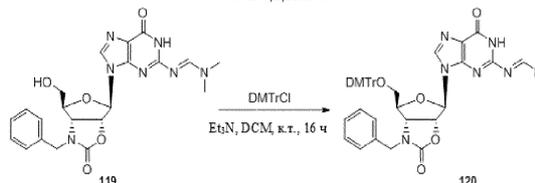
## Стадия 7



(E)-N<sup>1</sup>-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-(гидроксиметил)-2-оксогексагидрофуро[3,4-d]оксазол-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (119).

Раствор (E)-N<sup>1</sup>-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-оксогексагидрофуро[3,4-d]оксазол-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (118, 146 г, 0,91 моль) в тетрагидрофуране (3 л) обрабатывали с помощью триэтиламинтригидрофторида (500 г, 3,5 моль) в течение 16 ч при окружающей температуре. Реакцию гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (1 л). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×1 л). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения 119 в виде бесцветного твердого вещества (119 г, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 6,23 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,73 (dd, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,67 (d, J=15,4 Гц, 1H), 4,46-4,20 (m, 3H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,03 (d, J=1,1 Гц, 6H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=454,1.

## Стадия 8

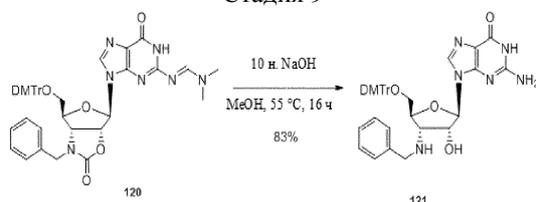


(E)-N<sup>1</sup>-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-оксогексагидрофуро[3,4-d]оксазол-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (120).

К раствору (E)-N<sup>1</sup>-(9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-(гидроксиметил)-2-оксогексагидрофуро[3,4-d]оксазол-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид (119, 55 г, 0,12 моль) в дихлорметане (500 мл) добавляли триэтиламин (18 г, 0,18 моль) и 1-[хлор(4-метоксифенил)бензил]-4-метоксибензол (49 г, 0,14 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при окружающей температуре. По завершении реакции гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (1 л). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования

фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1% метанола в дихлорметане (вместе с 0,1% ТЕА, об./об.) с получением заявляемого соединения 120 в виде красного твердого вещества (71 г, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,32 (q,  $J=3,6$  Гц, 3H), 7,26-7,12 (m, 7H), 7,10-6,98 (m, 4H), 6,79-6,68 (m, 4H), 6,32 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 5,93 (dd,  $J=8,3, 2,4$  Гц, 1H), 4,66 (d,  $J=15,8$  Гц, 1H), 4,52 - 4,30 (m, 3H), 3,73 (d,  $J=2,3$  Гц, 6H), 3,04 (td,  $J=10,2, 6,2$  Гц, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,76 (dd,  $J=9,9, 5,5$  Гц, 1H); ЖХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=756,2$ .

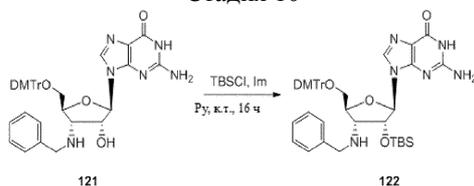
## Стадия 9



2-Амино-9-((2R,3R,4S,5S)-4-(бензиламино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-он (121).

Раствор (E)-N'-9-((3aR,4S,6R,6aR)-3-бензил-4-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-оксогексагидрофурано[3,4-d]оксазол-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидида (120, 90 г, 0,12 моль) в метаноле (1 л) обрабатывали с помощью 10 н. водного раствора гидроксида натрия (400 мл) в течение 16 ч при 55°C. После охлаждения до окружающей температуры полученный раствор концентрировали до приблизительно одной третьей объема, затем значение pH суспензии довели до 8-9 с помощью 4 н. соляной кислоты (1 л). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1-2% метанола в дихлорметане (вместе с 0,1% ТЕА, об./об.) с получением заявляемого соединения 121 в виде красного твердого вещества (66 г, 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36-7,15 (m, 14H), 6,88-6,78 (m, 4H), 6,48 (s, 2H), 5,90 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 5,82 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 4,54 (td,  $J=4,8, 2,5$  Гц, 1H), 3,91 (ddd,  $J=7,5, 4,7, 2,6$  Гц, 1H), 3,80 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,70 (d,  $J=11,9$  Гц, 1H), 3,48 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,24 (dd,  $J=10,6, 2,7$  Гц, 1H), 3,16 (dd,  $J=10,4, 4,8$  Гц, 1H), 2,25 (s, 1H); ЖХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=675,2$ .

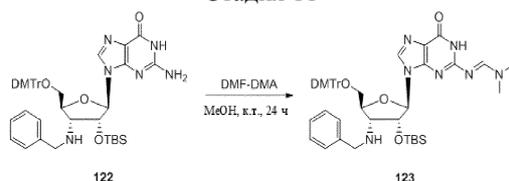
## Стадия 10



2-Амино-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензиламино)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-он (122).

К раствору 2-амино-9-((2R,3R,4S,5S)-4-(бензиламино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-метил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-она (90 г, 0,13 моль) в пиридине (1 л) добавляли имидазол (121, 45 г, 0,67 моль) и трет-бутилхлордиметилсилан (50 г, 0,33 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при окружающей температуре затем гасили с помощью метанола (10 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1-2% метанола в дихлорметане (вместе с 0,1% ТЕА, об./об.) с получением заявляемого соединения 122 в виде желтого твердого вещества (75 г, 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45-7,11 (m, 14H), 6,86 (dd,  $J=8,8, 2,7$  Гц, 4H), 6,43 (s, 2H), 5,83 (d,  $J=4,2$  Гц, 1H), 4,75 (t,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,98 (dd,  $J=6,1, 2,9$  Гц, 1H), 3,77-3,73 (m, 8H), 3,47-3,14 (m, 3H), 2,05 (q,  $J=6,5$  Гц, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,08 (s, 3H); ЖХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=789,3$ .

## Стадия 11

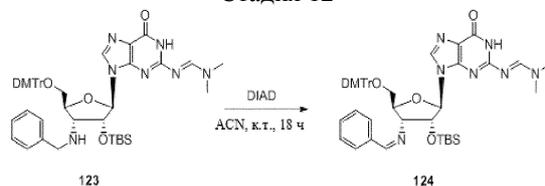


(E)-N'-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензиламино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидамид (123).

К раствору 2-амино-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензиламино)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-она (122, 100 г, 0,13

моль) в метаноле (1 л) добавляли N,N-диметилформамиддиметилацеталь (52 г, 0,44 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при окружающей температуре. По завершении полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 123, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (100 г, желтое твердое вещество): ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 844,7$ .

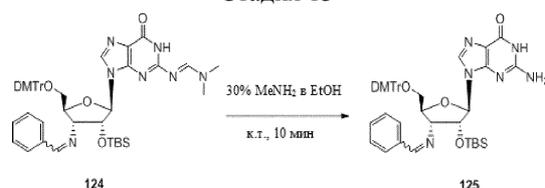
## Стадия 12



(1E)-N'-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидамид (124).

Раствор (E)-N'-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензиламино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (123, 59 г, 69,90 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) обрабатывали с помощью диизопропилазодиформиата (141 г, 699 ммоль) в течение 18 ч при окружающей температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток элюировали посредством короткой силикагелевой колонки для удаления избытка диизопропилазодиформиата (элюировали с помощью 10% этилацетата в петролейном эфире вместе с 0,1% триэтиламина, затем 2% метанола в дихлорметане вместе с 0,1% ТЕА) с получением сырого заявленного соединения 124, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (89 г, коричневое масло). ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 842,4$ .

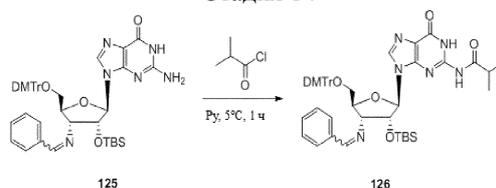
## Стадия 13



2-Амино-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-он (125).

Приведенный выше сырой (1E)-N'-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)-N,N-диметилформимидамид (55 г) обрабатывали с помощью метиламина (124, 300 мл, 30% раствор в этаноле) в течение 10 мин при окружающей температуре. Летучие вещества отгоняли при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 125, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (45 г, желтое масло). ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 699,3$ .

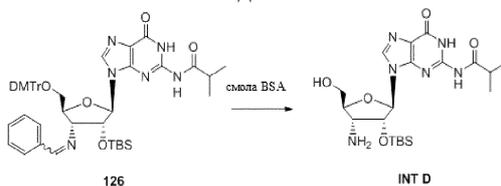
## Стадия 14



N-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (126).

Приведенный выше сырой 2-амино-9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-он (125, 45 г) растворяли в сухом пиридине (500 мл), охлаждали до 0-5°C, затем подвергали добавлению изобутирилхлорида (13,5 г, 0,13 моль). Через 1 ч реакцию гасили с помощью метанола (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 126 в виде коричневого масла (57 г). ЖХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 787,3$ .

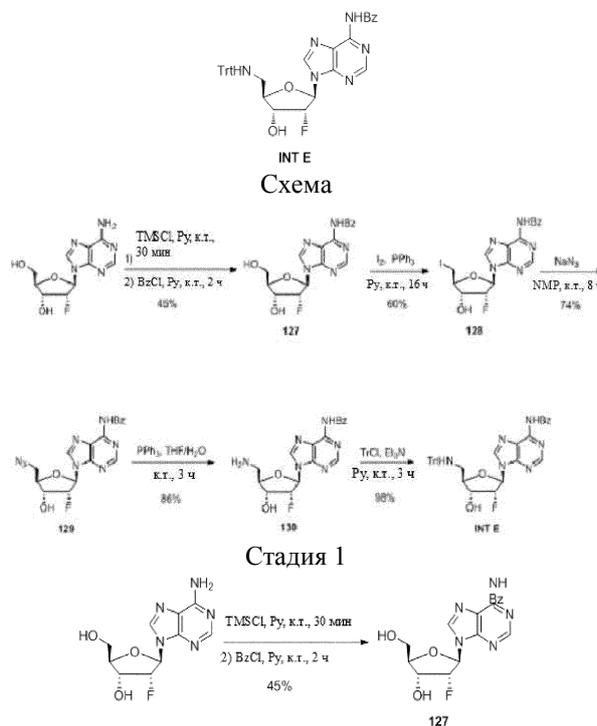
## Стадия 15



N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-амино-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (INT-D).

К приведенному выше сырому раствору N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-(бензилиденамино)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (126, 57 г) в дихлорметане (600 мл) и метаноле (60 мл) добавляли Amberlyst-15 (114 г) и воду (14 мл). Через 2 ч при окружающей температуре полученную смесь фильтровали и отмывали с помощью 10%-го метанола в дихлорметане (300 мл). Твердые вещества собирали и отмывали с помощью 20%-го триметиламина в дихлорметане (3×500 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 1~4% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения INT-D в виде бесцветного твердого вещества (10 г, 31% за 4 стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 5,88 (d, J=4,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,50 (t, J=5,0 Гц, 1H), 3,78 (q, J=4,0 Гц, 1H), 3,69 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,12 (s, 3H); ЖХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=467,2.

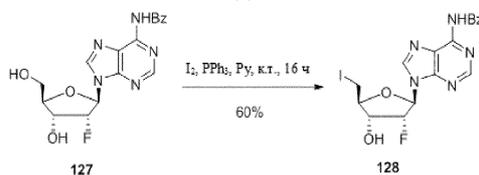
N-(9-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-((третиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (INT-E)



N-(9-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (127).

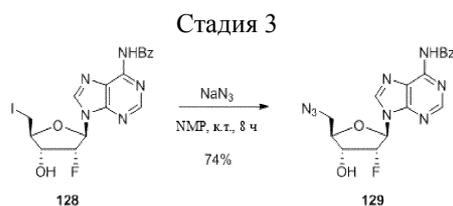
К суспензии (2R,3R,4R)-5-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ола (20,0 г, 74,3 ммоль) в пиридине (400 мл) добавляли триметилсилилхлорид (40,2 г, 372,2 ммоль) при 0°C за 5 мин. Суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 30 мин с последующим добавлением бензоилхлорида (31,2 г, 233,1 ммоль) при 0°C за 5 мин. Суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 2 ч. По завершении реакцию гасили с помощью холодной воды (100 мл) и водного раствора аммиака (240 мл, 25% мас./мас.). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при окружающей температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 10% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения 127 в виде бесцветного твердого вещества (25 г, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,12-7,99 (m, 2H), 7,74-7,49 (m, 3H), 6,39 (dd, J=17,2, 2,4 Гц, 1H), 5,77 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5,53 (ddd, J=52,8, 4,4, 2,4 Гц, 1H), 5,17 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,68-4,44 (m, 1H), 4,02 (dt, J=6,9, 3,4 Гц, 1H), 3,80 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,62 (dt, J=12,5, 4,5 Гц, 1H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -203,61; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=374,0.

**Стадия 2**



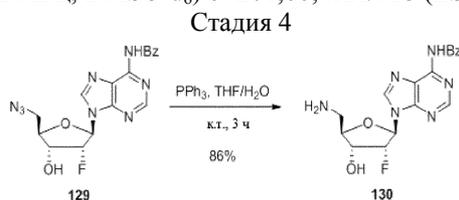
N-(9-((2R,3R,4R,5S)-3-фтор-4-гидрокси-5-(йодметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (128).

К смеси N-(9-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (127, 19,3 г, 51,6 ммоль) и трифенилфосфина (33,8 г, 128,9 ммоль) в пиридине (350 мл) добавляли раствор йода (28,8 г, 113,6 ммоль) в пиридине (50 мл) ниже 20°C в течение 10 мин. Полученный темный раствор перемешивали в течение 16 ч при окружающей температуре. Затем его гасили с помощью насыщенного водного раствора гипосульфита натрия (800 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои отмывали с помощью рассола (800 мл) и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт подвергали перекристаллизации из метанола с получением чистого заявленного соединения 128 в виде коричневого твердого вещества (15 г, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,73-7,49 (m, 3H), 6,42 (dd, J=19,7, 2,1 Гц, 1H), 6,04 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,74 (ddd, J=52,5, 4,7, 2,1 Гц, 1H), 4,58 (dq, J=18,7, 5,9 Гц, 1H), 3,96 (td, J=7,0, 3,9 Гц, 1H), 3,68 (dd, J=11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,50 (dd, J=11,0, 6,6 Гц, 1H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -201,53; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=484,0.



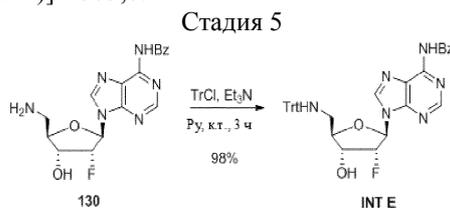
N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-(азидометил)-3-фтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (129).

К раствору N-(9-((2R,3R,4R,5S)-3-фтор-4-гидрокси-5-(йодметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (128, 15 г, 31,1 ммоль) в N-метилпирролидоне (220 мл) добавляли азид натрия (4,1 г, 62,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор выливали в простой диэтиловый эфир (4 л). Твердые вещества осаждали и собирали путем фильтрования с получением заявляемого соединения 129 в виде коричневого твердого вещества (9,2 г, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,72-7,50 (m, 3H), 6,43 (dd, J=19,9, 2,0 Гц, 1H), 5,94 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,68 (ddd, J=52,5, 4,8, 2,0 Гц, 1H), 4,79 (dddd, J=21,2, 7,8, 6,6, 4,7 Гц, 1H), 4,14 (ddd, J=7,9, 5,4, 2,5 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=13,7, 2,9 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=13,6, 5,7 Гц, 1H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -201,66; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=399,0.



N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-3-фтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (130).

К раствору N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-(азидометил)-3-фтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (129, 16,1 г, 40,4 ммоль) в тетрагидрофуране (160 мл) и воде (32 мл) добавляли трифенилфосфин (31,7 г, 120,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при окружающей температуре. Полученный раствор разбавляли метанолом (200 мл) и фильтровали. Фильтровальный осадок собирали с получением заявляемого соединения 130 в виде бесцветного твердого вещества (13 г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,10-7,98 (m, 2H), 7,72-7,47 (m, 3H), 6,35 (dd, J=17,9, 2,7 Гц, 1H), 5,59 (ddd, J=52,9, 4,7, 2,8 Гц, 1H), 4,57 (ddd, J=18,8, 7,0, 4,8 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,94 (dd, J=13,8, 3,8 Гц, 1H), 2,80 (dd, J=13,8, 5,2 Гц, 1H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -203,45; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=373,0.



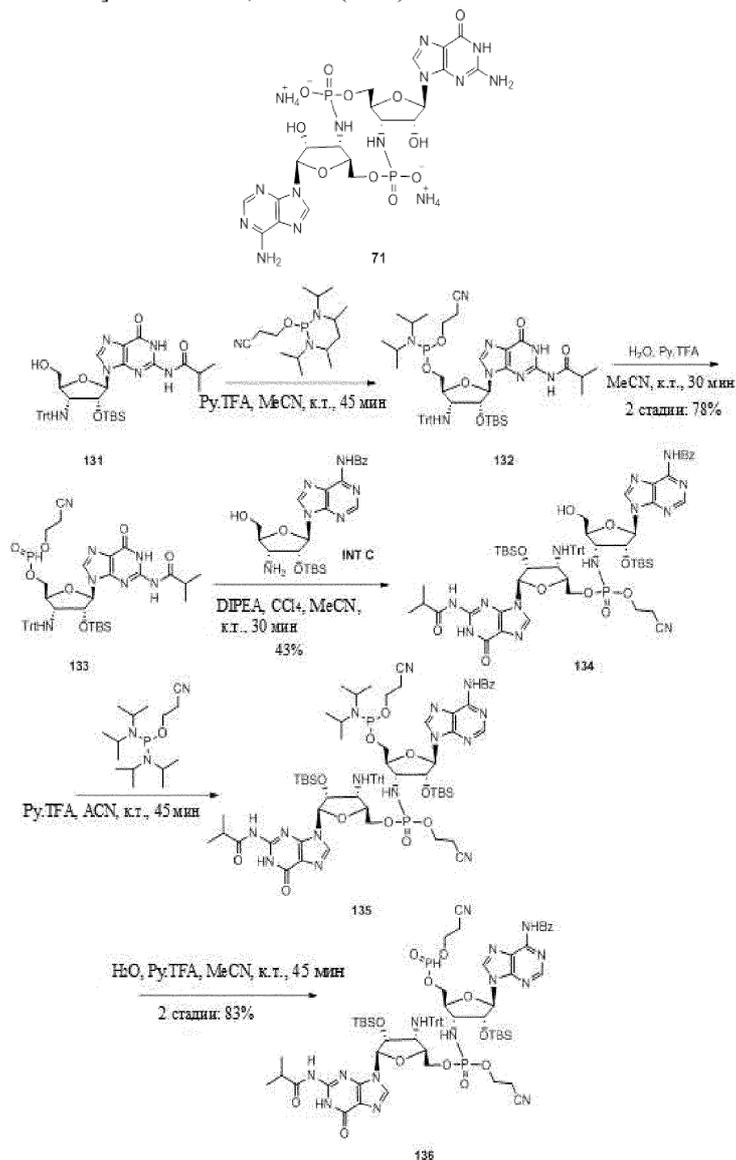
N-(9-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-((третиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (INT-E).

