

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091218** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.14

(51) Int. Cl. *C07H 19/10* (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.05

(54) **СОЛИ ДИФОСФАТФОСФОРАМИДАТА НУКЛЕОЗИДОВ В КАЧЕСТВЕ
ПРОТИВОРАКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(31) 1720279.7

(32) 2017.12.05

(33) GB

(86) PCT/GB2018/053525

(87) WO 2019/110991 2019.06.13

(71) Заявитель:

НУКАНА ПиЭлСи (GB)

(72) Изобретатель:

Гриффит Хью, Серпи Микаэла,
Пертусати Фабрицио, Слюсарчик
Магдалена (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, включающим соль дифосфатфосфорамидата нуклеозидного лекарственного средства, например клофарбина. Соединения являются пригодными в лечении рака, например лейкемии.

202091218
A1

202091218

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 562971EA/085

СОЛИ ДИФОСФАТФОСФОРАМИДАТА НУКЛЕОЗИДОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

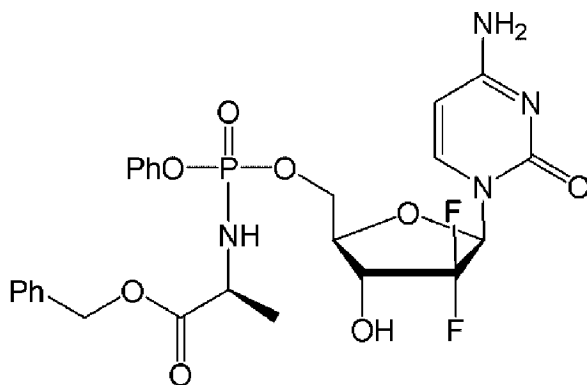
[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным в лечении рака, например, лейкемии. Соединения включают соль дифосфатфосфорамидата. Настоящее изобретение также относится к составам указанных соединений и применению указанных соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Нуклеозидные лекарственные средства стали мощным инструментом в лечении человеческих заболеваний. В лечении рака, в частности, применение нуклеозидных лекарственных средств, таких как гемцитабин, клофарабин, цитарабин, флударабин является широкораспространенным.

[0003] Однако эффективность всех нуклеозидных лекарственных средств может быть ограничена и врожденными и приобретенными механизмами резистентности.

[0004] Один способ, которым можно увеличить эффективность нуклеозидных лекарственных средств, заключается во введении в виде лекарственного средства класса ProTide. Лекарственные средства класса ProTide представляют собой пролекарственные средства монофосфорилированных нуклеозидов и показано, что они являются особенно эффективными терапевтическим агентами в областях и противирусных лекарственных средств и онкологии. Данные соединения, по-видимому, избегают многих из механизмов устойчивости, которые ограничивают применимость исходных нуклеозидов (смотри, например, Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development'; Slusarczyk et al; J. Med. Chem.; **2014**, 57, 1531–1542; McGuigan et al.; Phosphoramidate ProTides of the anticancer agent FUDR successfully deliver the preformed bioactive monophosphate in cells and confer advantage over the parent nucleoside; J. Med. Chem.; **2011**, 54, 7247–7258; and Vande Voorde et al.; The cytostatic activity of NUC-3073, a phosphoramidate prodrug of 5-fluoro-2'-deoxyuridine, is independent of activation by thymidine kinase and insensitive to degradation by phosphorolytic enzymes; Biochem. Pharmacol.; **2011**, 82, 441-452; WO2005/012327; WO2006/100439; WO2012/117246 and WO2016/083830). Примером ProTide является NUC-1031, ProTide гемцитабина:



UC-1031.

[0005] Хотя стратегия ProTide оказалась очень эффективной для определенных нуклеозидов, она не так эффективна с другими нуклеозидными лекарственными средствами. Поэтому существует необходимость в поиске дополнительных способов потенцирования молекул нуклеозидных лекарственных средств.

[0006] Лекарственные средства класса ProTide могут также быть плохо растворимыми в водных растворителях, и это может делать введение проблематичным.

[0007] Цель определенных вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении терапевтического агента который при применении обладает терапевтической эффективностью для профилактики или лечения рака.

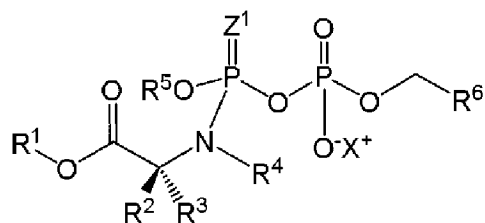
[0008] Цель определенных вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении терапевтического агента, который при применении обладает большей терапевтической эффективностью для профилактики или лечения рака, чем исходный нуклеотид или соответствующий ProTide.