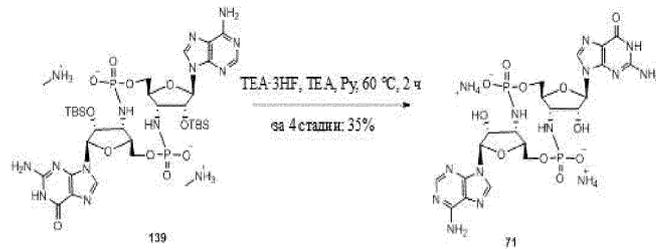
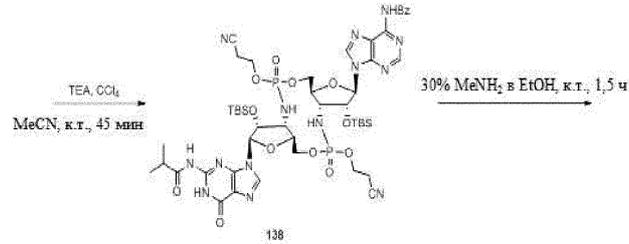
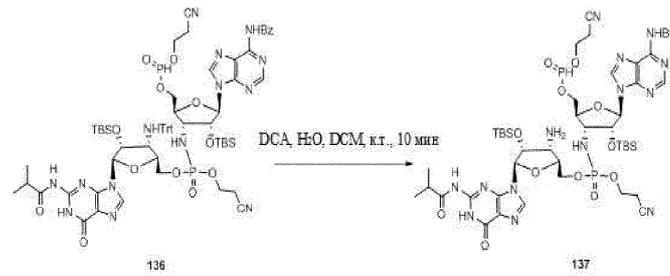
К раствору N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-3-фтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (130, 3,0 г, 8,1 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли триэтиламин (1,2 г, 12,1

ммоль) и трифенилметилхлорид (2,4 г, 8,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при окружающей температуре. Реакцию затем гасили путем добавления метанола (0,2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 20–40% этилацетата в петролейном эфире с получением заявляемого соединения INT-E в виде бесцветного твердого вещества (4,8 г, 98%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,22 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09–7,98 (m, 2H), 7,71–7,61 (m, 1H), 7,55 (dd,  $J=8,3, 7,0$  Гц, 2H), 7,44–7,34 (m, 6H), 7,32–7,10 (m, 9H), 6,36 (dd,  $J=18,3, 2,9$  Гц, 1H), 5,85–5,60 (m, 2H), 4,87 (dq,  $J=17,7, 5,9$  Гц, 1H), 4,19–4,09 (m, 1H), 2,88 (dd,  $J=9,8, 6,1$  Гц, 1H), 2,43 (ddd,  $J=15,1, 9,9, 5,4$  Гц, 1H), 2,32 (ddd,  $J=12,6, 6,1, 3,2$  Гц, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -203,14; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+=615,0$ .

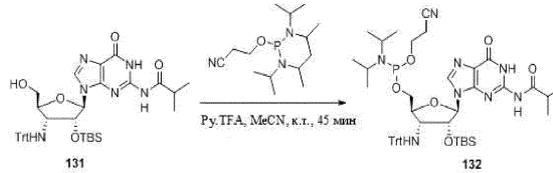
Получение аналогов.

Диаммоний (1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^{6,10}$ ]октадекан-3,12-бис-(олат)





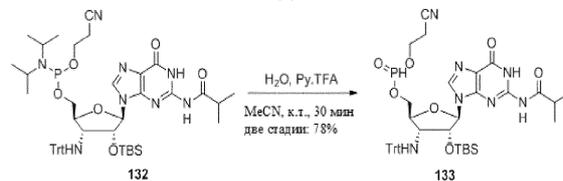
## Стадия 1



((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидат (132).

К раствору N-(9-((2R,3R,4R,5S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидрокси-метил)-4-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (131, 700 мг, 0,98 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 3-(бис-[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси)пропаннитрил (595 мг, 1,97 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (285 мг, 1,48 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 45 мин при окружающей температуре. Полученный раствор соединения 132 использовали в следующей стадии без обработки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=909,4.

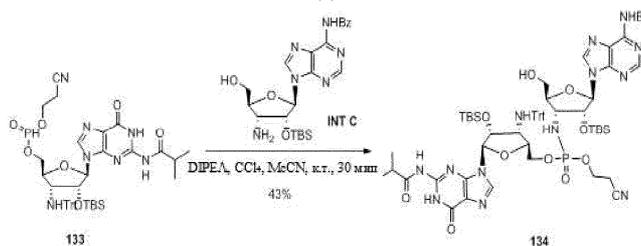
## Стадия 2



((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)фосфонат (133).

К приведенному выше раствору соединения 132 добавляли воду (0,18 г, 10 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (0,28 г, 1,48 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку с обращенной фазой C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 133 в виде бесцветного твердого вещества (0,64 г, за две стадии 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 11,40 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J=12,5 Гц, 1H), 7,57-7,45 (m, 6H), 7,37 (t, J=7,6 Гц, 6H), 7,32-7,22 (m, 3H), 6,18 (dd, J=6,5, 4,4 Гц, 1H), 4,60 (dt, J=19,0, 6,0 Гц, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 4,02 (ddt, J=11,6, 8,5, 5,8 Гц, 2H), 3,79-3,64 (m, 2H), 2,95 (dt, J=4,8, 2,1 Гц, 1H), 2,89-2,73 (m, 3H), 1,15 (dd, J=6,9, 3,0 Гц, 6H), 0,77 (s, 9H), -0,11 (d, J=3,3 Гц, 3H), -0,40 (d, J=9,8 Гц, 3H); <sup>31</sup>F ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,92, 9,09; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=826,3.

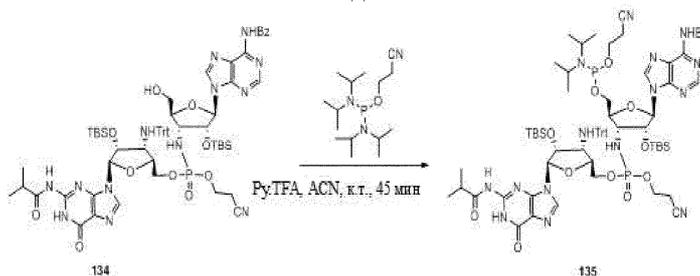
## Стадия 3



((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидат (134).

К смеси [(2S,3R,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метил-2-цианоэтилфосфоната (133, 640 мг, 0,71 ммоль) и N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-амино-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (INT-C, 375 мг, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (200 мг, 1,55 ммоль) и тетрахлорид углерода (477 мг, 3,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученную смесь наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70–95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 134 в виде бесцветного твердого вещества (440 мг, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (d, J=8,7 Гц, 1H), 11,45 (d, J=10,8 Гц, 1H), 11,17 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,77-8,68 (m, 1H), 8,17 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 2H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,59-7,40 (m, 9H), 7,30 (td, J=8,1, 3,1 Гц, 6H), 7,20 (q, J=7,5 Гц, 4H), 6,30-5,95 (m, 2H), 5,24-4,97 (m, 2H), 4,64-4,53 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,07 (d, J=16,0 Гц, 1H), 4,02-3,70 (m, 5H), 3,56 (q, J=16,1, 12,7 Гц, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,85-2,65 (m, 4H), 1,07 (dt, J=9,8, 5,8 Гц, 6H), 0,91-0,59 (m, 18H), 0,02 - -0,25 (m, 9H), -0,50 (d, J=26,5 Гц, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72, 8,62; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1308,5.

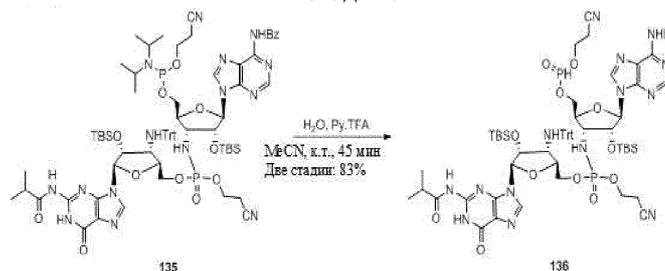
## Стадия 4



((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидат (135).

К раствору ((2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-3-(третиламино)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-2-цианоэтил-(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидата (134, 440 мг, 0,34 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 3-(бис[бис(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси)пропаннитрил (203 мг, 0,67 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (97 мг, 0,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин при окружающей температуре и использовали в следующей стадии напрямую.

## Стадия 5

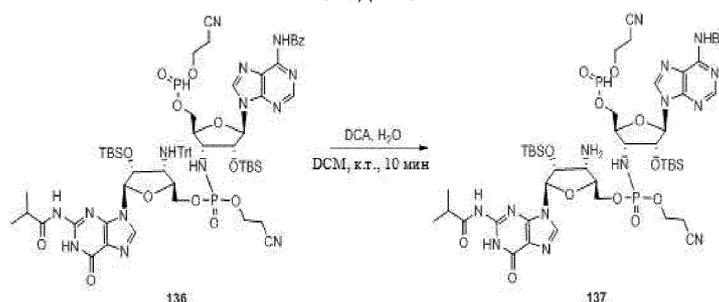


((2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-2-цианоэтил-(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(((2-цианоэтокси)гидрофосфилокси)метил)тетрагидрофуран-

3-илфосфорамидат (136).

К раствору из предыдущей стадии добавляли воду (0,06 г, 3,36 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (0,10 г, 0,51 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 45 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 136 в виде бесцветного твердого вещества (400 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (d, J=9,1 Гц, 1H), 11,48-11,38 (m, 1H), 11,20 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,79-8,51 (m, 2H), 8,24-8,14 (m, 1H), 8,08-7,99 (m, 2H), 7,84-7,12 (m, 20H), 6,28-5,88 (m, 2H), 5,09 (q, J=9,7, 8,5 Гц, 1H), 4,77-4,58 (m, 1H), 4,46-3,72 (m, 10H), 3,60 (t, J=11,7 Гц, 1H), 3,25 (d, J=15,0 Гц, 1H), 2,91-2,67 (m, 6H), 1,25-1,05 (m, 6H), 0,86-0,66 (m, 18H), 0,01 - - 0,18 (m, 10H), -0,48 (d, J=24,4 Гц, 2H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,75, 9,71, 9,23, 9,14, 8,49, 8,34; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1425,5.

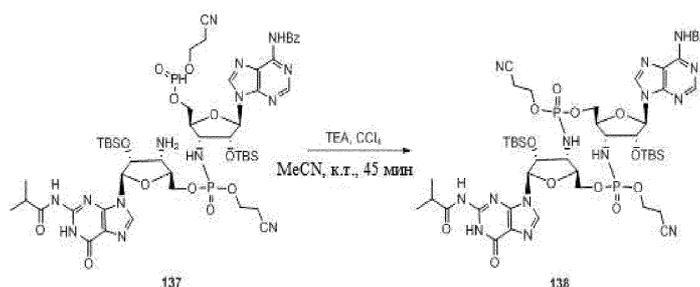
#### Стадия 6



((2S,3R,4R,5R)-3-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метил-2-цианоэтил-(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(((2-цианоэтоксигидрофосфорилокси)метил)тетрагидрофуран-3-илфосфорамидат (137).

К раствору ((2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-3-(третиламино)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-2-цианоэтил-(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(((2-цианоэтоксигидрофосфорилокси)-метил)тетрагидрофуран-3-илфосфорамидата (136, 400 мг, 0,28 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли воду (25 мг, 1,40 ммоль) и дихлоруксусную кислоту (640 мг, 2,81 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при окружающей температуре. По завершении реакцию гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 137, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

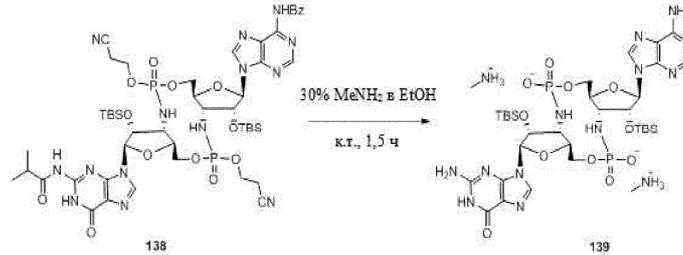
#### Стадия 7



N-{9-[(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-бис-(2-цианоэтоксигидрофосфорилокси)-17-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-8-ил]-9H-пурин-6-ил} бензамид (138).

К раствору приведенного выше сырого соединения (137, 332 мг) в ацетонитриле (56 мл) добавляли триэтиламин (1,1 мл) и тетрагидрохлорид углерода (1,1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 138, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

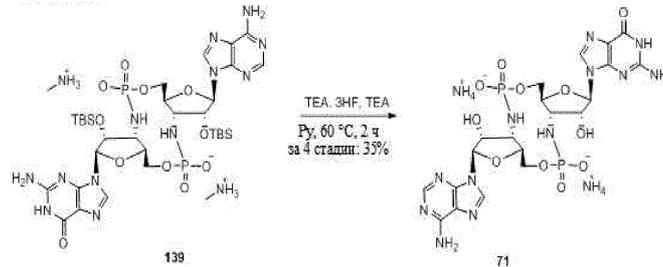
## Стадия 8



(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-бис-(олат); бис-(метанаминий) (139).

Приведенное выше сырое соединение 138 обрабатывали с помощью раствора метанамина в этаноле (14 мл, 30% мас./мас.) в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 139 в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-2MeNH<sub>2</sub>+1)]<sup>+</sup>=901,4.

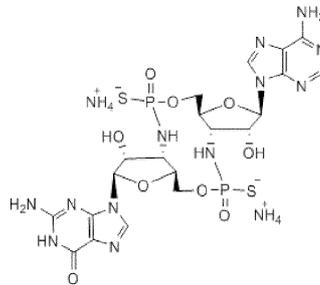
## Стадия 9



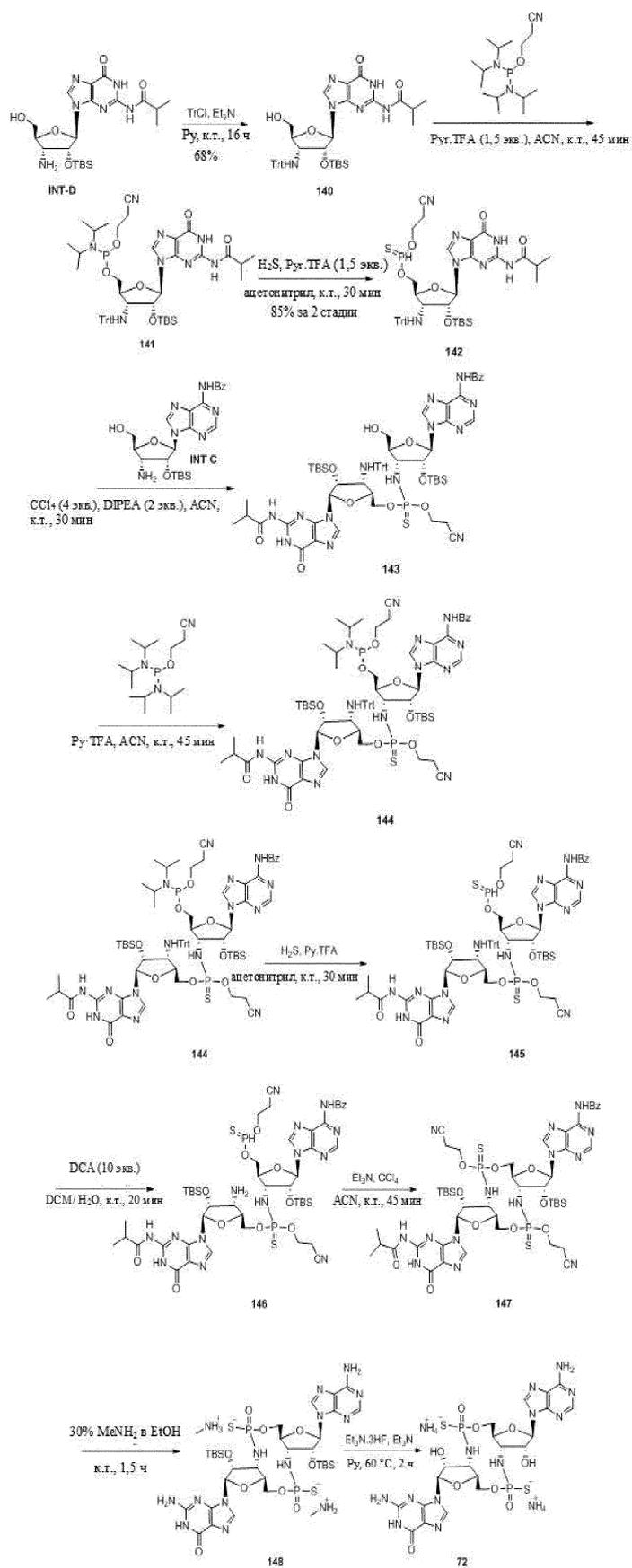
Диаммоний(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-бис-(олат) (71).

К раствору приведенного выше сырого соединения 139 в пиридине (3 мл) добавляли триэтиламин (1 мл) и триэтиламинтригидрофторид (2,26 г, 14,00 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до окружающей температуры ацетон (56 мл) добавляли для осаждения сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 50 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: CAN; детектор: 254/220 нм; градиент: 0% В 7 мин, 0~20% В за 30 мин; скорость потока: 20 мл/мин; время удерживания: 17,83 мин; с получением заявляемого соединения 71 в виде бесцветного твердого вещества (66,9 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8,43 (s, 1H), 8,17 (d, J=48,1 Гц, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,20 (t, J=14,8 Гц, 2H), 4,14-3,98 (m, 4H), 3,87 (s, 2H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  6,58; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-2NH<sub>3</sub>-1)]<sup>+</sup>=671,0.

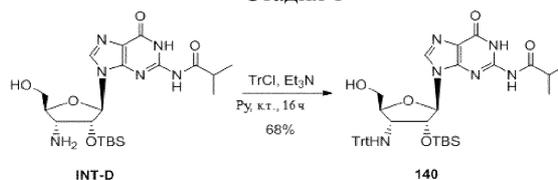
Диаммоний[(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид



72



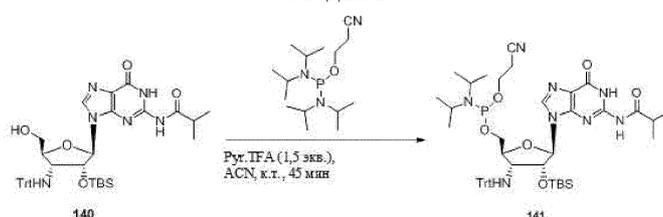
## Стадия 1



N-(9-((2R,3R,4R,5S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-4-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (140).

К раствору N-[9-[(2R,3R,4R,5S)-4-амино-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил]-2-метилпропанамида (INT-D, 5,0 г, 10,72 ммоль) в пиридине (96 мл) добавляли триэтиламин (3 мл, 21,44 ммоль) и (хлордифенилметил)бензол (4,6 г, 16,50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при окружающей температуре и затем гасили путем добавления метанола (10 мл) и насыщенного водного бикарбоната натрия (2 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя с помощью 60% этилацетата в петролейном эфире с получением заявляемого соединения 140 в виде бесцветного твердого вещества (5,2 г, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 5H), 7,44-7,17 (m, 10H), 6,17 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,02 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,43 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,62 (q, J=2,5 Гц, 1H), 3,36-3,24 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,98 (dt, J=4,5, 2,0 Гц, 1H), 2,84 (p, J=6,8 Гц, 1H), 1,23-1,09 (m, 6H), 0,75 (s, 9H), -0,15 (s, 3H), -0,39 (s, 3H). ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=709,4.

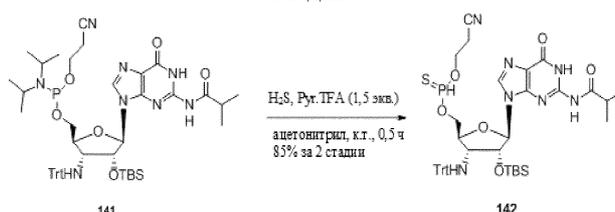
## Стадия 2



((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)диизопропилфосфориамидат (141).

К раствору N-[9-[(2R,3R,4R,5S)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)-4-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил]-2-метилпропанамида (140, 1,50 г, 2,12 ммоль) и 3-(бис-[[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси]пропан)нитрила (1,70 г, 5,64 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли пиридинийтрифторацетат (0,82 г, 4,25 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 45 мин при окружающей температуре и использовали в следующей стадии напрямую без какой-либо обработки. MS (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=909,4.

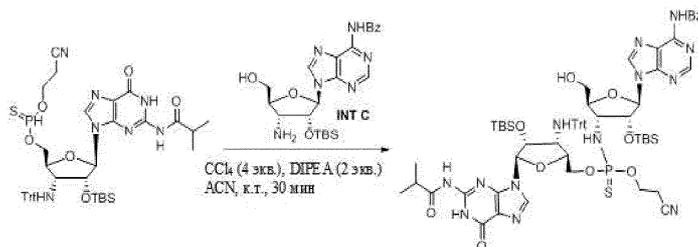
## Стадия 3



O-(((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-(2-цианоэтил)фосфонотиоат (142).

Приведенный выше реакционный раствор барботировали с помощью сульфида водорода в течение 1 мин с последующим добавлением пиридинийтрифторацетата (820 мг, 4,25 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре и наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% ацетонитрила (25 мин) в воде с получением заявленного соединения 142 в виде бесцветного твердого вещества (1,0 г, две стадии 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (d, J=5,0 Гц, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,13 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 6H), 7,41-7,19 (m, 10H), 6,26-6,13 (m, 1H), 4,60 (dt, J=21,3, 6,0 Гц, 1H), 4,13-3,94 (m, 3H), 3,82-3,75 (m, 0,4H), 3,59 (t, J=6,0 Гц, 0,4H), 3,30 (d, J=2,5 Гц, 1H), 2,85 (dddd, J=30,2, 18,9, 9,2, 4,7 Гц, 4H), 1,29-1,08 (m, 6H), 0,76 (d, J=3,2 Гц, 9H), -0,09 - -0,19 (m, 3H), -0,34 - -0,51 (m, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO) δ 72,81, 72,40; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=842,3.

## Стадия 4

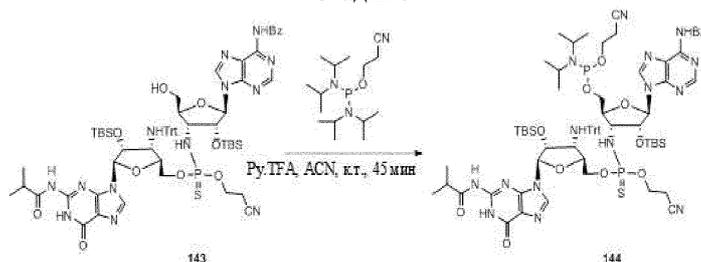


142

O-(((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидотиоат (143).

К смеси [(3S,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метил-2-цианоэтил-сульфанилиденфосфонита (142, 0,60 г, 0,71 ммоль) и N-9-[(2R,4S)-4-амино-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-9H-пурин-6-илбензамида (INT-C, 0,35 г, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,42 ммоль) и тетрахлорид углерода (0,27 мл, 2,84 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре и наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюировали с помощью 70~99% ацетонитрила (25 мин) в воде с получением двух изомеров заявляемого соединения в виде бесцветной пены: изомер А (0,33 г, 35%, элюированный с помощью 95% ацетонитрила).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,06 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,68 (d, J=6,6 Гц, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,69-7,15 (m, 20H), 6,18 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,06 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,49 (t, J=10,4 Гц, 1H), 5,06 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,71 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (t, J=4,6 Гц, 1H), 3,74 (dt, J=28,9, 9,0 Гц, 2H), 3,58 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,41 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,29 (s, 4H), 2,74 (p, J=7,4, 6,6 Гц, 4H), 1,28-1,16 (m, 1H), 1,08 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 6H), 0,69 (d, J=11,4 Гц, 18H), -0,17 (d, J=3,0 Гц, 9H), -0,44 (s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  73,08; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)] $^+$ =1324,5. И изомер В (0,35 г, 37%, элюированный с помощью 99% ацетонитрила):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,09 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,4 Гц, 2H), 8,10-7,96 (m, 3H), 7,67-7,38 (m, 9H), 7,22 (dt, J=33,9, 7,3 Гц, 10H), 6,10 (t, J=5,3 Гц, 2H), 5,61 (t, J=10,5 Гц, 1H), 5,17 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,56 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4,24 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,96 (ddt, J=24,1, 20,9, 6,8 Гц, 6H), 3,71 (dd, J=14,9, 8,7 Гц, 2H), 3,49 (dt, J=12,4, 4,4 Гц, 1H), 3,17 (d, J=2,8 Гц, 1H), 2,78 (h, J=7,9, 7,3 Гц, 4H), 1,09 (dd, J=6,9, 1,5 Гц, 6H), 0,73 (d, J=16,6 Гц, 18H), -0,09 (d, J=15,8 Гц, 6H), -0,18 (s, 3H), -0,41 (s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  72,91; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)] $^+$ =1324,5. Изомер А и изомер В независимо проводили через остальные стадии синтеза (стадии 5-10).

## Стадия 5



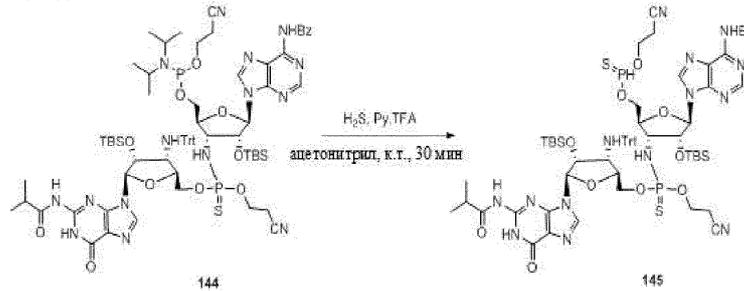
143

144

O-(((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((2-цианоэтоксиди)изопропиламино)фосфино)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидотиоат (144).

К раствору O-(((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидотиоата (143, 330 мг, 0,25 ммоль, изомер А) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 3-(бис-[(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси)пропаннитрил (150 мг, 0,50 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (66 мг, 0,34 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 45 мин при окружающей температуре и использовали в следующей стадии напрямую без обработки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)] $^+$ =1523,9.

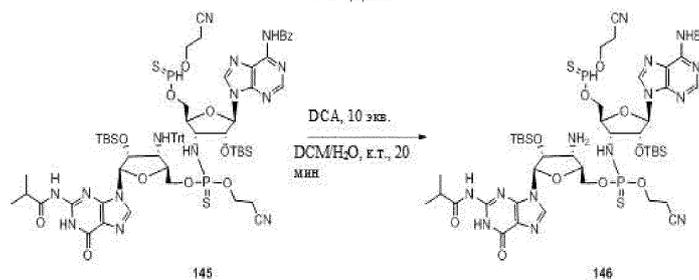
## Стадия 6



O-[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-[(2S,3R,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтоксисульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфанил)амино]оксолан-2-ил]метил-О-2-цианоэтилфосфонотиоат (145).

Приведенный выше раствор барботировали с помощью сульфида водорода в течение 2 мин с последующим добавлением пиридинийтрифторацетата (66 мг, 0,34 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~99% ацетонитрила (25 мин) в воде с получением заявляемого соединения 145 в виде бесцветного твердого вещества (150 мг, 40%, содержит 5% побочного продукта 1H-фосфата). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s, 1H), 11,46- 11,41 (m, 1H), 11,20 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,72 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,68-8,57 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 8,05 (d, J=1,1 Гц, 2H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,54 (dd, J=26,6, 7,7 Гц, 9H), 7,37 (t, J=7,6 Гц, 7H), 7,26 (t, J=7,2 Гц, 3H), 6,25-6,18 (m, 1H), 6,09 (dd, J=6,0, 3,4 Гц, 1H), 5,53 (d, J=10,8 Гц, 0,7H), 4,74 (s, 1,4H), 4,04 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,93-2,73 (m, 6H), 2,54 (s, 2H), 1,27-1,09 (m, 6H), 0,78-0,61 (m, 18H), -0,07 - -0,19 (m, 9H), -0,36 - -0,42 (m, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 73,27, 73,15, 73,09, 72,82; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1458,5. Такую же процедуру использовали в отношении изомера В с образованием другого изомера в виде бесцветного твердого вещества (190 мг, 45%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,17-12,11 (m, 1H), 11,44 (d, J=3,5 Гц, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,80-8,63 (m, 2H), 8,67-8,57 (m, 1H), 8,14-8,02 (m, 3H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,56 (dd, J=8,4, 7,0 Гц, 2H), 7,51-7,44 (m, 7H), 7,32 (td, J=7,9, 1,9 Гц, 7H), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,14 (ddd, J=5,7, 3,8, 2,1 Гц, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,74 (q, J=7,4, 5,7 Гц, 1H), 4,18 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,09-3,90 (m, 6H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,94-2,75 (m, 6H), 2,53 (m, 2H), 1,27-1,10 (m, 6H), 0,91-0,69 (m, 18H), 0,00 - -0,09 (m, 3H), -0,03 - -0,11 (m, 3H), -0,14 (s, 3H), -0,36 (d, J=4,2 Гц, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 73,31, 72,94, 72,70, 72,64; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1458,5.

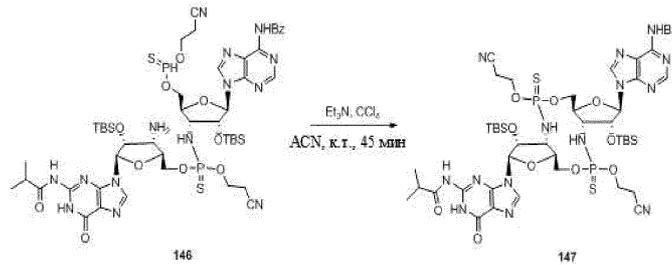
## Стадия 7



O-[(2S,3R,4R,5R)-3-[(2S,3R,4R,5R)-3-амино-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтоксисульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфанил)амино]-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метил-О-2-цианоэтилфосфонотиоат (146).

К раствору O-[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-[(2S,3R,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтоксисульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфанил)амино]оксолан-2-ил]метил-О-2-цианоэтилфосфонотиоата (145, 150 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и воде (10 мг, 0,5 ммоль) добавляли дихлоруксусную кислоту (150 мг, 0,62 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при окружающей температуре и затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (1,1 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (146, 0,2 г, коричневое твердое вещество). ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1215,4.

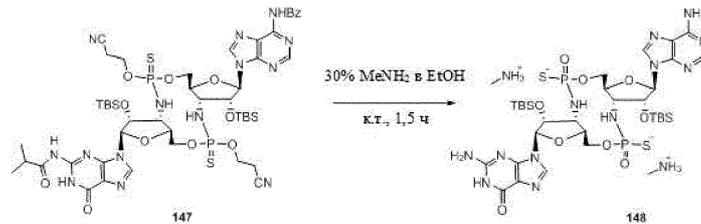
## Стадия 8



N-{9-[(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-бис-(2-цианоэтокси)-17-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3,12-дисульфанилиден-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-8-ил]-9H-пурин-6-ил}бензамид (147).

К раствору приведенного выше O-[(2S,3R,4R,5R)-3-[(2S,3R,4R,5R)-3-амино-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтокси)сульфанилиден- $\lambda^5$ -фосфанил)амино]-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метил-O-2-цианоэтилфосфонотиоата (146, 200 мг) в ацетонитриле (30 мл) добавляли триэтиламин (0,7 мл) и тетрахлорид углерода (0,7 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 45 мин при окружающей температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 147 в виде коричневого твердого вещества (200 мг), которое использовали в следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1213,4.

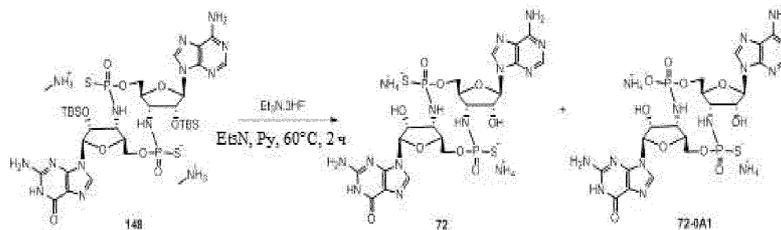
## Стадия 9



[(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид; бис-(метанаминий) (148)

Приведенный выше сырой продукт (147, 200 мг) обрабатывали с помощью метиламина (6 мл, 30% этанол раствор, мас./мас.) в течение 1,5 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток использовали в следующей стадии напрямую без дополнительной очистки (200 мг). ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M -2MeNH<sub>2</sub>+1)]<sup>+</sup>=933,6.

## Стадия 10



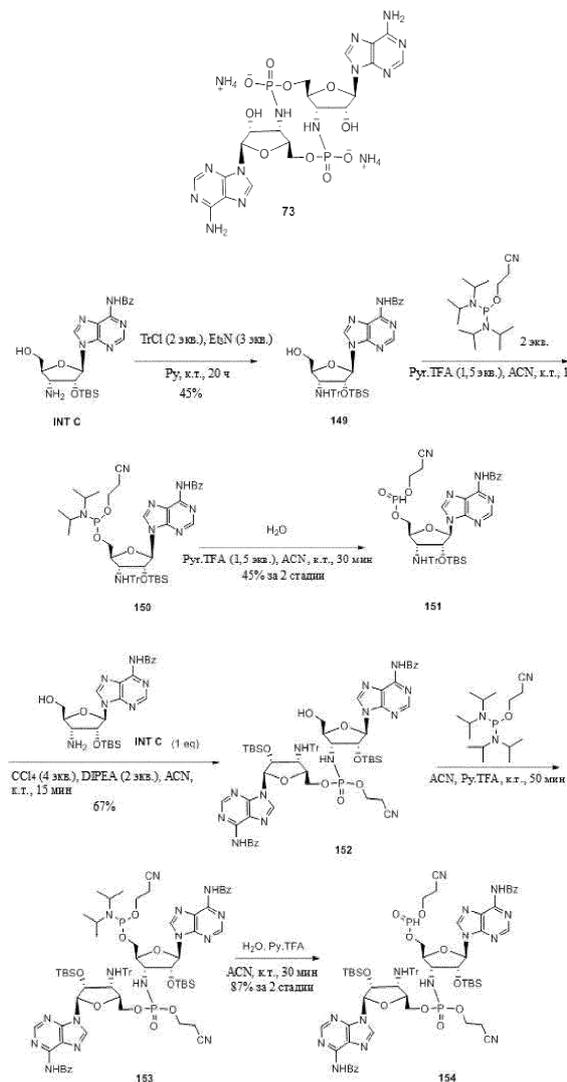
Диаммоний(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло [13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид (72).

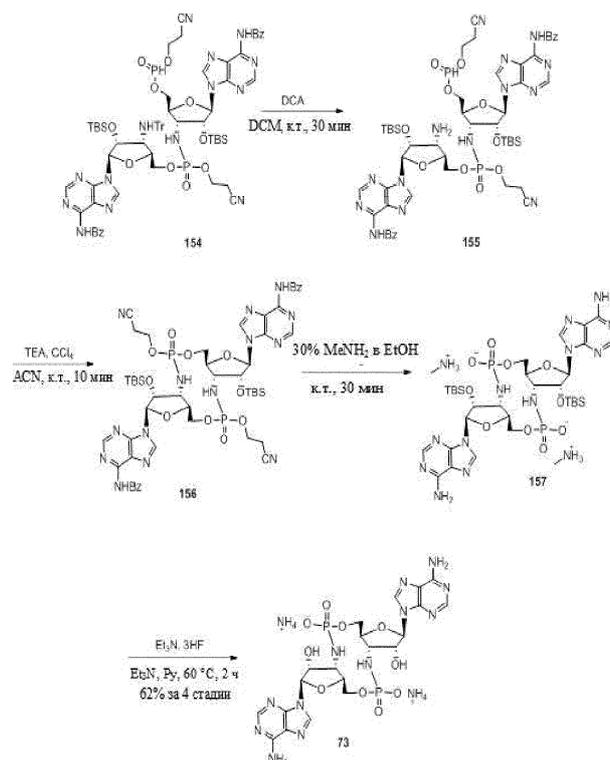
К раствору приведенного выше сырого соединения 148 в пиридине (1,5 мл) добавляли триэтиламинтригидрофторид (1,2 мл) и триэтиламин (0,4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до окружающей температуры ацетон (32 мл) добавляли для осаждения сырого продукта, который очищали с использованием следующих условий: колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 19x250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 1% В до 14% В за 26 мин; детектор: 254/220 нм; с получением смешанного фосфата/тиофосфата 72-0A1 в виде бесцветного твердого вещества (индивидуальный изомер) (6,6 мг, время удерживания составляет 17,12 мин). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O+DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,48 (br s, 0,6H), 8,24 (br s, 1,4H), 8,12 (br s, 0,6H), 8,03 (br s, 0,4H), 5,95 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,39-3,70 (m, 10H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O+DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  56,24, 3,46, 2,01; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-2NH<sub>3</sub>-1)]<sup>+</sup>=687,0. Один изомер, в настоящем документе называемый 72-0A2 в виде бесцветного твердого вещества (6,3 мг, 9% за 4 ста-

дии, время удерживания составляет 17,83 мин);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,36 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,29 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 4,21 (d,  $J=11,9$  Гц, 1H), 4,09 (d,  $J=11,2$  Гц, 3H), 3,94 (ddt,  $J=26,6, 10,5, 5,1$  Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  57,85, 54,61; ЖХ/МС (ESI,  $m/z$ ):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^- = 703,0$ . И другой изомер, в настоящем документе называемый 72-0A3 в виде бесцветного твердого вещества (6,8 мг, 10% за 4 стадии, время удерживания составляет 25,18 мин):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,19-3,99 (m, 6H), 3,91-3,78 (m, 4H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  54,36; ЖХ/МС (ESI,  $m/z$ ):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^- = 703,0$ . На фиг. 2А показано изображение соединения 72-0A3.

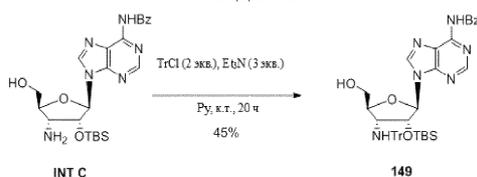
Представленные выше стадии 5-10 проводили на изомере В, полученном на стадии 4 с образованием других двух изомеров, которые очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 20 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 0% В - 13% В за 21 мин; детектор: 254/220 нм; один изомер, в настоящем документе называемый 72-0B1, в виде бесцветного твердого вещества (5,6 мг, 6% за 4 стадии, время удерживания составляет 14,52 мин):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,17-4,02 (m, 6H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,87-3,68 (m, 1H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  57,91; ЖХ/МС (ESI,  $m/z$ ):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^- = 703,0$ . И другой изомер, в настоящем документе называемый 72-0B2, в виде бесцветного твердого вещества (9,2 мг, 10% за 4 стадии, время удерживания составляет 18,50 мин):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,72 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,37-4,29 (m, 2H), 4,20-3,81 (m, 7H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  57,94, 57,46, 54,46, 50,95; ЖХ/МС (ESI,  $m/z$ ):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^- = 703,0$ . Полагают, что изомеры 72-0A2, 72-0A3, 72-0B1 и 72-0B2 варьируют в отношении стереохимической конфигурации на атомах фосфора.