[0009] Цель определенных вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении терапевтического агента, который более удобно вводить, чем соответствующий ProTide.

[0010] Определенные варианты осуществления настоящего изобретения решают некоторые или все из приведенных выше проблем.

ИЗЛОЖЕНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] В первом аспекте настоящего изобретения обеспечивают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



(I)

В которой

R^1 независимо при каждом появлении выбран из: C_1 - C_{24} -алкила, C_3 - C_{24} -алкенила, C_3 - C_{24} -алкинила, C_0 - C_4 -алкилен- C_3 - C_8 -циклоалкил и C_0 - C_4 -алкиленарила;

каждый R^2 и R^3 независимо при каждом появлении выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^7 ; или R^2 и R^3 , вместе с атомом, с которым они соединены, образуют 3-6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу;

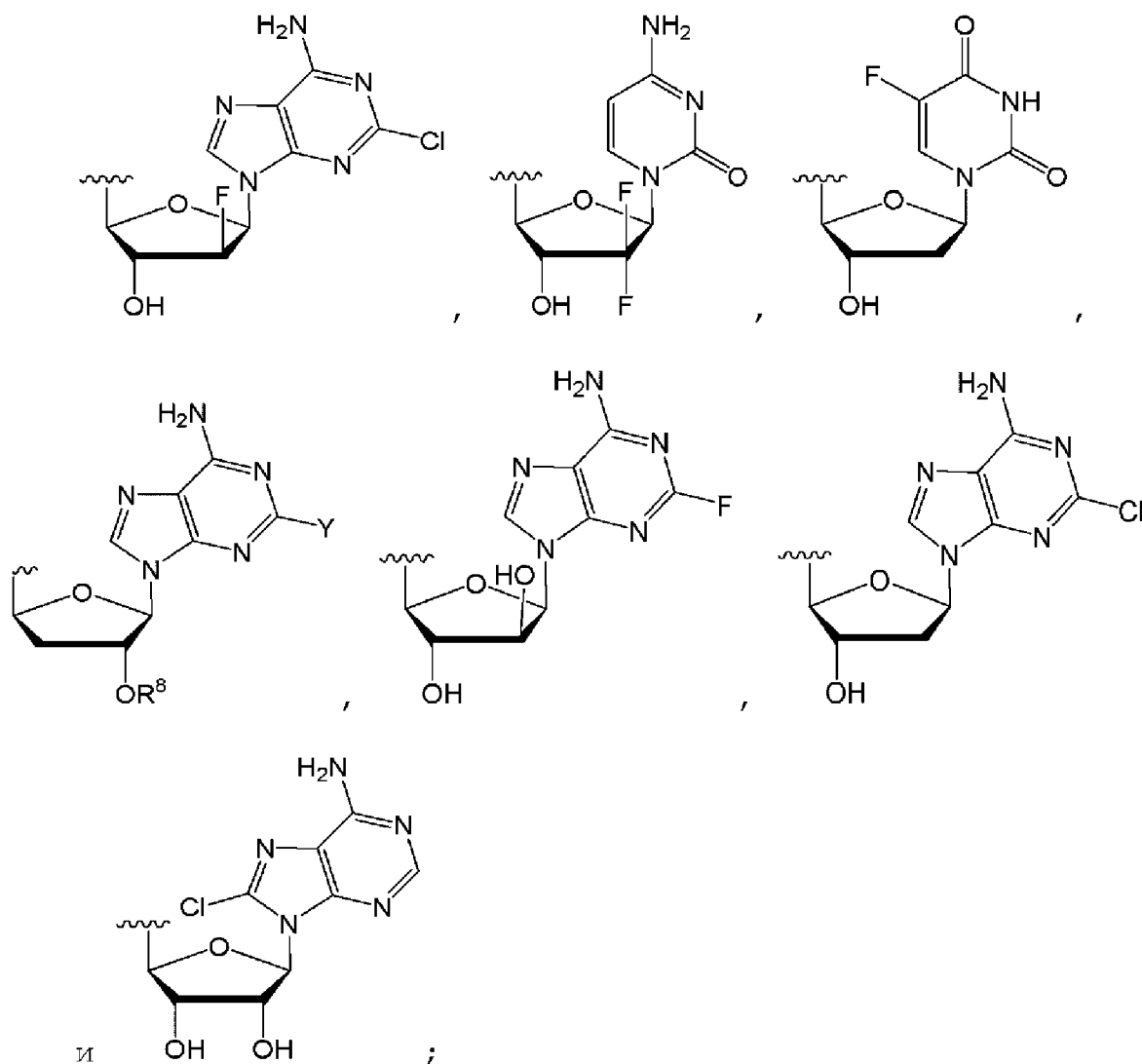
R^4 независимо при каждом появлении представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