Диаммоний(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^{6,10}$ ]октадекан-3,12-бис-(олат)





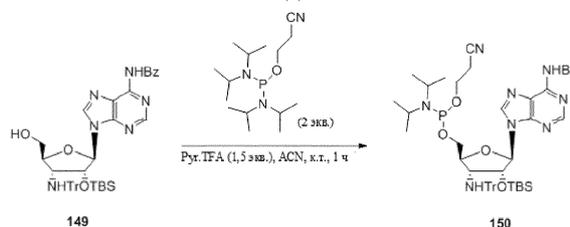
## Стадия 1



N-(9-((2R,3R,4R,5S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-4-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид (149).

К раствору N-[9-[(2R,5S)-4-амино-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-9Н-пурин-6-ил]бензамида (INT-C, 1,20 г, 2,47 ммоль) в пиридине (24 мл) добавляли триэтиламин (0,69 мл, 4,95 ммоль) и трифенилметил хлорид (1,04 г, 3,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при окружающей температуре. По завершении реакцию гасили с помощью метанол в течение 10 мл. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя с помощью 1% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения 149 в виде бесцветного твердого вещества (0,80 г, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,26-11,06 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 (dd, J=7,1, 1,9 Гц, 2H), 7,60-7,12 (m, 18H), 6,13 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,20-5,00 (m, 1H), 3,90-3,73 (m, 1H), 3,64 (d, J=18,5 Гц, 2H), 3,34 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,96 (d, J=6,3 Гц, 1H), 0,76 (s, 9H), -0,11 (s, 3H), -0,22 (s, 3H); ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=727,3.

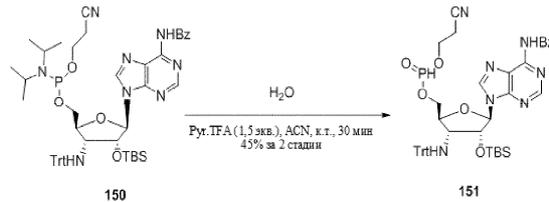
## Стадия 2



((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидат (150).

К раствору N-(9-((2R,3R,4R,5S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-4-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамида (149, 0,80 г, 1,10 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 3-((бис-[[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанил]окси)пропаннитрил (0,32 г, 1,06 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (0,66 г, 1,65 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при окружающей температуре. Полученный раствор использовали в следующей стадии без обработки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=927,4.

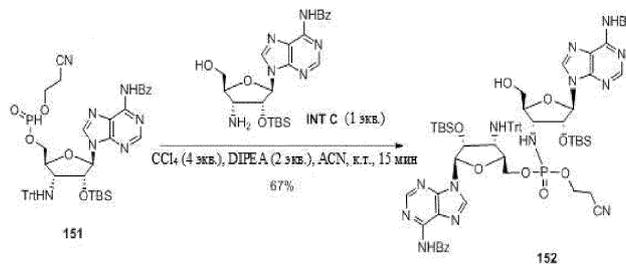
## Стадия 3



((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)фосфонат (151).

К приведенному выше раствору добавляли воду (150, 0,20 г, 10,60 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (0,50 г, 1,65 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении реакции полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 151 в виде бесцветного твердого вещества (0,50 г, 54% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14-8,00 (m, 2H), 7,67-6,97 (m, 18H), 6,15 (d, J=3,4 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,41-4,20 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 4,08-3,89 (m, 3H), 3,77-3,55 (m, 1H), 3,19-3,01 (m, 2H), 2,83 (dt, J=7,8, 5,8 Гц, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,10 (d, J=5,1 Гц, 3H), -0,22 (s, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (121 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,62, 8,87; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=844,3.

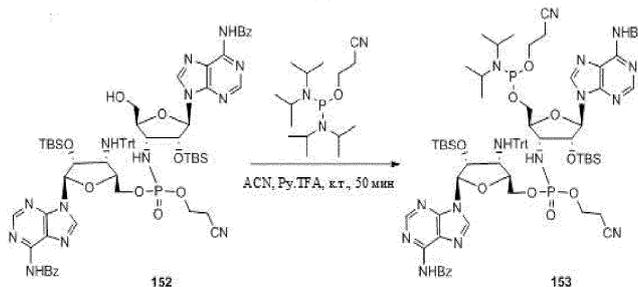
## Стадия 4



((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидат (152).

К смеси ((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)фосфоната (151, 0,51 г, 0,60 ммоль) и N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-амино-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамидина (INT-C, 0,29 г, 0,60 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,15 г, 1,20 ммоль) и тетрахлорид углерода (0,36 г, 2,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при окружающей температуре. По завершении полученную смесь загружали на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 152 в виде бесцветного твердого вещества (0,53 г, 67%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,27-11,06 (m, 2H), 8,79-8,68 (m, 2H), 8,68-8,56 (m, 2H), 8,08-7,86 (m, 4H), 7,62-7,04 (m, 21H), 6,19-5,93 (m, 2H), 5,27-5,09 (m, 1H), 5,09-4,82 (m, 1H), 4,67-4,47 (m, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,16-2,94 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 0,87-0,69 (m, 18H), 0,00 (d, J=8,4 Гц, 3H), -0,06 (d, J=3,7 Гц, 3H), -0,12 (d, J=4,8 Гц, 3H), -0,21 (d, J=13,6 Гц, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (121 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80, 8,31; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1326,9.

## Стадия 5

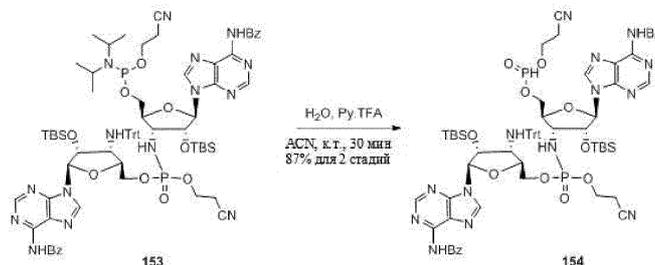


((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидат (153).

К раствору ((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-

(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидата (152, 0,53 г, 0,40 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 3-((бис-[[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанил]окси)пропаннитрил (0,24 г, 0,80 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (0,12 г, 0,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 50 мин при окружающей температуре и использовали в следующей стадии напрямую.

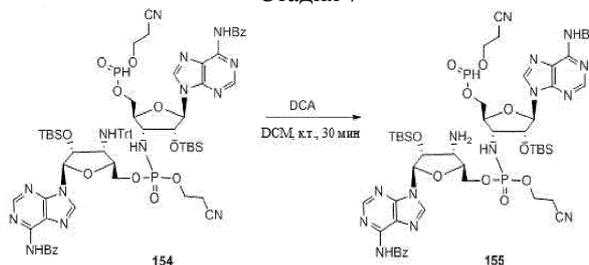
## Стадия 6



[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-3-[({(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метокси} (2-цианоэтоксифосфорил)амино]-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метил-2-цианоэтилфосфонат (154).

К приведенному выше раствору добавляли воду (0,07 г, 4,0 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (0,12 г, 0,60 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 154 в виде бесцветного твердого вещества (0,50 г, 87% для двух стадий).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,24-11,08 (m, 2H), 8,76-8,45 (m, 4H), 8,05-7,97 (m, 4H), 7,63-7,07 (m, 21H), 6,20-5,97 (m, 2H), 5,24-4,88 (m, 1H), 4,83-4,62 (m, 1H), 4,43-3,91 (m, 10H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,15-2,97 (m, 2H), 2,92-2,72 (m, 4H), 0,84-0,69 (m, 18H), 0,05 - -0,04 (m, 4H), -0,07 - -0,25 (m, 8H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,90, 9,81, 9,28, 9,23, 8,77, 8,73, 8,10, 8,07; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+=1444,5$

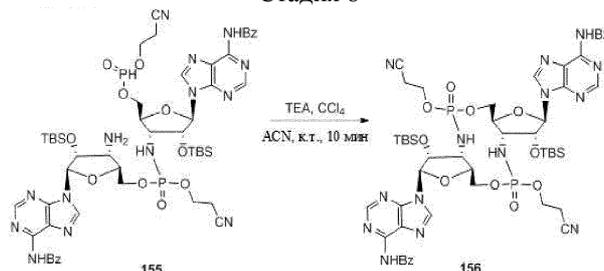
## Стадия 7



[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-3-[({(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метокси} (2-цианоэтоксифосфорил)амино]-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метил-2-цианоэтилфосфонат (155).

К раствору [(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-3-[({(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метокси} (2-цианоэтоксифосфорил)амино]-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метил-2-цианоэтилфосфоната (154, 504 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли воду (31,4 мг, 0,98 ммоль) и дихлоруксусную кислоту (447 мг, 1,96 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 155, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+=1201,4$ .

## Стадия 8

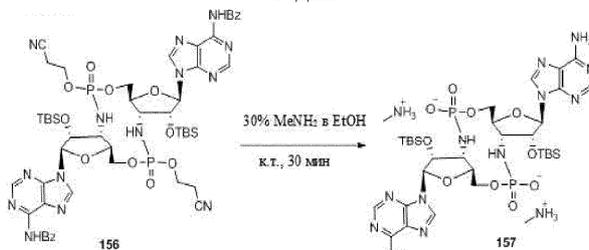


N-{9-[(1R,6S,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-9,18-бис-[(трет-бутилдимер-

тилсиллил)окси]-3,12-бис-(2-цианоэтокси)-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-8-ил]-9Н-пурин-6-ил}бензамид (156).

К раствору приведенного выше сырого соединения 155 в ацетонитриле (70 мл) добавляли триэтиламин (1,4 мл) и тетрахлорид углерода (1,4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 156, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

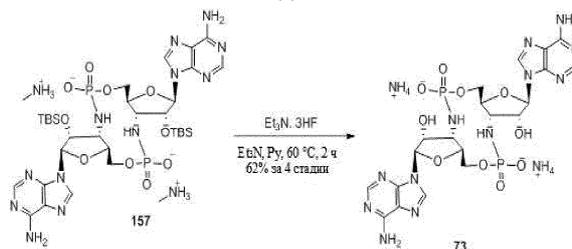
## Стадия 9



(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсиллил)окси]-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-бис-(олат); бис-(метанаминий) (157).

Приведенное выше сырое соединение 156 обрабатывали с помощью раствора метиламина в этаноле (14 мл, 30% мас./мас.) в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 157 в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

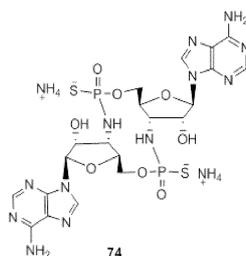
## Стадия 10



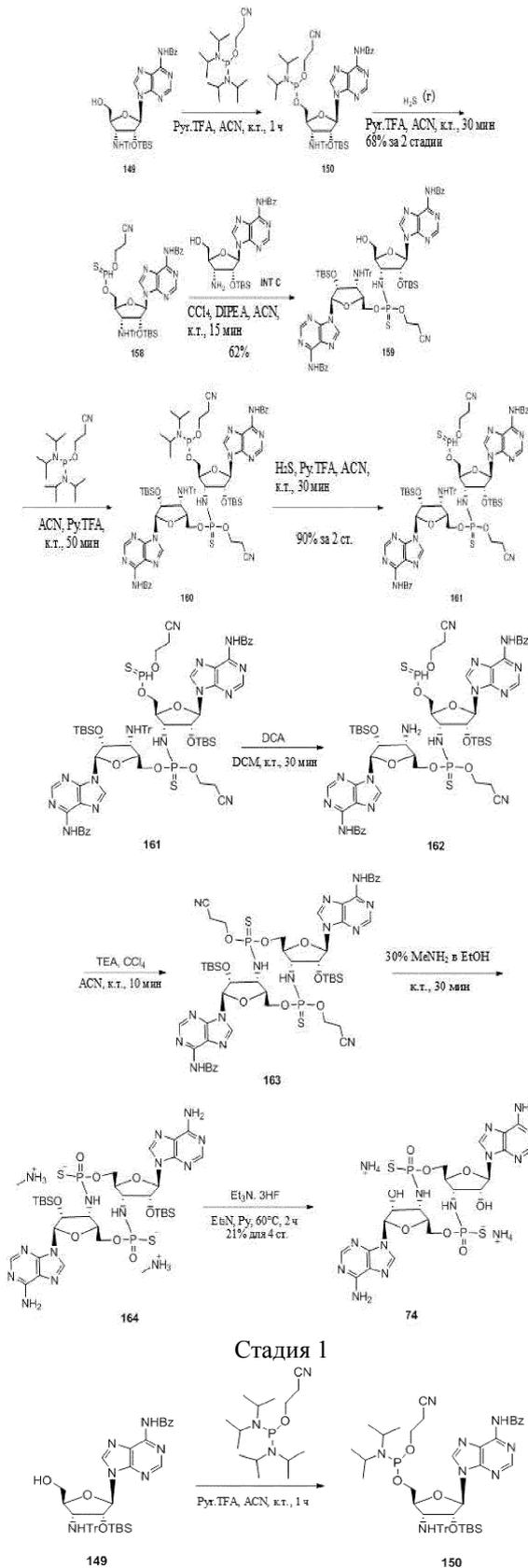
Диаммоний(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-бис-(олат) (73).

К раствору приведенного выше сырого соединения 157 в пиридине (3,48 мл) добавляли триэтиламин (1 мл) и триэтиламинтригидрофторид (2,8 г, 17,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до окружающей температуры ацетон (200 мл) добавляли для осаждения сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: Atlantis Prep ТЗ OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 0% В - 15% В за 11 мин; детектор: 254/220 нм; с получением заявляемого соединения 73 в виде бесцветного твердого вещества. (0,15 г, 62% для 4 стадий, время удерживания составляет 10,18 мин). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,59-8,40 (m, 2H), 8,04-7,79 (m, 2H), 6,08 (d, J=1,0 Гц, 2H), 4,40 (d, J=3,9 Гц, 2H), 4,30-4,17 (m, 2H), 4,17-3,89 (m, 4H), 3,78-3,52 (m, 2H); <sup>31</sup>Р ЯМР (121 МГц, D<sub>2</sub>O) 56,23; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-2NH<sub>3</sub>-1)]<sup>-</sup>=655,05.

Диаммоний[(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид



74

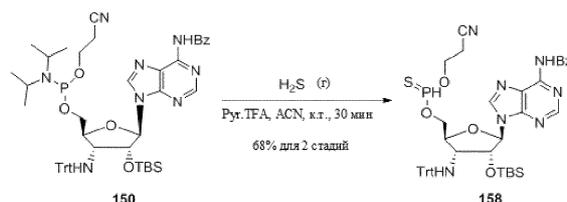


((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(тритиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидат (150).

К раствору N-(9-((2R,3R,4R,5S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-4-(тритиламино)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (149, 1,40 г, 1,93 ммоль) в ацетонитриле (13,7 мл) добавляли 3-({бис-[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанил}окси)пропаннитрил (1,40 мл, 3,86 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (0,56 г, 2,80 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при окру-

жающей температуре. Полученный раствор использовали в следующей стадии без обработки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=927,4.

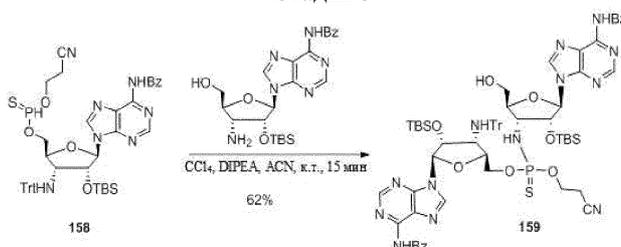
## Стадия 2



O-[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метил-О-2-цианоэтил-фосфониоат (158).

Приведенный выше раствор барботировали с помощью газа сульфида водорода в течение 1 мин с последующим добавлением пиридинийтрифторацетата (0,56 г, 2,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии С18, элюируя с помощью 75~99% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 158 в виде бесцветного твердого вещества (1,12 г, 68% для двух стадий). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (s, 1H), 8,71 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,48 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,66-7,08 (m, 18H), 6,19 (t, J=3,1 Гц, 1H), 4,42-4,19 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 2H), 3,23-3,03 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 2H), 0,80 (s, 9H), -0,08 (d, J=5,5 Гц, 3H), -0,19 (d, J=2,2 Гц, 3H); <sup>31</sup>Р ЯМР (121 МГц, DMSO) 573,01, 72,43; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=860,0.

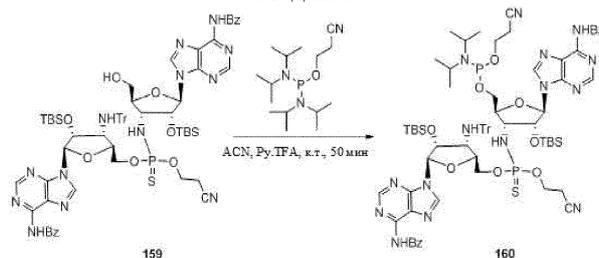
## Стадия 3



N-{9-[(2R,3R,4R,5S)-5-{{{(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ил}амино}(2-цианоэтоксисульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфанил)окси]метил}-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил}-9Н-пурин-6-ил} бензамид (159).

К смеси [(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метил-2-цианоэтилфосфоната (158, 1,12 г, 1,33 ммоль) и N-9-[(2R,5S)-4-амино-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-9Н-пурин-6-илбензамида (0,29 г, 1,33 ммоль) в ацетонитриле (13 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,34 г, 2,66 ммоль) и тетрахлорид углерода (0,79 г, 5,32 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при окружающей температуре. По завершении полученную смесь наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии С18, элюируя с помощью 75~99% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 159 в виде бесцветного твердого вещества (1,1 г, 62%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,22-11,01 (m, 2H), 8,73-8,34 (m, 4H), 8,05-7,94 (m, 4H), 7,63-7,05 (m, 21H), 6,21-5,96 (m, 2H), 5,69-5,45 (m, 1H), 5,13 (dt, J=25,9, 5,1 Гц, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 4,18-3,94 (m, 5H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,66-3,46 (m, 1H), 3,16-2,94 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H), 0,83-0,64 (m, 18H), 0,07 - -0,04 (m, 3H), -0,07 - -0,28 (m, 9H); <sup>31</sup>Р ЯМР (121 МГц, DMSO) δ 73,32, 72,28; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1342,5.

## Стадия 4



N-{9-[(2R,3R,4R,5S)-5-{{{(R)-{[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-[[[бис-(пропан-2-ил)амино](2-цианоэтоксисульфанил)окси]метил]-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-3-ил}амино}(2-цианоэтоксисульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфанил)окси]метил}-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил}-9Н-пурин-6-ил} бензамид (160).

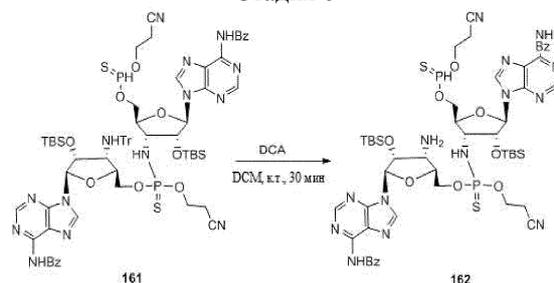
К раствору N-{9-[(2R,3R,4R,5S)-5-{{{(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-[(трет-

бутилдиметилсилил)окси]-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ил]амино}(2-цианоэтоксисульфанилиден- $\lambda^5$ -фосфанил)окси]метил}-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]-9Н-пурин-6-ил}бензамида (159, 1,1 г, 0,82 ммоль) в ацетонитриле (3,3 мл) добавляли 3-(бис-[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси)пропаннитрил (0,49 г, 1,64 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (0,24 г, 1,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 50 мин при окружающей температуре и использовали напрямую в следующей стадии.

О-[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтоксисульфанилиден- $\lambda^5$ -фосфанил)амино]-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метил-О-2-цианоэтилфосфонотиоат (161).

Приведенный выше раствор барботировали с помощью сульфид водорода в течение 1 мин с последующим добавлением пиридинийтрифторацетата (0,24 г, 1,23 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при окружающей температуре полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии С18, элюируя с помощью 75~99% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением двух изомеров заявляемого соединения в виде бесцветного твердого вещества: изомер А (быстрее элюирующая часть, элюированная с помощью 95% ацетонитрила) (530 мг, 44% для двух стадий, содержит 10% фосфатного побочного продукта):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,32-10,99 (m, 2H), 8,78-8,43 (m, 4H), 8,10-7,95 (m, 4H), 7,77-6,95 (m, 21H), 6,25-5,98 (m, 2H), 5,64-5,30 (m, 1H), 4,82-4,42 (m, 1H), 4,46-3,85 (m, 10H), 3,85-3,61 (m, 1H), 3,61-3,37 (m, 1H), 3,23-2,97 (m, 2H), 2,92-2,66 (m, 4H), 0,89-0,56 (m, 18H), -0,07 - -0,27 (m, 12H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, DMSO)  $\delta$  74,19, 74,06, 73,96, 73,46, 73,37, 73,31, 73,27, 72,79, 9,69, 9,15, 5,34, 4,70, 1,38, -1,11, -1,22, -1,67, -1,92; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)] $^+$ =1475,4, и изомер В (медленнее элюирующая часть, элюированная с помощью 99% ацетонитрила) (560 мг, 46% для двух стадий, содержит 10% фосфатного побочного продукта):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,26-10,97 (m, 2H), 8,72-8,38 (m, 4H), 8,12-7,90 (m, 4H), 7,67-7,00 (m, 21H), 6,20-5,87 (m, 2H), 4,80-4,55 (m, 1H), 4,36-3,75 (m, 10H), 3,62-3,44 (m, 1H), 3,31-3,13 (m, 1H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,89-2,62 (m, 4H), 0,97-0,57 (m, 18H), 0,10 - -0,01 (m, 3H), -0,04 - -0,24 (m, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, DMSO)  $\delta$  114,61, 73,39, 73,00, 72,66, 72,26, 72,22, 72,07, 71,94, 9,83, 9,24, 5,35, 4,70, 1,37, -1,12, -1,18; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)] $^+$ =1475,4. Изомер А и изомер В независимо проводили через остальные стадии синтеза (стадии 6-9).

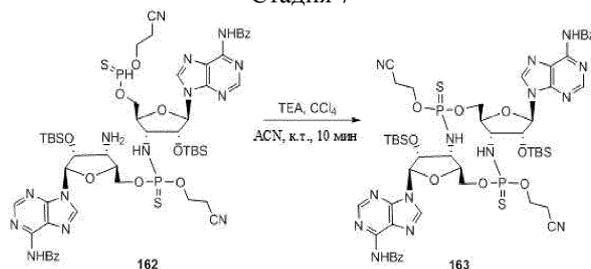
#### Стадия 6



О-[(2S,3R,4R,5R)-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-амино-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтоксисульфанилиден- $\lambda^5$ -фосфанил)амино]-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метил-О-2-цианоэтилфосфонотиоат (162).

К раствору О-[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтоксисульфанилиден- $\lambda^5$ -фосфанил)амино]-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]оксолан-2-ил]метил-О-2-цианоэтилфосфонотиоата (161, 530 мг, 0,36 ммоль, изомер А из предыдущей стадии) в дихлорметане (7,2 мл) добавляли дихлоруксусную кислоту (460 мг, 3,59 ммоль) и воду (32 мг, 1,80 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении реакцию гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 162, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

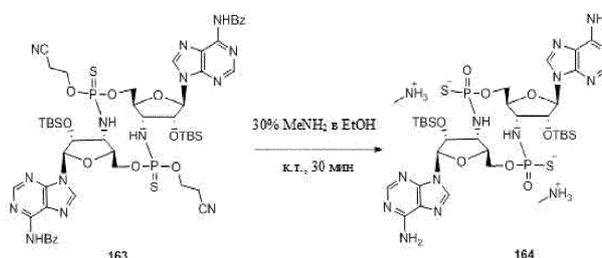
## Стадия 7



N-{9-[(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-17-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-бис-(2-цианоэтокс)-3,12-дисульфанилиден-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-8-ил]-9H-пурин-6-ил}бензамид (163).

К раствору приведенного выше сырого соединения 162 в ацетонитриле (72 мл) добавляли триэтиламин (1,44 мл) и тетрахлорид углерода (1,44 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 163, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

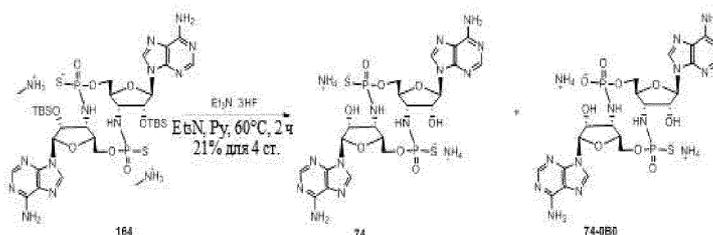
## Стадия 8



[(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид; бис-(метанаминий) (164).

Приведенное выше сырое соединение обрабатывали с помощью раствора метиламина в этаноле (163, 14,4 мл, 30% мас./мас.) в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 164 в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

## Стадия 9



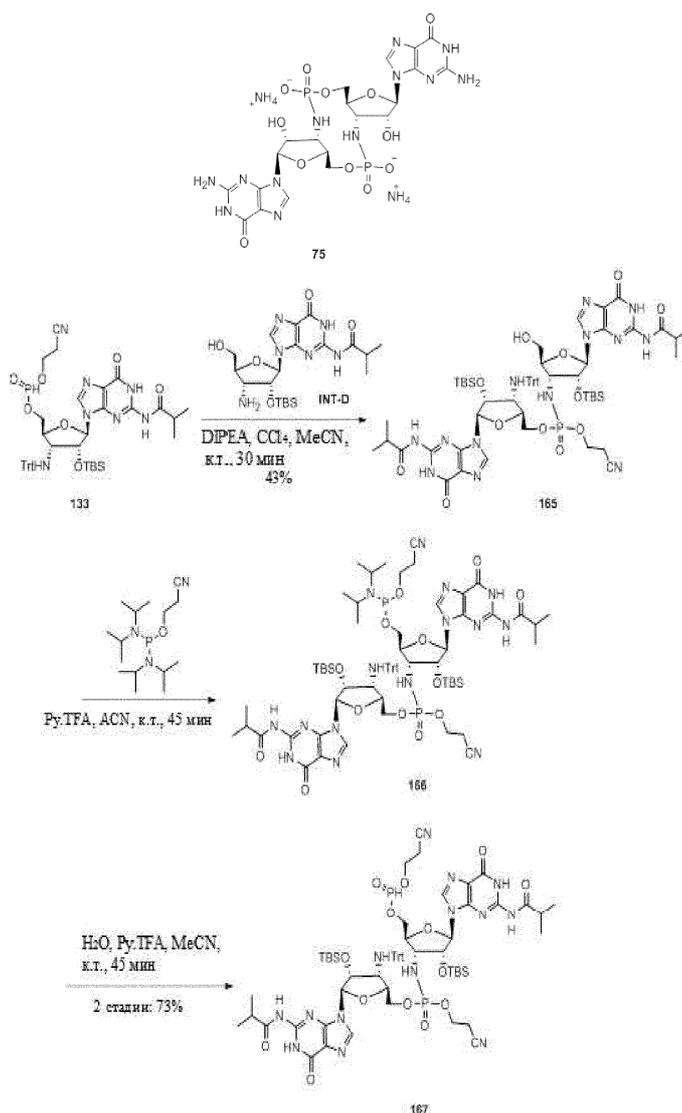
Диаммоний[(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид (74).

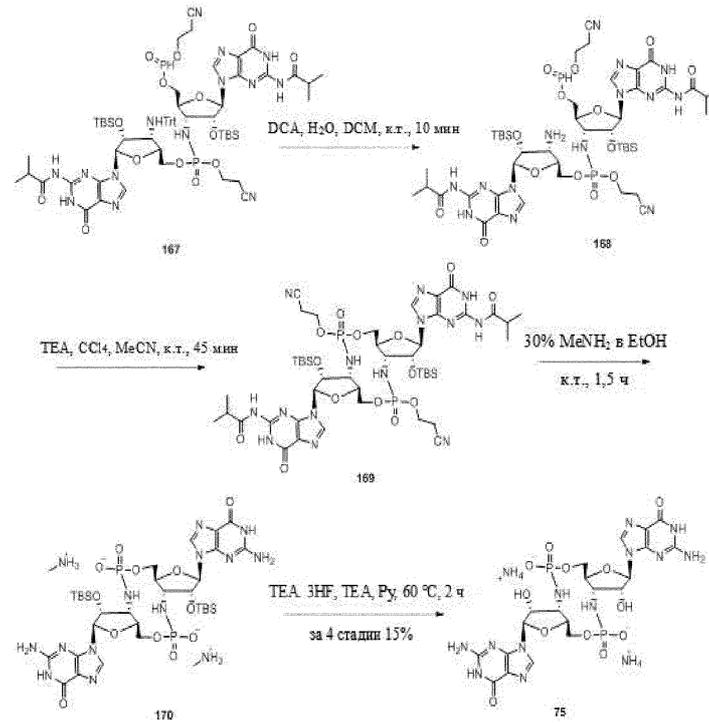
К раствору приведенного выше сырого соединения 164 в пиридине (3,6 мл) добавляли триэтиламин (1 мл) и триэтиламинтригидрофторид (2,89 г, 17,95 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до окружающей температуры ацетон (200 мл) добавляли для осаждения сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 1% В - 15% В за 11 мин; детектор: 254/220 нм; с получением одного изомера (быстрее элюирующий пик, время удерживания составляет 7,52 мин, называемый в настоящем документе 74-0A1) в виде бесцветного твердого вещества (40,2 мг, 16,3% для 4 стадий): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14-8,02 (m, 1H), 7,96-7,86 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,82 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,40-4,28 (m, 2H), 4,26-3,93 (m, 5H), 3,75 (d, J=10,6 Гц, 2H); <sup>31</sup>P ЯМР (121 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 57,74, 54,73; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-2NH<sub>3</sub>-1)]<sup>+</sup>=686,9. И другой изомер (медленнее элюирующий пик, время удерживания составляет 9,77 мин, называемый в настоящем документе 74-0A2) в виде бесцветного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s,

2H), 8,02 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 4,50-4,27 (m, 4H), 4,13 (d, J=10,5 Гц, 2H), 3,98 (dd, J=11,9, 5,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 2H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  52,39; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^+=686,9$ .

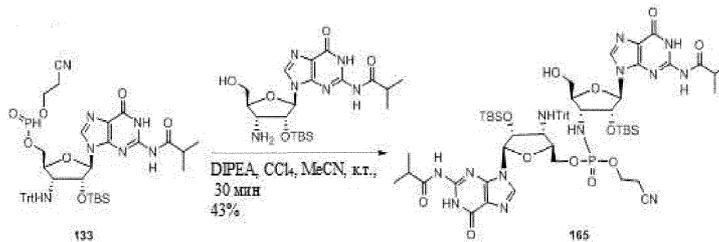
Стадии 6-9, приведенные выше, проводили на изомере В, полученном на стадии 5, с получением двух других изомеров и смешанного фосфата/тиофосфата: их очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 20 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 1% В - 40% В за 10 мин; детектор: 254/220 нм; с получением смешанной фосфатной/тиофосфатной соли диаммония 74-0В0 (индивидуальный изомер) [(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-12-оксидо-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^6$ ,10]октадекан-3-ил]сульфанид в виде бесцветного твердого вещества (5,6 мг, время удерживания составляет 4,57 мин):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,72-8,49 (m, 2H), 8,16-7,95 (m, 2H), 6,24-6,09 (m, 2H), 4,84 (q, J=5,8, 5,0 Гц, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 4,21-4,02 (m, 4H), 3,94-3,72 (m, 2H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  57,80, 6,25; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^+=670,9$ . И один изомер, называемый в настоящем документе 74-0В1 в виде бесцветного твердого вещества (16,4 мг, 6% за 4 стадии, время удерживания составляет 5,23 мин):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,64 (s, 2H), 8,13 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,37-4,29 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 4H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  57,54. ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^+=686,9$ . Другой изомер, называемый в настоящем документе 74-0В2 в виде бесцветного твердого вещества (35 мг, 13% за 4 стадии, время удерживания составляет 8,80 мин), который обладает такими же характеристиками, что и 74-0А1. Полагают, что изомеры 74-0А1, 74-0А2, 74-0В1 и 74-0В2 варьируют в отношении стереохимической конфигурации на атомах фосфора.

Диаммоний(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^6$ ,10]октадекан-3,12-бис-(олат)





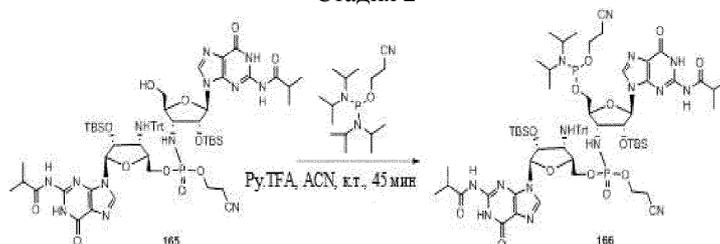
## Стадия 1



((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидат (165).

К смеси [(2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метил-2-цианоэтил-фосфонат (1,0 г, 1,21 ммоль) и N-(9-((2R,3R,4R,5S)-4-амино-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (133, 0,56 г, 1,21 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,42 ммоль) и тетрахлорид углерода (0,47 мл, 4,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученную смесь наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 165 в виде бесцветного твердого вещества (440 мг, 43%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,12 (s, 2H), 11,46 (t, J=11,1 Гц, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (dd, J=6,3, 2,9 Гц, 6H), 7,40-7,31 (m, 6H), 7,25 (dt, J=9,4, 7,5 Гц, 3H), 6,22 (dd, J=17,5, 6,5 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=26,0, 4,5 Гц, 1H), 5,19-4,88 (m, 2H), 4,57-4,45 (m, 1H), 4,35 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,19-3,39 (m, 6H), 3,27 (dd, J=17,9, 2,3 Гц, 1H), 2,89-2,70 (m, 5H), 1,13 (dt, J=6,6, 3,2 Гц, 12H), 0,72 (d, J=32,6 Гц, 18H), 0,05 - -0,22 (m, 9H), -0,43 (d, J=19,3 Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,98, 8,82; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)] $^+$ =1308,5.

## Стадия 2

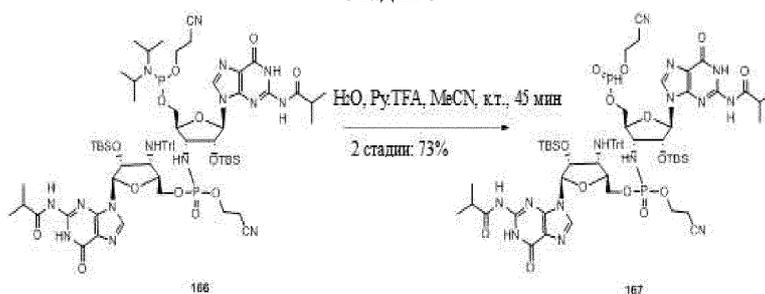


((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-

3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(((2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфино)окси)метил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидат (166).

К раствору ((2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-3-(третиламино)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-2-цианоэтил-(2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(гидроксиметил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидата (165, 1,0 г, 0,77 ммоль) добавляли 3-(бис[бис(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси)пропаннитрил (224 мг, 0,74 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (224 мг, 1,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин при окружающей температуре и использовали напрямую в следующей стадии без дополнительной очистки.

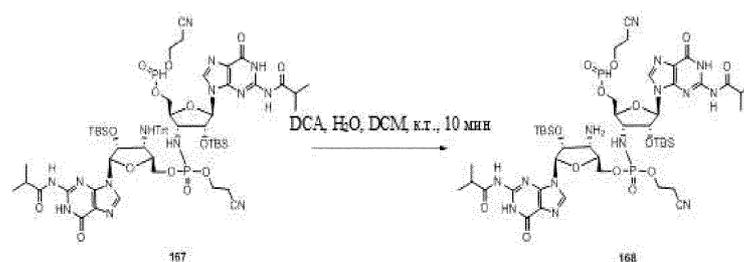
#### Стадия 3



((2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-3-(третиламино)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-2-цианоэтил-(2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(((2-цианоэтокси)гидрофосфорилокси)метил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидат (167).

К приведенному выше раствору добавляли воду (144 мг, 7,99 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (224 мг, 1,16 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 45 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 167 в виде бесцветного твердого вещества (800 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (t, J=8,4 Гц, 2H), 11,40 (s, 2H), 8,23-8,03 (m, 2H), 7,51-7,15 (m, 15H), 6,17 (dd, J=12,4, 6,4 Гц, 1H), 5,80-5,65 (m, 2H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,25 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,19-3,94 (m, 5H), 3,96-3,76 (m, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,41 (dq, J=18,4, 6,9 Гц, 1H), 3,22 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,84 (q, J=6,0 Гц, 5H), 1,09 (dt, J=6,8, 3,4 Гц, 12H), 0,73 (d, J=2,3 Гц, 15H), 0,63 (d, J=1,9 Гц, 3H), -0,08 (d, J=2,3 Гц, 2H), -0,12 - -0,27 (m, 7H), -0,40 - -0,51 (m, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,75, 9,71, 9,23, 9,14, 8,49, 8,34; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1407,5.

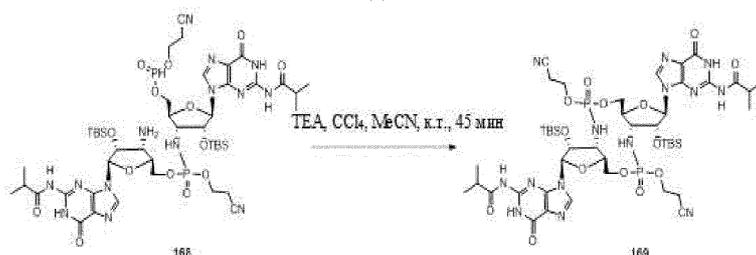
#### Стадия 4



((2S,3R,4R,5R)-3-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-2-цианоэтил-(2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(((2-цианоэтокси)гидрофосфорилокси)метил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидат (168).

К раствору ((2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-3-(третиламино)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-2-цианоэтил-(2S,3R,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(((2-цианоэтокси)гидрофосфорилокси)метил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидата (167, 800 мг, 0,57 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли воду (0,51 мл) и дихлоруксусную кислоту (0,47 мл, 5,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при окружающей температуре. По завершении реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 168, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1165,4.

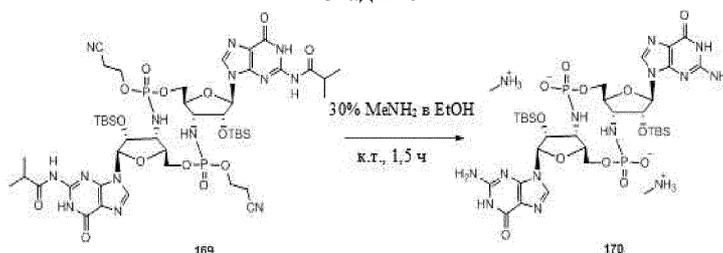
## Стадия 5



N-{9-[(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-бис-(2-цианоэтоксид)-17-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3λ<sup>5</sup>,2λ<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-8-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил]-2-метилпропанамид (169).