или R^4 , группа, выбранная из R^2 и R^3 и атомы, с которыми они соединены, могут образовывать 3-6-членную гетероциклоалкильную группу;

R^5 независимо при каждом появлении выбран из арила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила, C_3 - C_8 -циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_1 - C_3 -алкилен- R^{5a} и C_1 - C_8 -алкила; причем арил необязательно конденсирован с C_6 - C_8 -циклоалкилом;

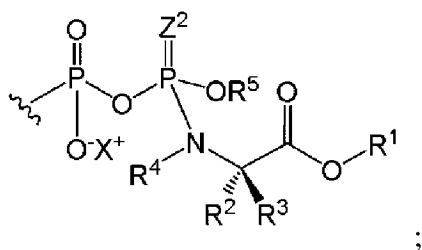
R^{5a} независимо при каждом появлении выбран из арила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила, C_3 - C_8 -циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, причем арил необязательно конденсирован с C_6 - C_8 -циклоалкилом;

R^6 независимо выбран из:



R^7 независимо при каждом появлении выбран из арила, имидазола, индола, SR^a , OR^a , CO_2R^a , $CO_2NR^aR^a$, NR^aR^b и $NH(=NH)NH_2$;

R^8 независимо выбран из H и



каждый Z^1 и Z^2 независимо выбран из O и S;

Y независимо выбран из H, F, Cl и OMe;

X независимо при каждом появлении представляет собой фармацевтически приемлемый катион;

где любая арильная группа представляет собой или фенил или нафтил;

где когда любой из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^7 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, то алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена 1-4 заместителями, выбранными из: галогена, нитро, циано, NR^aR^a , $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aCONR^aR^a$, $NR^aCO_2R^a$, OR^a ; SR^a , SOR^a , SO_3R^a , SO_2R^a , $SO_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, $CR^aR^aNR^aR^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

где R^a независимо при каждом появлении выбран из: H и C_1 - C_4 -алкила; и R^b независимо при каждом появлении выбран из: H, C_1 - C_4 -алкила и $C(O)$ - C_1 - C_4 -алкила.

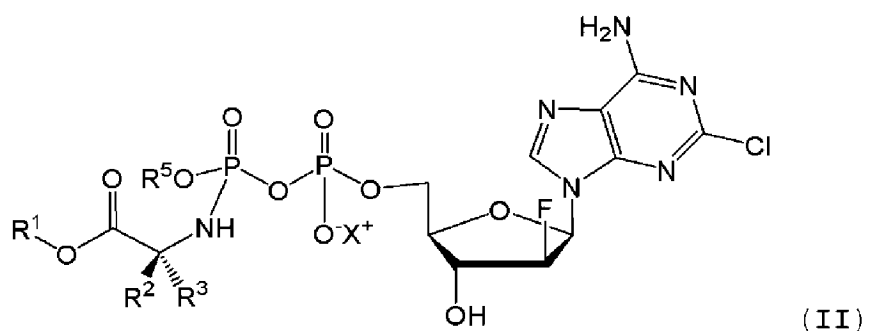
[0012] Изобретатели обнаружили, что фосфорамидатные дифосфаты формулы (I) обладают хорошими активностями против ряда линий раковых клеток, включая линии солидных опухолей и гемобластоза. Во многих случаях дифосфаты формулы (I) являются более активными, чем соответствующий ProTide.

[0013] Известно, что дифосфатные пролекарственные средства, приведенные в литературе, такие как, например, нуклеозидпирофосфатный диэфир, на основе глицеридов (K. Y. Hostetler et al. J. Biol. Chem. **1990**, 265, 6112-6117; G. M. T. van Wijk, K. Y. Hostetler et al. Biochim. Biophys. Acta Lipids Lipid Metab. **1991**, 1084, 307-310) являются нестабильными из-за расщепления связи P-O-P группы, таким образом, высвобождая соответствующий нуклеозидмонофосфат вместо требуемого дифосфата. Изобретатели обнаружили, однако, что депротонирование α -фосфатной группы дифосфатфосфорамидатов обеспечивает высокую стабильность. Ионная природа соединений настоящего изобретения также значит, что они являются более растворимыми в воде, чем соответствующий ProTide.

[0014] Ряд ферментативных процессов необходим для превращения ProTide в соответствующий монофосфатный нуклеотид, включая расщепление сложного эфира карбоксилэстеразами и отщепление полученной аминокислоты от монофосфатного нуклеозид ферментами фосфорамидазного типа. Дифосфатфосфорамидаты настоящего изобретения представляют собой более крупные молекулы, имеющие различную форму, и они являются ионными, что ставит под сомнение возможность их взаимодействия с соответствующими ферментами таким же образом для превращения в дифосфатный

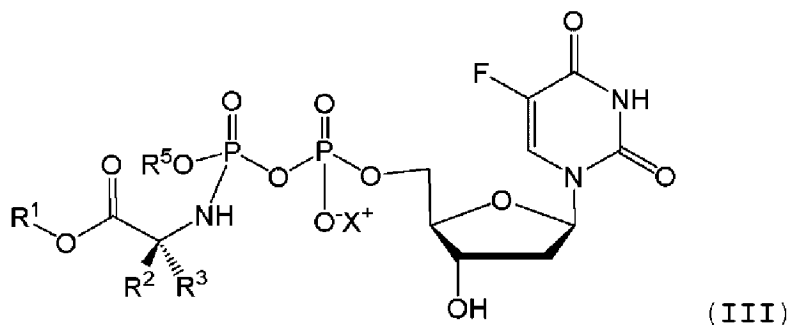
нуклеотид. Действительно, по предварительным данным, авторы изобретения показали, что дифосфатфосфоридаты формулы (I) являются стабильными по отношению к карбоксипептидазам, например, карбоксипептидазе Y, ферментам, которые осуществляют стадию расщепления сложного эфира при превращении лекарственного средства класса ProTide в монофосфаты. Тем не менее, дифосфатфосфорамидаты формулы (I) все еще активны в клетках, что свидетельствует о наличии альтернативного механизма действия по сравнению с лекарственными средствами класса ProTide. Авторы изобретения также показали, что там, где присутствует алкилокси группа при фосфоре фосфорамидата (OR^5 в формуле I), соединения настоящего изобретения являются активными. В лекарственных средствах класса ProTide это обычно не так, и только соединения, имеющие арилокси группы в данном положении, обеспечивают хорошую активность. Понятно, что это связано с тем, что арилокси группа действует как уходящая группа при активации лекарственных средств класса ProTide. Опять же, это указывает на то, что дифосфатфосфорамидаты настоящего изобретения активируются по механизму, отличному от механизма лекарственных средств класса ProTide.

[0015] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):

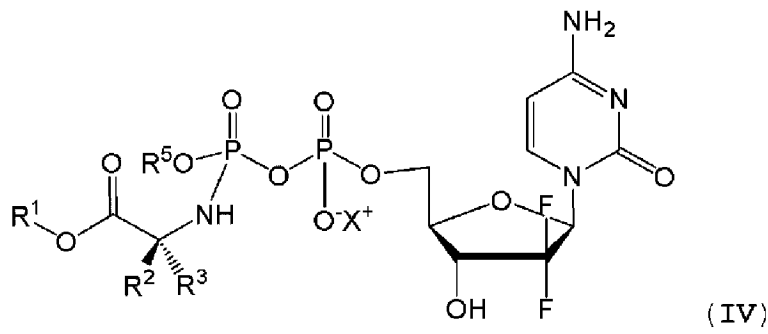


[0016] Дифосфатфосфорамидаты клофарабина, такие как соединения формулы (II), были более активными, чем соответствующий ProTide относительно ряда линий раковых клеток, включая гематологическую клеточную линию.

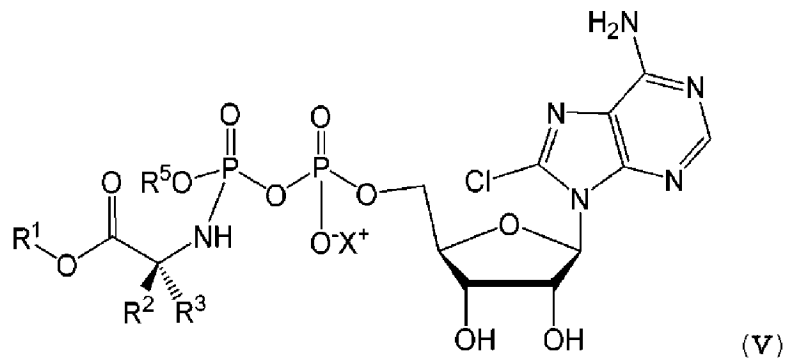
[0017] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



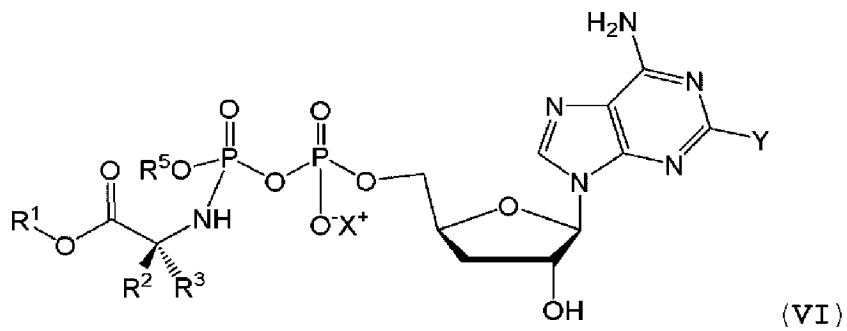
[0018] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV):