К раствору приведенного выше сырого соединения 168 в ацетонитриле (80 мл) добавляли триэтиламин (1,4 мл) и тетрахлорид углерода (1,4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 169, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1163,5.

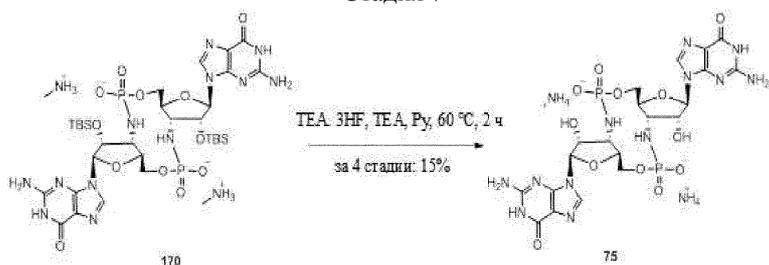
## Стадия 6



(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-8,17-бис-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-дигидрокси-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-дион (170).

Приведенное выше сырое соединение обрабатывали с помощью раствора метиламина в этаноле (14 мл, 30% мас./мас.) в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 170 в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-2MeNH<sub>2</sub>+1)]<sup>+</sup>=917,7.

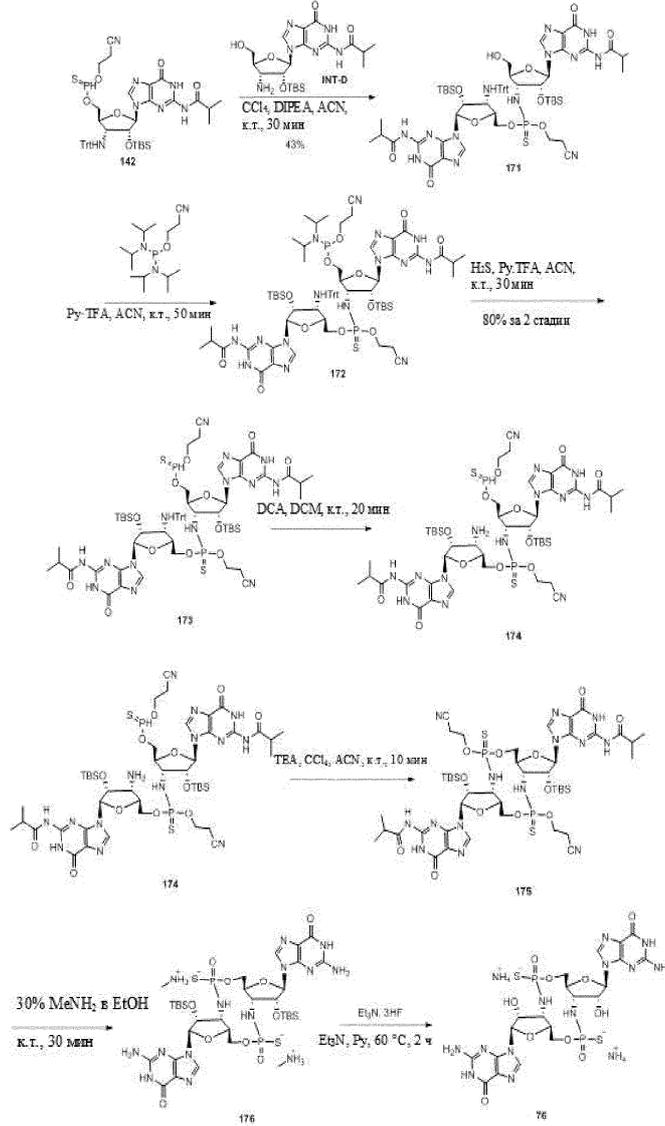
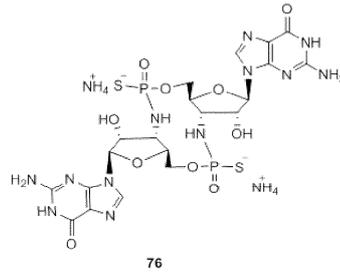
## Стадия 7



Диаммоний(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-бис-(олат) (75).

К раствору приведенного выше сырого соединения в пиридине (3 мл) добавляли триэтиламин (0,42 мл) и триэтиламинтригидрофторид (1,18 г, 14,00 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до окружающей температуры ацетон (30 мл) добавляли для осаждения сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 0% В - 12% В за 10 мин; детектор: 254/220 нм; время удерживания: 9,35 мин; с получением заявляемого соединения 75 в виде бесцветного твердого вещества (50,7 мг, 15%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,06 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,19 (d, J=11,8 Гц, 2,3H), 4,09-3,98 (m, 6,5H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 6,97; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-2NH<sub>3</sub>-1)]<sup>+</sup>=687,1.

Диаммоний[(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид

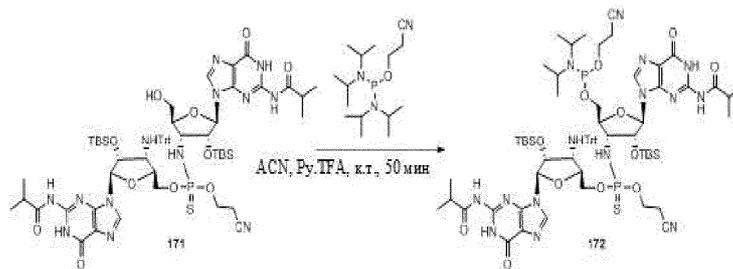


O-(((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидитоат (171).

К смеси [(3S,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-

дигидро-1H-пурин-9-ил]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метил-2-цианоэтилсульфанилиден-фосфонита (142, 1,20 г, 1,42 ммоль) и N-9-[(2R,4S)-4-амино-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидрокси)метил]оксолан-2-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил-2-метилпропанамида (0,67 г, 1,42 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,48 мл, 2,84 ммоль) и тетрахлорид углерода (0,60 мл, 5,68 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученную смесь наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 75~99% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 171 (два изомера: изомер А и изомер В) в виде бесцветного твердого вещества: Изомер А (быстрее элюирующая часть, элюировали с помощью 95% ацетонитрила) (325 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s, 2H), 11,45 (d, J=15,3 Гц, 2H), 8,19 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7,54-7,47 (m, 6H), 7,37 (t, J=7,7 Гц, 6H), 7,31-7,22 (m, 3H), 6,23 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,75 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=11,2, 7,3 Гц, 1H), 5,00 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,52 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,05 (q, J=9,8 Гц, 1H), 3,98-3,80 (m, 5H), 3,69 (t, J=9,3 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=11,5, 5,0 Гц, 1H), 3,46-3,33 (m, 1H), 3,27 (d, J=2,2 Гц, 1H), 2,79 (dtd, J=19,7, 6,3, 4,4 Гц, 5H), 1,25 (d, J=3,1 Гц, 2H), 1,17-1,09 (m, 10H), 0,75 (s, 9H), 0,67 (s, 9H), -0,09 - -0,24 (m, 9H), -0,39 (s, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 73,63; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1306,5. И изомер В (медленнее элюирующая часть, элюировали с помощью 99% ацетонитрила) (452 мг, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (d, J=7,5 Гц, 2H), 11,48 (d, J=18,3 Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 6H), 7,33 (t, J=7,7 Гц, 6H), 7,23 (dd, J=8,2, 6,4 Гц, 3H), 6,14 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,82 (d, J=4,7 Гц, 1H), 5,56 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,11 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,50 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (dd, J=13,6, 7,2 Гц, 6H), 3,79 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,90-2,75 (m, 4H), 1,14 (ddd, J=10,0, 6,8, 1,6 Гц, 12H), 0,75 (d, J=5,0 Гц, 18H), -0,05 (s, 3H), -0,14 (d, J=2,6 Гц, 6H), -0,35 (s, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 73,21; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1306,5. Изомер А и изомер В независимо проводили через оставшиеся стадии (стадии 2-7).

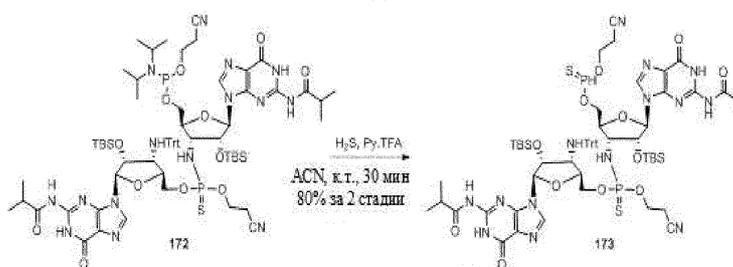
## Стадия 2



O-(((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((2-цианоэтоксидиизопропиламино)фосфино)окси)метил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидотиоат (172).

К раствору O-(((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-(третиламино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-(2-цианоэтил)-((2S,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидрокси)метил)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфорамидотиоата (171 изомер А, 325 мг, 0,25 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 3-(бис-[[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси]пропаннитрил) (150 мг, 0,50 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (72 мг, 0,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 50 мин при окружающей температуре и использовали напрямую в следующей стадии.

## Стадия 3

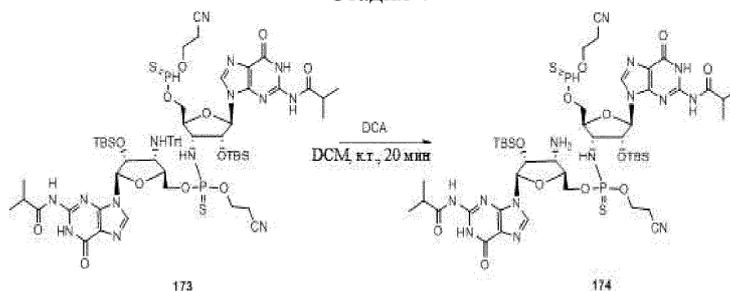


O-[(2S,3R,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3-[(трифенилметил)амино]-оксолан-2-ил]метокси](2-цианоэтоксидиизопропиламино)сульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфаниламино]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]оксолан-2-ил]метил-O-2-цианоэтил-фосфонотиоат (173).

Приведенный выше раствор барботировали с помощью сульфида водорода в течение 1 мин с последующим добавлением пиридинийтрифторацетата (72 мг, 0,37 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при окружающей температуре полученный раствор наносили на колонку для обращенно-

фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 75~99% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением требуемого соединения в виде бесцветного твердого вещества (278 мг, 80% для двух стадий). ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=1439,9.

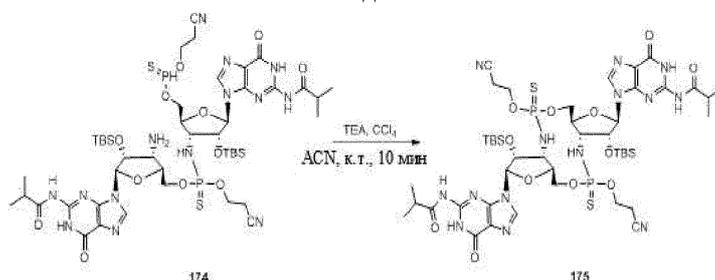
## Стадия 4



O-[(2S,3R,4R,5R)-3-[(2S,3R,4R,5R)-3-амино-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтоксисульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфанил)амино]-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]оксолан-2-ил]метил-O-2-цианоэтил-фосфонотиоат (173).

К раствору O-[(2S,3R,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-[(2S,3R,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3-[(трифенилметил)амино]оксолан-2-ил]метокси}(2-цианоэтоксисульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфанил)амино]-5-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]оксолан-2-ил]метил-O-2-цианоэтил-фосфонотиоата (173, 278 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли дихлоруксусную кислоту (247 мг, 1,10 ммоль) и воду (17,4 мг, 0,97 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при окружающей температуре. По завершении реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои объединяли и высушивали на безводном сульфате натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 174, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

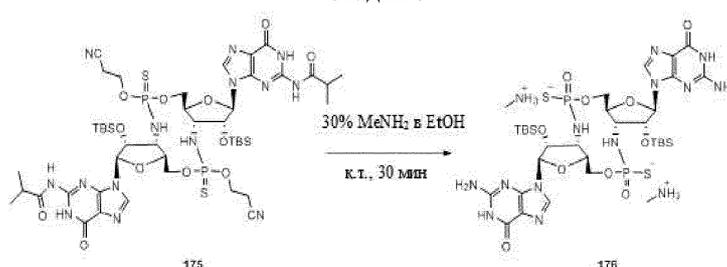
## Стадия 5



N-{9-[(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-бис-(2-цианоэтоксисульфанилиден-λ<sup>5</sup>-фосфанил)амино]-3,12-дисульфанилиден-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-8-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид (175).

К раствору приведенного выше сырого соединения 174 в ацетонитриле (38,6 мл) добавляли триэтиламин (0,77 мл) и тетрахлорид углерода (0,77 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 175, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

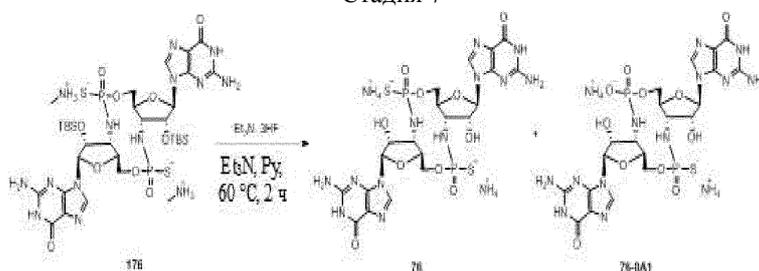
## Стадия 6



[(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-8,17-бис-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-9,18-бис-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид; бис-(метанаминий) (176).

Приведенное выше сырое соединение 175 обрабатывали с помощью раствора метиламина в этаноле (14,4 мл, 30% мас./мас.) в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением заявляемого соединения 176 в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

## Стадия 7

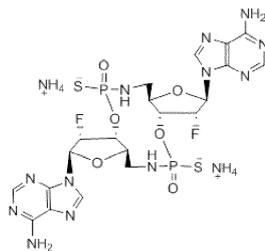


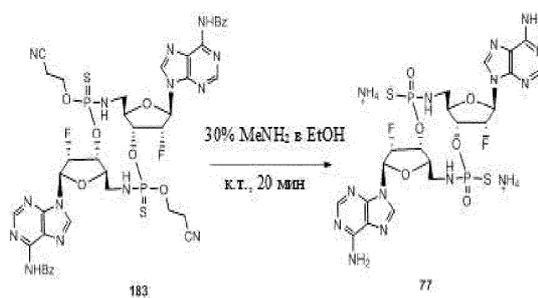
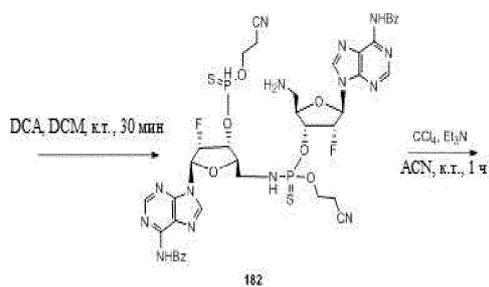
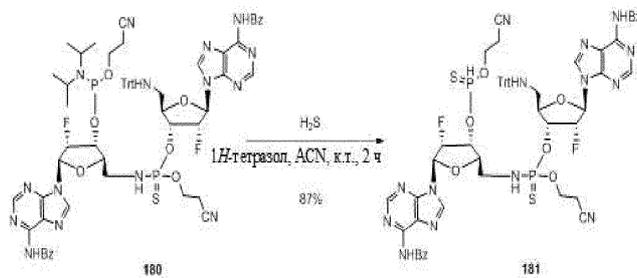
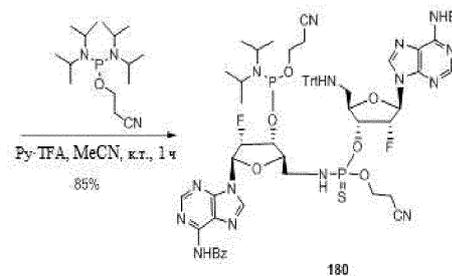
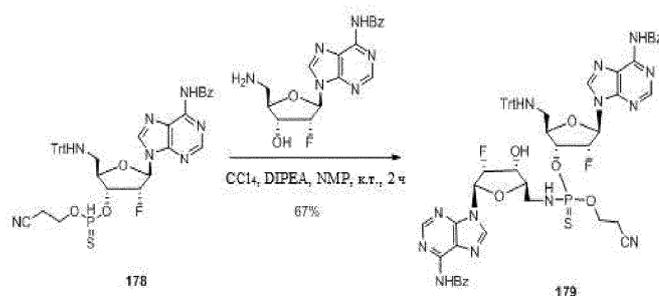
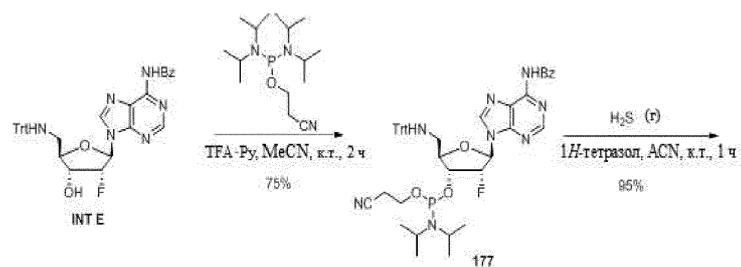
Диаммоний[(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-9,18-дигидрокси-8,17-бис-[2-(2-метилпропанамидо)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил]-3,12-диоксо-12-сульфанидил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид (176).

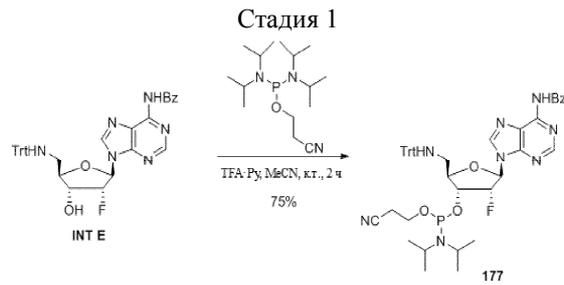
К раствору приведенного выше сырого соединения 176 в пиридине (2,76 мл) добавляли триэтиламин (0,41 мл) и триэтиламинтригидрофторид (2,2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до окружающей температуры добавляли ацетон (55 мл) для осаждения сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 1% В - 12% В за 26 мин; детектор: 254/220 нм; с получением смешанной фосфатной/тиофосфатной соли диаммония [(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8,17-бис-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-12-оксидо-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид (первый элюирующий пик, время удерживания составляет 14,65 мин, называемый в настоящем документе 76-0A1) в виде бесцветного твердого вещества (3,6 мг, 1,4%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7,97 (d, J=11,2 Гц, 2H), 5,79 (d, J=5,1 Гц, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,36 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,29-3,98 (m, 7H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  57,92, 56,01, 54,65, 7,09; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-1)]<sup>-</sup>=703,0. Один изомер (второй элюирующий пик, время удерживания составляет 14,97 мин, называемый в настоящем документе 76-0A2) в виде бесцветного твердого вещества (14,6 мг, 5,7%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,41-4,28 (m, 2H), 4,23-3,91 (m, 8H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  58,10, 54,47; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-1)]<sup>-</sup>=718,95. И другой изомер (третий элюирующий пик, время удерживания составляет 22,15 мин, называемый в настоящем документе 76-0A3) в виде бесцветного твердого вещества (22,8 мг, 8,9%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  10,33 (s, 2H), 7,96 (s, 2H), 6,36 (m, 4H), 6,24 (m, 2H), 6,03 (m, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  56,81; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-1)]<sup>-</sup>=718,9.