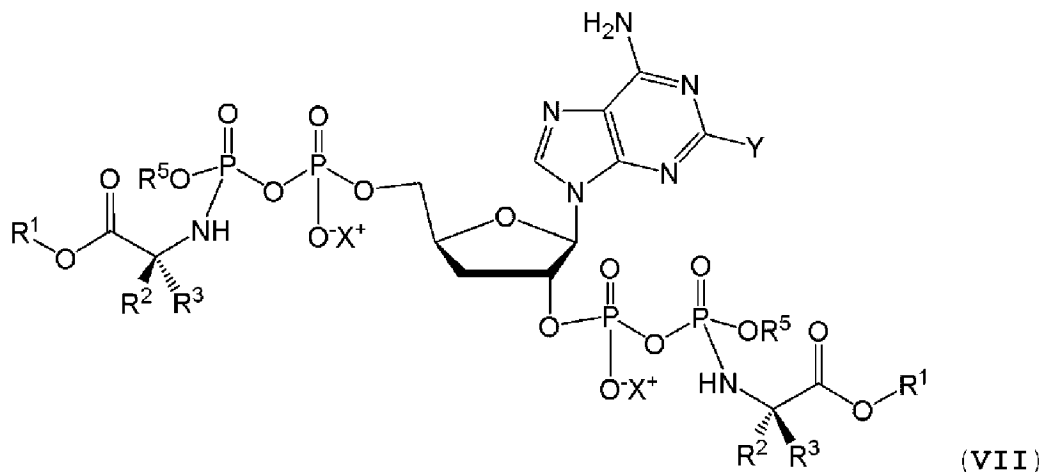
[0019] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V):



[0020] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI):



[0021] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VII):



В данных вариантах осуществления, может быть так, что R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и X являются одинаковыми при обоих появлениях.

[0022] Следующие утверждения относятся к соединениям любых формул (I)-(VII). Данные утверждения являются независимыми и взаимозаменяемыми. Другими словами, любой из признаков, описанных в любом из следующих утверждений, можно (где это химически допустимо) комбинировать с признаками, описанными в одном или нескольких других утверждениях ниже. В частности, если соединение приведено в качестве примера или проиллюстрировано в данном описании, любые два или более из приведенных ниже утверждений, которые описывают признак данного соединения, выраженный на любом уровне обобщения, можно объединить так, чтобы представлять предмет, который рассматривается как образующий частью описания настоящего изобретения в данном описании.

[0023] R^1 можно независимо при каждом появлении выбрать из: C_1 - C_{24} -алкила, C_3 - C_{24} -алкенила, C_3 - C_{24} -алкинила, C_0 - C_4 -алкилен- C_3 - C_6 -циклоалкила и C_0 - C_4 -алкиленарила.

[0024] R^1 можно независимо при каждом появлении выбрать из: C_1 - C_{24} -алкила, C_0 - C_4 -алкилен- C_3 - C_8 -циклоалкила и CH_2 -арила. R^1 можно независимо при каждом появлении выбрать из: C_1 - C_{10} -алкила, C_4 - C_6 -циклоалкила и бензила. R^1 можно независимо при каждом появлении выбрать из: C_1 - C_8 -алкила, C_6 -циклоалкила и бензила.

[0025] R^1 может представлять собой C_1 - C_8 алкил.

[0026] R^1 можно выбрать так, чтобы он содержал три или более атомов углерода. R^1 можно выбрать так, чтобы он содержал пять или более атомов углерода. R^1 можно, следовательно, выбрать так, чтобы он содержал шесть или более атомов углерода. R^1 предпочтительно выбран так, чтобы он содержал только атомы углерода и водорода. R^1 можно выбрать из C_5 - C_7 -циклоалкила, C_5 - C_8 -алкила и бензила, необязательно когда указанные группы являются незамещенными. R^1 может представлять собой незамещенный бензил. R^1 может представлять собой неопентил. R^1 может представлять собой этил.

[0027] Может быть так, что R^3 представляет собой H. Может быть так, что R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил. Может быть так, что R^3 представляет собой метил.

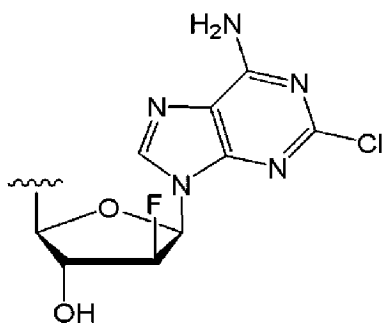
Может быть так, что R^2 выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^7 . Может быть так, что R^2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил. Может быть так, что R^2 выбран из метила и изопропила. R^2 может представлять собой метил. R^2 может представлять собой H.

[0028] R^4 предпочтительно представляет собой H.

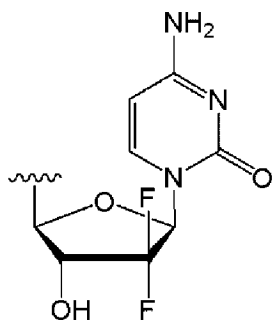
[0029] Может быть так, что R^4 , группа, выбранная из R^2 и R^3 , и атомы, с которыми она соединена, образуют 3-6-членную гетероциклоалкильную группу. Может быть так, что R^4 , группа, выбранная из R^2 и R^3 , и атомы, с которыми она соединена, не образуют 3-6-членную гетероциклоалкильную группу. Может быть так, что каждый R^2 и R^3 независимо при каждом появлении выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^7 ; или R^2 и R^3 , вместе с атомом, с которым они соединены, образуют 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; и R^4 независимо при каждом появлении представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил.

[0030] Может быть так, что R^5 представляет собой замещенный или незамещенный фенил, который может быть необязательно конденсирован с C_6 - C_8 -циклоалкильным кольцом, например, циклогексан ring. Может быть так, что R^5 представляет собой замещенный или незамещенный фенил. Может быть так, что R^5 представляет собой замещенный или незамещенный нафтил (например, 1-нафтил). Предпочтительно, R^5 выбран из незамещенного фенила или незамещенного нафтила (например, 1-нафтила). Таким образом, R^5 может представлять собой незамещенный фенил. Альтернативно, R^5 может представлять собой замещенный нафтил (например, 1-нафтил).

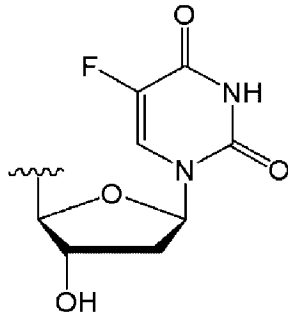
[0031] R^6 может представлять собой



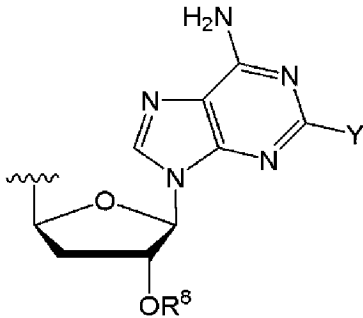
[0032] R^6 может представлять собой



[0033] R^6 может представлять собой

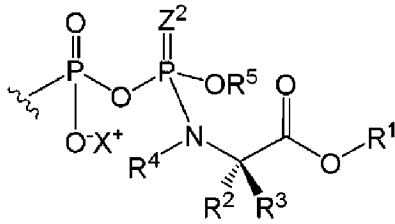


[0034] R^6 может представлять собой

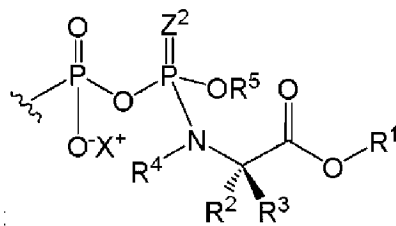


Y может представлять собой H. Y может представлять собой F.

[0035] R^8 может представлять собой H. R^8 может представлять собой

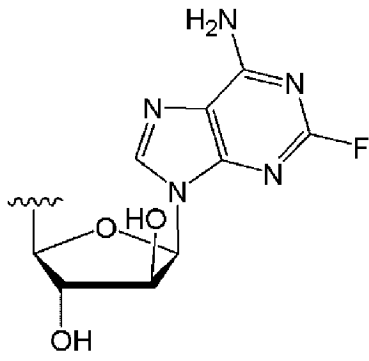


Z^2 может представлять собой S. Z^2 может представлять собой O.

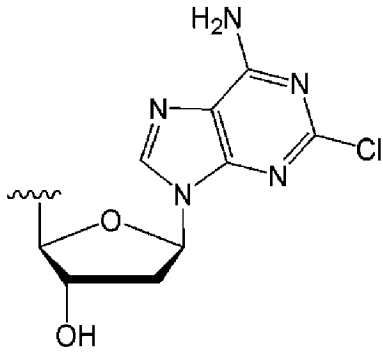


[0036] где R^8 представляет собой Z^2 может быть так, что R^1, R^2, R^3, R^5, X и Z^2 являются одинаковыми при обоих появлениях.