Стадии 2-7 проводили на изомере В, полученном на стадии 1, с получением последнего требуемого продукта, называемого в настоящем документе 76-0B1, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 1% В - 9% В за 8 мин; детектор: 254/220 нм; время удерживания составляет 6,85 мин (7,3 мг, выход для 5 стадий составляет 3,8%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,20-3,86 (m, 8H); <sup>31</sup>P ЯМР (121 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  58,03, 54,44; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M-1)]<sup>-</sup>=719,0. Полагают, что изомеры 76-0A2, 76-0A3 и 76-0B1 варьируют в отношении стереохимической конфигурации на атомах фосфора.

Диаммоний[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дифтор-3,12-диоксо-12-сульфанидил-2,7,11,16-тетраокса-4,13-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3-ил]сульфанид

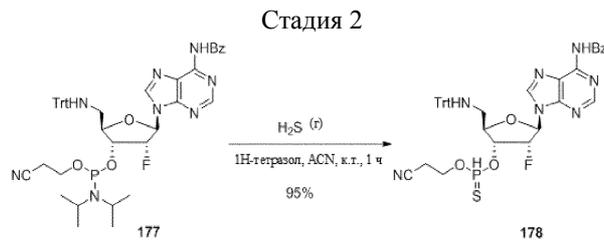






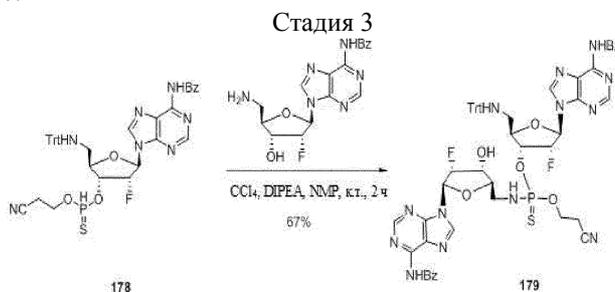
(2R,3R,4R,5S)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидат (177).

К раствору N-(9-((2S,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамида (INT-E, 0,80 г, 1,31 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли пиридинийтрифторацетат (0,38 г, 1,91 ммоль) и 3-(бис-[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси)пропаннитрил (0,78 г, 2,60 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 177 в виде бесцветного твердого вещества (0,8 г, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (s, 1H), 8,67 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,07 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,74-7,08 (m, 18H), 6,44 (ddd, J=19,5, 11,7, 2,9 Гц, 1H), 5,89 (dq, J=52,9, 3,8 Гц, 1H), 5,38-5,09 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,97-3,78 (m, 1H), 3,78-3,48 (m, 3H), 3,09-2,63 (m, 3H), 2,43 (d, J=5,3 Гц, 1H), 1,31-0,96 (m, 12H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -200,77, -200,79, -201,31, -201,36; <sup>31</sup>P ЯМР (121 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 149,59, 149,50, 149,45; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=787,0.



O-((2R,3R,4R,5S)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил)-O-(2-цианоэтил)фосфонотиоат (178).

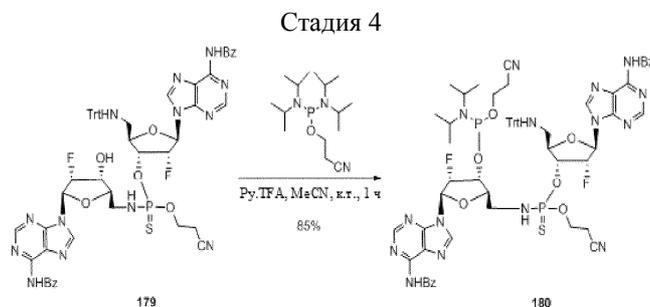
Смесь (2R,3R,4R,5S)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил-(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидата (177, 0,80 г, 0,98 ммоль) и 1Н-1,2,3,4-тетразола (69 мг, 0,98 ммоль) в сухом ацетонитриле (5 мл) барботировали сульфидом водорода в течение 1 мин при окружающей температуре. Полученный раствор герметически закрывали и перемешивали в течение еще 1 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 178 в виде бесцветного твердого вещества (0,70 г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (s, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,70-7,20 (m, 18H), 6,46 (dd, J=18,2, 2,6 Гц, 1H), 6,16-5,24 (m, 2H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,37-3,83 (m, 4H), 3,11-2,93 (m, 1H), 2,93-2,72 (m, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -201,20, -203,22; <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -2,64; ЖХ/МС (ESI, m/z): [(M+1)]<sup>+</sup>=748,0.



O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил) O-(2-цианоэтил) (((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)фосфорамидотиоат (179).

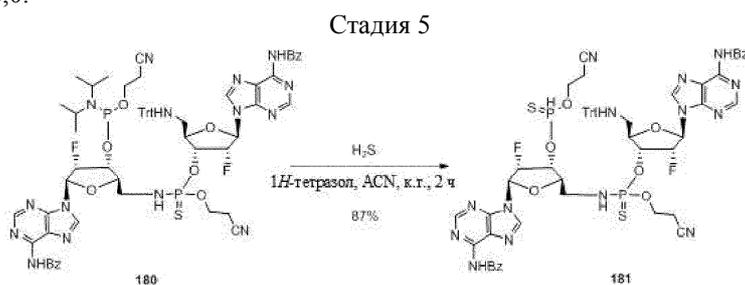
К раствору O-((2R,3R,4R,5S)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил)-O-(2-цианоэтил)фосфонотиоата (178, 0,70 г, 0,94 ммоль) в N-метилпирролидоне (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,48 г, 3,76 ммоль), N-(9-((2S,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид (349 мг, 0,94 ммоль) и тетрахлорид углерода

(0,58 мг, 3,76 ммоль) при окружающей температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 179 в виде бесцветного твердого вещества (0,70 г, 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,26 (s, 2H), 8,78 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 8,74-8,59 (m, 2H), 8,15-7,96 (m, 5H), 7,73-7,06 (m, 22H), 6,53-6,25 (m, 3H), 6,13 (dq,  $J=51,3, 4,8$  Гц, 1H), 5,95-5,46 (m, 3H), 4,75-4,34 (m, 2H), 4,22-3,95 (m, 3H), 3,55-3,10 (m, 3H), 2,92 (t,  $J=5,9$  Гц, 1H), 2,55 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 2,32 (dt,  $J=11,3, 6,6$  Гц, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -204,01, -204,03, -204,33, -204,40;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  74,35, 74,01; ЖХ/МС (ESI,  $m/z$ ):  $[(M+1)]^+=1118,0$ .



O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((третиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил)-O-(2-цианоэтил)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-3-(((2-цианоэтоксиди)изопропиламино)фосфино)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метил)фосфорамидотиоат (180).

К раствору O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((третиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил)-O-(2-цианоэтил)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)фосфорамидотиоата (179, 0,70 г, 0,63 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли пиридинийтрифторацетат (0,18 г, 0,94 ммоль) и 3-([бис-[(пропан-2-ил)амино]фосфанил]окси)пропаннитрил (0,38 г, 1,25 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюировали с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 180 в виде бесцветного твердого вещества (0,7 г, 85%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,27 (s, 2H), 8,80-8,61 (m, 3H), 8,11-8,04 (m, 5H), 7,70-7,07 (m, 22H), 6,57-6,26 (m, 3H), 6,26-5,98 (m, 1H), 5,95-5,58 (m, 2H), 4,97 (dt,  $J=22,5, 10,9, 6,8$  Гц, 1H), 4,42 (dt,  $J=13,3, 4,0$  Гц, 1H), 4,33-3,96 (m, 3H), 3,83 (dtd,  $J=14,6, 6,1, 3,8$  Гц, 2H), 3,76-3,57 (m, 2H), 3,32-3,13 (m, 2H), 2,96-2,67 (m, 4H), 2,54 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 2,40-2,23 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 12H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -200,71, -200,74, -201,16, -201,21, -201,64, -201,67, -201,77, -201,81, -201,99, -202,01, -204,16, -204,33, -204,44, -204,61;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  149,99, 149,93, 149,88, 149,85, 149,75, 149,64, 149,54, 74,72, 74,52, 74,14, 74,11; ЖХ/МС (ESI,  $m/z$ ):  $[(M+1)]^+=1318,0$ .

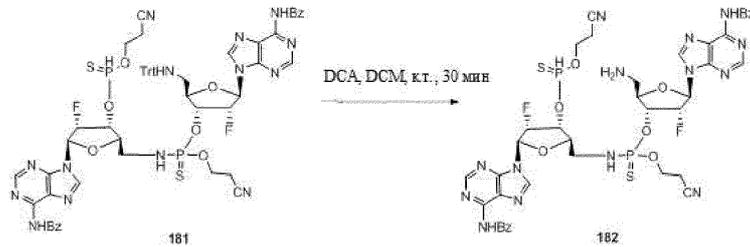


O-(2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-{{{((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-{{{(трифенилметил)амино}метил} оксолан-3-ил}окси)}(2-цианоэтоксиди)сульфанилиден- $\lambda^5$ -фосфанил)амино}метил}-4-фтороксолан-3-ил)-O-2-цианоэтил-фосфонотиоат (181).

Смесь O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((третиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил)-O-(2-цианоэтил)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-3-(((2-цианоэтоксиди)изопропиламино)фосфино)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метил)фосфорамидотиоата (180, 0,70 г, 0,53 ммоль) и 1H-1,2,3,4-тетразола (37,2 мг, 0,53 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) барботировали сульфидом водорода в течение 1 мин. Полученный раствор герметически закрывали и перемешивали в течение 2 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 70~95% (25 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 181 в виде бесцветного твердого вещества (580 мг, 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,24 (s, 2H), 8,87-8,55 (m, 3H), 8,20-7,90 (m, 5H), 7,75-6,98 (m, 21H), 6,57-5,44 (m, 8H), 4,72-4,32 (m, 2H), 4,28-3,87 (m, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,25 (d,  $J=27,1$  Гц, 3H), 2,85 (dt,  $J=51,9, 5,8$  Гц, 2H), 2,31 (s,

$^1\text{H}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -202,87, -203,12, -203,34, -203,71, -203,95, -204,02, -204,35;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  74,43, 74,07, 4,62, 4,62, -1,59, -1,67, -2,54, -2,71, -2,87; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+ = 1251,0$ .

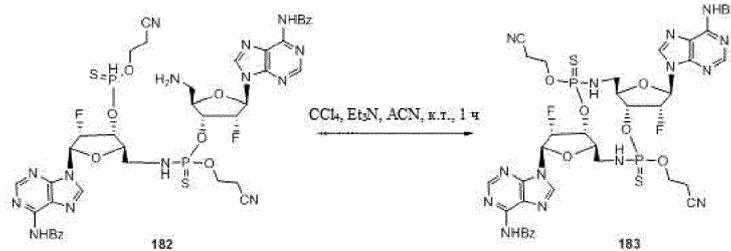
## Стадия 6



O-(2R,3R,4R,5R)-2-[[{[(2R,3R,4R,5R)-2-(аминометил)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтороксолан-3-ил]окси}(2-цианоэтоксисульфанилиден- $\lambda^5$ -фосфанил)амино]метил]-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтороксолан-3-ил-O-2-цианоэтил-фосфонотиоат (182).

Раствор O-(2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-[[{[(2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-[[трифенилметил]амино]метил]оксолан-3-ил]окси}(2-цианоэтоксисульфанилиден- $\lambda^5$ -фосфанил)амино]метил]-4-фтороксолан-3-ил-O-2-цианоэтил-фосфонотиоата (181, 0,58 г, 0,46 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали с помощью дихлоруксусной кислоты (0,24 г, 1,05 ммоль) в течение 30 мин при окружающей температуре. Полученный раствор использовали в следующей стадии без какой-либо обработки. ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+ = 1009,2$ .

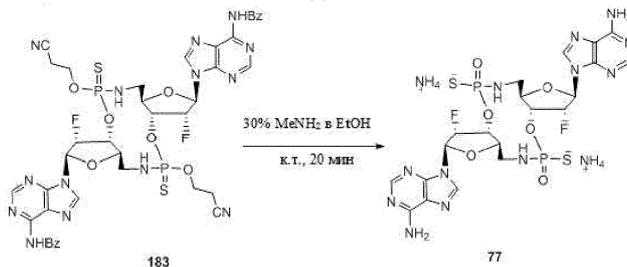
## Стадия 7



N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-3,12-бис-(2-цианоэтоксисульфанилиден-2,7,11,16-тетраокса-4,13-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^{6,10}$ ]октадекан-8-ил]-9H-пурин-6-ил]бензамид (183).

К приведенному выше реакционному раствору добавляли ацетонитрил (100 мл) с последующим добавлением триэтиламина (20 мл) и тетрахлорида углерода (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого заявленного соединения 183, которое использовали напрямую в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+ = 1007,2$ .

## Стадия 8

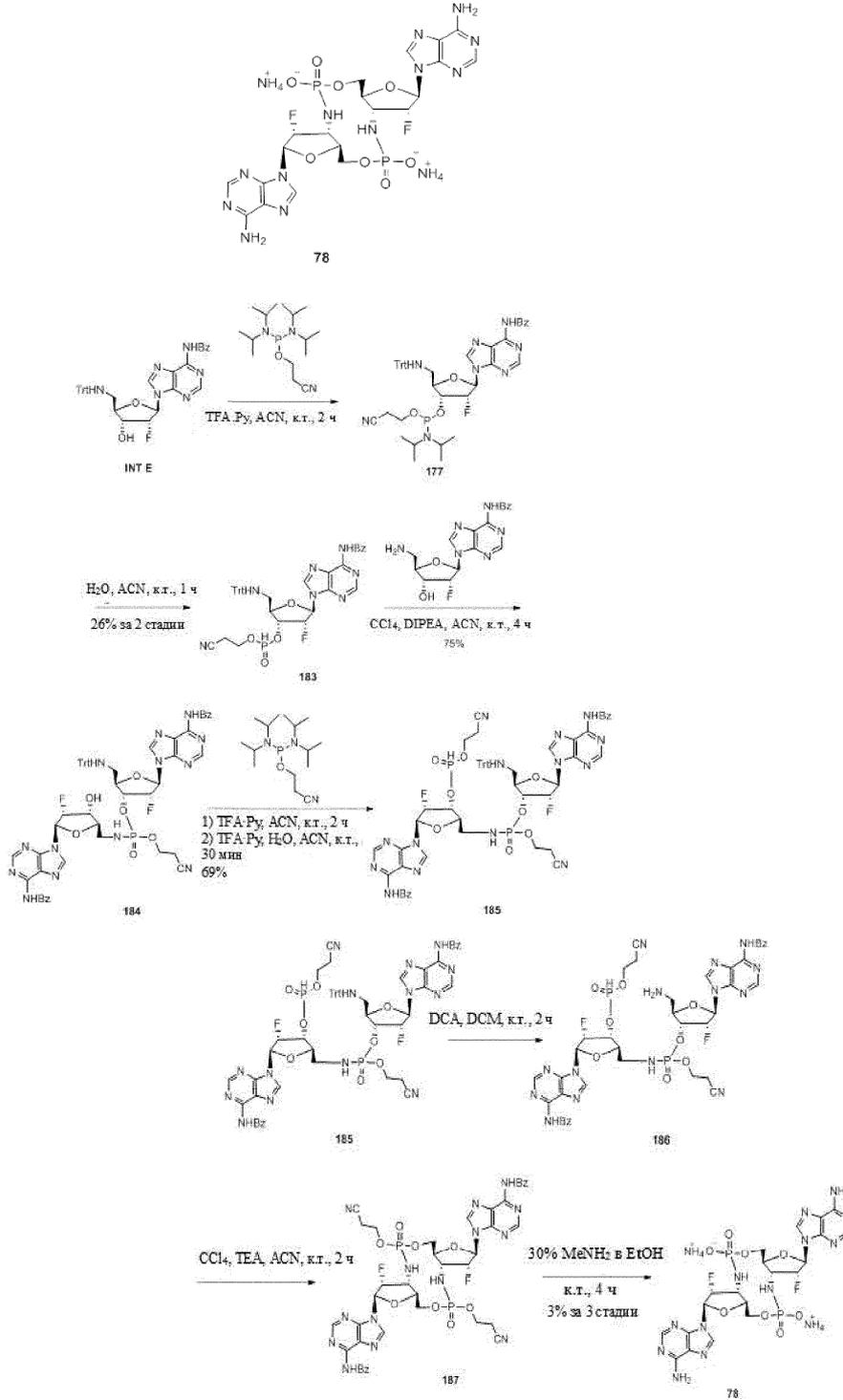


Диаммоний[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дифтор-3,12-диоксо-12-сульфанидил-2,7,11,16-тетраокса-4,13-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^{6,10}$ ]октадекан-3-ил]сульфанид (77).

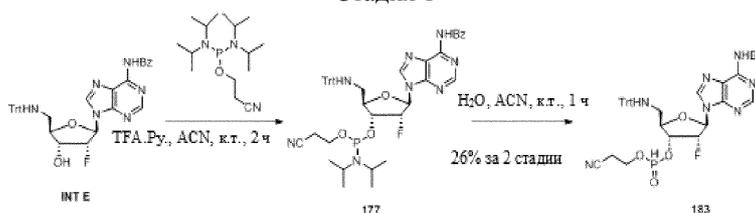
Приведенный выше остаток обрабатывали с помощью 30%-го раствора метанамина в этаноле (5 мл) в течение 20 мин при окружающей температуре. Летучие органические соединения отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм 10 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 2% В - 6% В за 10 мин; детектор: 254/210 нм; с получением первого диастереомера соединения 77 в виде бесцветного твердого вещества (10,6 мг, время удерживания: 7,42 мин).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,15 (s, 2H), 8,06 (s, 2H), 6,33 (d, J=22,2 Гц, 2H), 5,80 (dd, J=51,2, 4,8 Гц, 2H), 5,65-5,49 (m, 2H), 4,32 (d, J=9,6 Гц, 2H), 3,49-3,32 (m, 2H), 3,13-2,99 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ , -195,73;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  57,00; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^+$

=690,9. И более медленный пик при 8,25 мин представлял собой смесь двух изомеров 77 в виде бесцветного твердого вещества (12,1 мг):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,37 (s, 0,34H), 8,14 (s, 1,7H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,26-5,91 (m, 3H), 5,71-5,19 (m, 3H), 5,47-5,19 (m, 2H), 4,37 (dd,  $J=27,2$ , 9,7 Гц, 3H), 3,54-3,38 (m, 2H), 3,14-2,92 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -195,78, -197,35;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  59,32, 57,59; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^- = 690,9$ .

Диаммоний(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дифтор-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^{6,10}$ ]октадекан-3,12-бис-(олат)



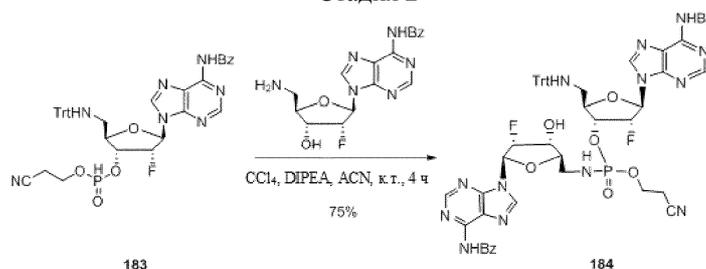
## Стадия 1



(2R,3R,4R,5S)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил-(2-цианоэтил)-фосфонат (183).

К раствору N-(9-((2S,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (INT-E, 1,00 г, 1,63 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли пиридинийтрифторацетат (0,47 г, 2,45 ммоль) и 3-(бис-[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанилокси)пропаннитрил (0,98 г, 3,26 ммоль) при окружающей температуре. После перемешивания в течение 2 ч добавляли другую партию пиридинийтрифторацетата (0,63 г, 3,26 ммоль) с последующим добавлением воды (0,29 мл, 16,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюировали с помощью 5~80% (30 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 183 в виде бесцветного твердого вещества (0,58 г, 26%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,26-11,23 (m, 1H), 8,75-8,57 (m, 1H), 8,41-8,31 (m, 1H), 8,16-8,00 (m, 2H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 6H), 7,33-7,23 (m, 6H), 7,19-7,16 (m, 3H), 6,55-6,32 (m, 1H), 6,24-5,64 (m, 2H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,25-2,91 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -203,18;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,89; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+=815,0$ .