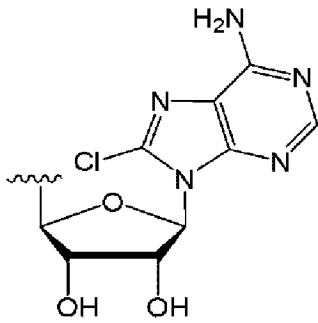
[0037] R^6 может представлять собой



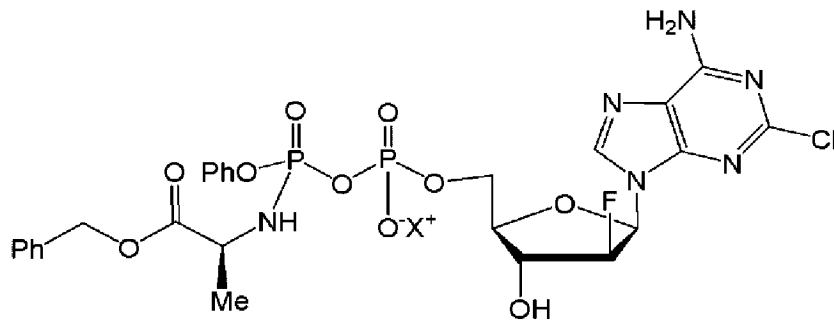
[0038] R⁶ может представлять собой

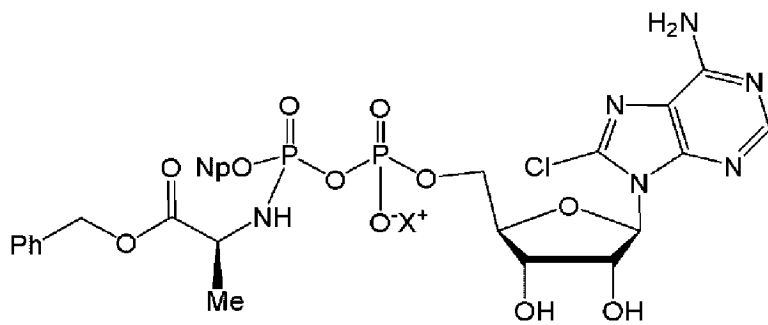
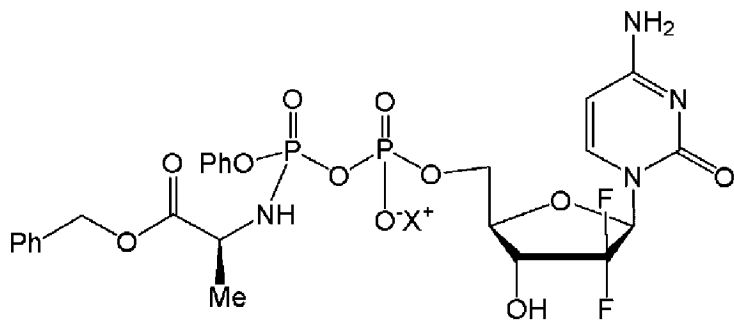
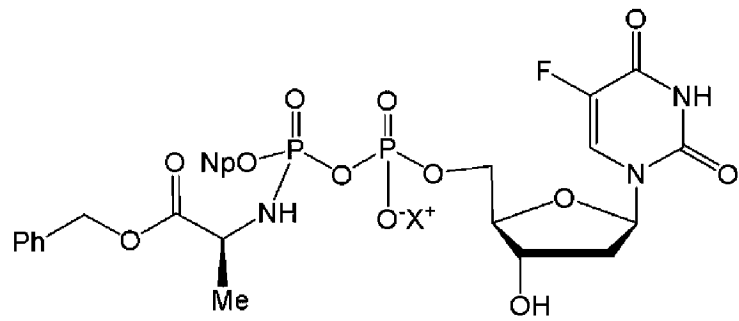
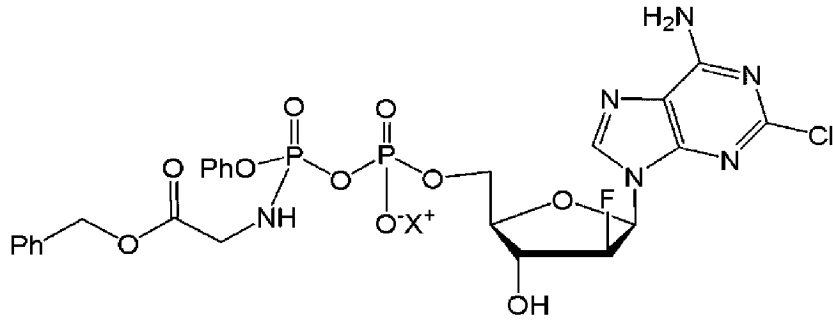
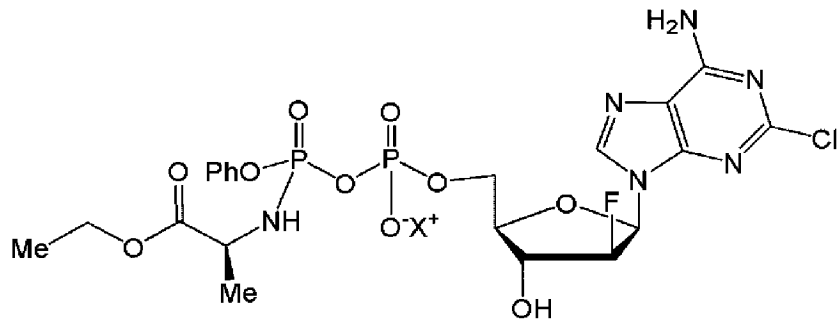