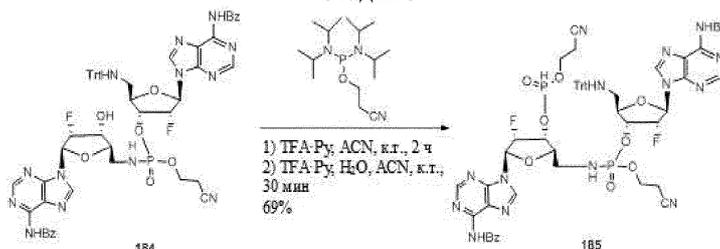
## Стадия 2



(2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил-(2-цианоэтил)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)фосфорамидат (184).

К смеси (2R,3R,4R,5S)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил-(2-цианоэтил)-фосфоната (100 мг, 0,14 ммоль) и N-(9-((2S,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (183, 51 мг, 0,14 ммоль) в N-метилпирролидоне (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (45 мг, 0,35 ммоль) и тетрахлорид углерода (53 мг, 0,34 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на силикагелевую колонку, элюировали с помощью 1~30% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения 184 в виде бесцветного твердого вещества (113 мг, 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,21 (s, 2H), 8,78-8,57 (m, 3H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,12-7,96 (m, 4H), 7,71-7,46 (m, 7H), 7,47-7,28 (m, 6H), 7,33-7,03 (m, 9H), 6,48-6,25 (m, 2H), 6,18-5,45 (m, 4H), 4,60-4,45 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,15-3,96 (m, 4H), 3,40-3,00 (m, 2H), 2,91-2,69 (m, 2H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,98, 9,93, 6,78; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+=1102,0$ .

## Стадия 3

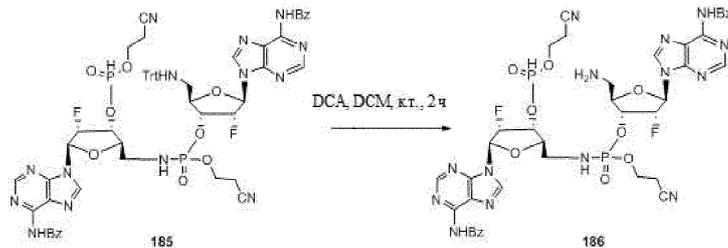


(2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(((трифенилметил)амино)метил)оксолан-3-ил)окси)-2-цианоэтоксифосфорил)амино)метил)-4-фтороксолан-3-ил-2-цианоэтилфосфонат (185).

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-3-ил-(2-цианоэтил)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2-((тритиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)фосфорамидата (184, 100 мг, 0,14 ммоль) в N-метилпирролидоне (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (45 мг, 0,35 ммоль) и тетрахлорид углерода (53 мг, 0,34 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор наносили на силикагелевую колонку, элюировали с помощью 1~30% метанола в дихлорметане с получением заявляемого соединения 185 в виде бесцветного твердого вещества (85 мг, 69%).

гидрофуран-2-ил)метил)фосфорамидата (184, 200 мг, 0,18 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 3-((бис-[бис-(пропан-2-ил)амино]фосфанил)окси)пропаннитрил (109 мг, 0,36 ммоль) и пиридинийтрифторацетат (53 мг, 0,27 ммоль) при окружающей температуре. Полученный раствор перемешивали в течение еще 2 ч с последующим добавлением второй партии пиридинийтрифторацетата (106 мг, 0,55 ммоль) и воды (32,7 мг, 1,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при окружающей температуре и наносили на колонку для обращенно-фазовой хроматографии C18, элюируя с помощью 0~65% (30 мин) ацетонитрила в воде с получением заявляемого соединения 185 в виде бесцветного твердого вещества (153 мг, 69%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,28-11,23 (m, 2H), 8,82-8,61 (m, 3H), 8,31-8,19 (m, 1H), 8,12-7,99 (m, 4H), 7,72-7,06 (m, 22H), 6,63-6,23 (m, 2H), 6,25-5,31 (m, 4H), 4,46-3,90 (m, 6H), 3,50-3,05 (m, 4H), 3,05-2,70 (m, 4H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -202,92, -202,93, -202,96, -202,97, -203,12, -203,13, -203,68, -203,70, -203,73, -203,93, -203,96, -204,03;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,98, 9,92, 9,89, 9,84, 9,78, 9,04, 8,91, 8,84; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+=1219,4$ .

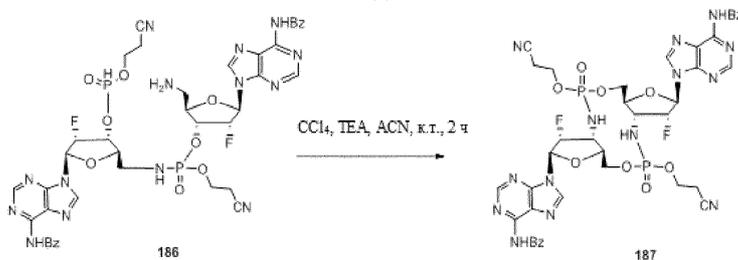
## Стадия 4



(2R,3R,4R,5R)-2-{{{[(2R,3R,4R,5R)-2-(аминометил)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтороксолан-3-ил]окси}(2-цианоэтоксифосфорил)амино]метил}-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтороксолан-3-ил-2-цианоэтилфосфонат (186).

Раствор (2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-{{{[(2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-{{{(трифенилметил)амино]метил}оксолан-3-ил]окси}(2-цианоэтоксифосфорил)амино]метил}-4-фтороксолан-3-ил-2-цианоэтил-фосфоната (185, 260 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали с помощью 2,2-дихлоруксусной кислоты (109,3 мг, 0,85 ммоль) в течение 2 ч при окружающей температуре. По завершении полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+=977,1$ .

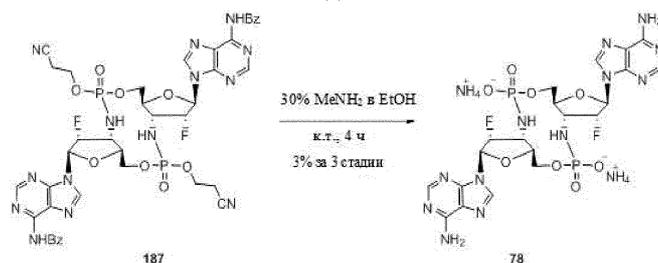
## Стадия 5



N-{9-[[1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-17-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-3,12-бис-(2-цианоэтоксифосфорил)-9,18-дифтор-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^{6,10}$ ]октадекан-8-ил]-9H-пурин-6-ил]бензамид (187).

К раствору соединения 186 в ацетонитриле (40 мл) добавляли триэтиламин (0,75 мл, 5,34 ммоль) и тетрахлорид углерода (0,82 г, 5,34 ммоль) при окружающей температуре. После перемешивания в течение 2 ч полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}+1)]^+=975,5$ .

## Стадия 6



Диаммоний(1R,6S,8R,9R,10R,15S,17R,18R)-8,17-бис-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дифтор-3,12-диоксо-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -дифосфатрицикло[13.3.0.0 $^{6,10}$ ]октадекан-3,12-бис-(олат) (78). Приведенное выше сырое соединение 187 обрабатывали с помощью раствора метиламина в этаноле (10 мл, 30% мас./мас.) в течение 30 мин при окружающей температуре. По завершении полученный рас-

твор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (вместе с 20 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 0% В - 14% В за 20 мин; детектор: 254/220 нм; время удерживания: 11,50 мин; с получением заявляемого соединения 78 в виде бесцветного твердого вещества (3,7 мг, 3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,12 (s, 2H), 7,65 (s, 2H), 6,23 (d,  $J=20,7$  Гц, 2H), 5,52-5,22 (m, 4H), 4,36 (d,  $J=9,3$  Гц, 2H), 3,47 (dd,  $J=13,9, 3,3$  Гц, 2H), 3,08 (dd,  $J=13,8, 7,3$  Гц, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -196,79;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,98; ЖХ/МС (ESI, m/z):  $[(\text{M}-2\text{NH}_3-1)]^- = 659,0$ .

Биологические анализы.

Активация пути STING с помощью соединений, описанных в настоящем документе, измеряли с использованием клеток THP1-Dualtm. Указанные клетки представляют собой моноциты THP1, которые были модифицированы так, чтобы стать репортерами для пути NF $\kappa$ B (путем индукции экспрессии секретрируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP)) и пути IRF (путем индукции секретрируемой люциферазы (LUCIA)). Оба указанных пути активируются агонистами STING в указанных клетках.

Клетки THP1-Dualtm (полученные от Invivogen) содержали в среде роста клеток, которая включает в себя среду Roswell Park Memorial Institute (RPMI), 10%-ную фетальную бычью сыворотку (FCS), 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина, 2 mM L-глутамин, 10 mM Нерес и 1 mM пирувата натрия. Перед анализом клетки переносили в среду для анализа, которая включает в себя RPMI, 5% FCS, 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина, 2 mM L-глутамин, 10 mM Нерес и 1 mM пирувата натрия. Клетки затем подсчитывали и оценивали в отношении жизнеспособности с помощью теста на вытеснение трипанового синего.

Соединения растворяли в воде или DMSO в зависимости, например, от их растворимости в воде или DMSO. Соединения затем разбавляли в среде для анализа и помещали в лунки 384-луночного планшета для тканевых культур порциями по 25 мкл. Клетки затем добавляли в 25 мкл среды для анализа в конечной концентрации, составляющей 80000 клеток на лунку.

Для каждого набора соединений готовили два планшета: один планшет, который подвергали анализу продолжительностью 24 ч, и один планшет, который подвергали анализу продолжительностью 48 ч. Планшеты инкубировали в течение их соответствующей продолжительности анализа при 37°C с 5%  $\text{CO}_2$ .

Для проведения анализа репортера секретрируемой эмбриональной щелочной фосфатазы 10 мкл клеточного супернатанта смешивали с 90 мкл QUANTI-Blue в плоскодонном 384-луночном планшете. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 1-2 ч. Активность SEAP измеряли с использованием спектрофотометра, установленного на 620 нм. В анализе секретрируемой люциферазы (т.е. Lucia) на планшет помещали 10 мкл клеточного супернатанта 10 THP1-Blue™ WASG, затем добавляли 50 мкл раствора Quanti LUC. Затем измеряли люминесценцию лунок.

В табл. 2 ниже представлены биологические данные соединений, которые анализировали с использованием приведенных выше процедур.

Таблица 2

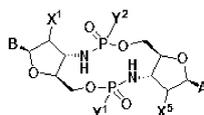
Соединение	IRF3 (EC <sub>50</sub> , мкМ)	NFκB (EC <sub>50</sub> , мкМ)
71	1-10	1-10
72-0A1	1-10	<1
72-0A2	1-10	1-10
72-0A3	1-10	<1
72-0B1	1-10	50-100
72-0B2	10-49	10-49
73	10-49	1-10
74-0A1	1-10	1-10
74-0A2	1-10	<1
74-0B0	10-49	10-49
74-0B1	10-49	50-100
75	10-49	10-49
76-0A1	10-49	1-10
76-0A2	10-49	10-49
76-0A3	1-10	<1
76-0B1	10-49	50-100
77	50-100	50-100
78	50-100	50-100

Соединения также можно анализировать с использованием процедур, описанных, например, в международной патентной публикации WO 2015/077354.

Был описан ряд вариантов осуществления настоящего изобретения. Тем не менее, понятно, что различные модификации можно осуществить, не отклоняясь от сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно другие варианты осуществления находятся в пределах объема приведенной далее формулы изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы

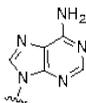


где

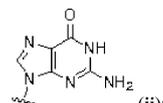
X<sup>1</sup> и X<sup>5</sup> каждый независимо представляет собой галоген или -OH;

Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> каждый независимо представляет собой -OH или -SH; и

A и B каждый независимо представляет собой



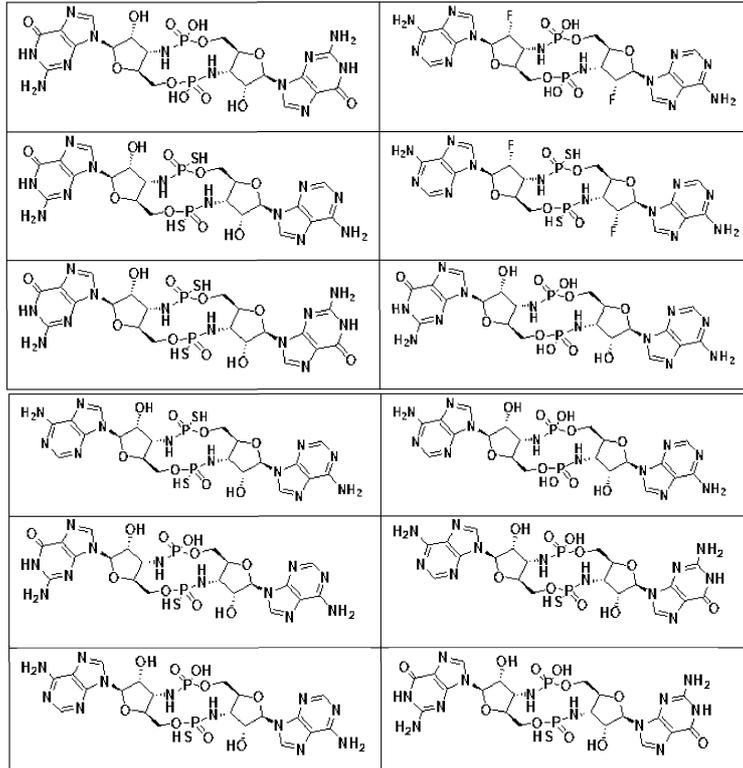
(i) и



(ii);

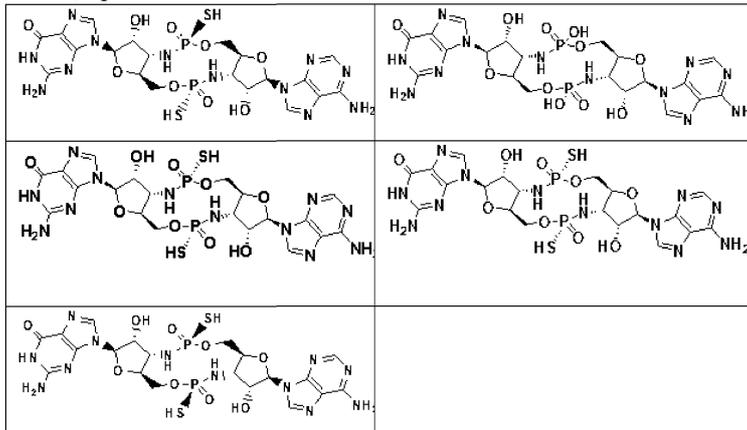
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

##### 2. Соединение по п.1, представляющее собой



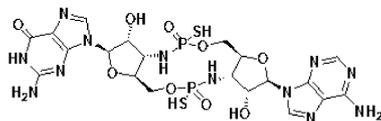
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, представляющее собой



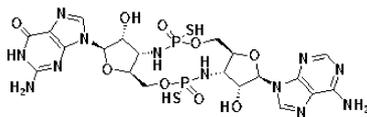
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.2, представляющее собой

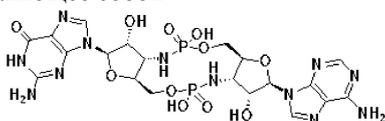


или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение, представляющее собой

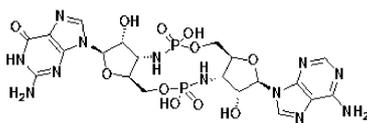


6. Соединение по п.2, представляющее собой

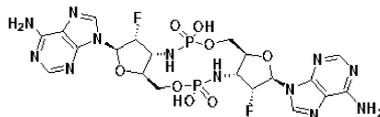


или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение, представляющее собой

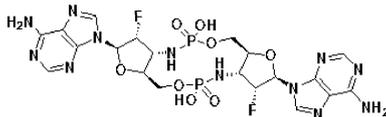


8. Соединение, представляющее собой

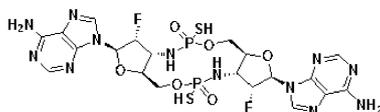


или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, представляющее собой

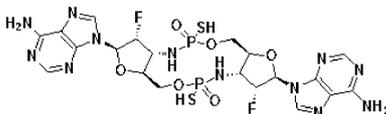


10. Соединение, представляющее собой

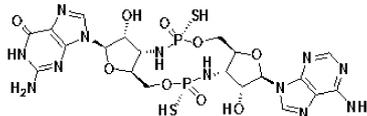


или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

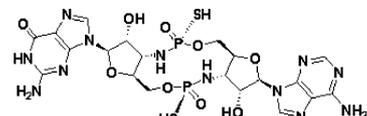
11. Соединение, представляющее собой



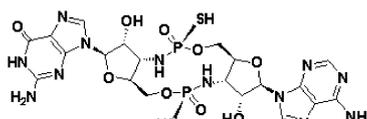
12. Соединение, представляющее собой



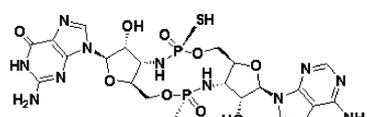
13. Соединение, представляющее собой



14. Соединение, представляющее собой



15. Соединение, представляющее собой



16. Соединение, выбранное из следующего:

(1S,3R,6S,8R,9R,10S,12R,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-дисульфанил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-дион;

(1S,3S,6S,8R,9R,10S,12R,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-дисульфанил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-дион;

(1S,3S,6S,8R,9R,10S,12S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-дисульфанил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-дион;

(1S,3R,6S,8R,9R,10S,12S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-9,18-дигидрокси-3,12-дисульфанил-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-дион или

(1S,6S,8R,9R,10S,15S,17R,18R)-8-(2-амино-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-9-ил)-17-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-3,9,12,18-тетрагидрокси-4,7,13,16-тетраокса-2,11-диаза-3лямбда<sup>5</sup>,12лямбда<sup>5</sup>-дифосфатрицикло[13.3.0.0<sup>6,10</sup>]октадекан-3,12-дион.

17. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественной опухоли, содержащая соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

18. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний или состояний, которые можно облегчить путем индукции иммунного ответа посредством пути STING.

19. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения злокачественной опухоли.

20. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний и состояний, при которых показана активация пути STING.

21. Способ лечения заболеваний и состояний, при которых показана активация пути STING у нуждающегося в этом субъекта, который предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ лечения злокачественной опухоли, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ по п.22, при котором злокачественная опухоль представляет собой следующее: мелко-клеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, меланома, почечно-клеточная карцинома, злокачественная опухоль головы и шеи, лимфома Ходжкина, злокачественная опухоль мочевого пузыря, карцинома пищевода, карцинома желудка, карцинома яичника, карцинома шейки матки, карцинома поджелудочной железы, карцинома предстательной железы, злокачественные опухоли молочной железы, карцинома мочевыводящих путей, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, неходжкинская лимфома, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), печеночно-клеточная карцинома, множественная миелома, стромальные опухоли ЖКТ, мезотелиома.

24. Способ по п.23, при котором злокачественная опухоль представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, злокачественную опухоль толстой и прямой кишки, меланому, почечно-клеточную карциному, злокачественную опухоль головы и шеи, лимфому Ходжкина или злокачественную опухоль мочевого пузыря.