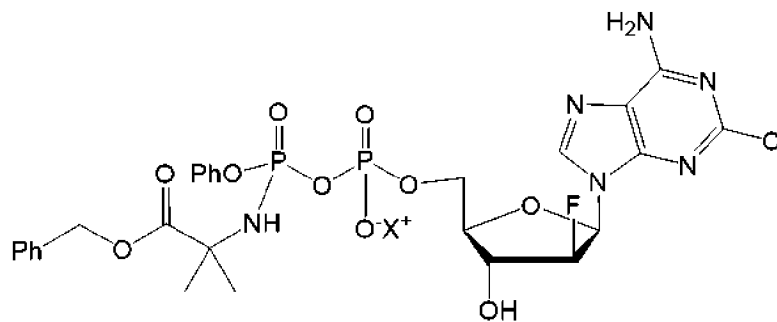
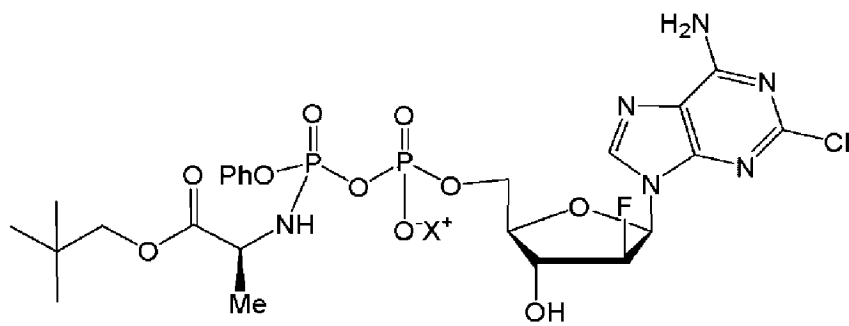
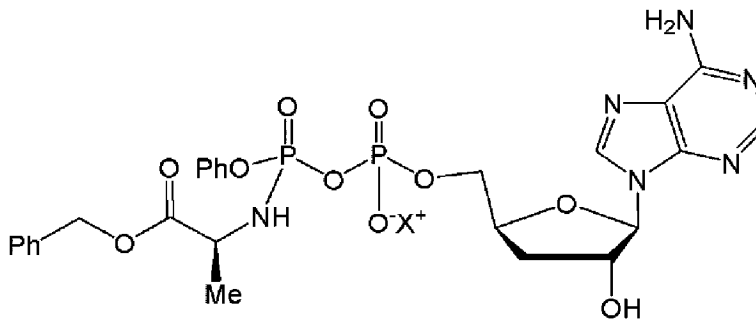
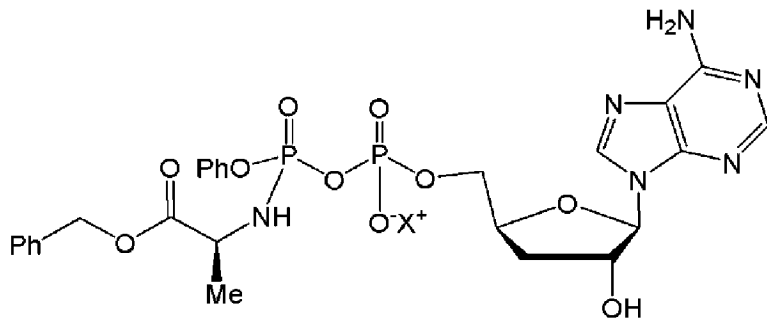
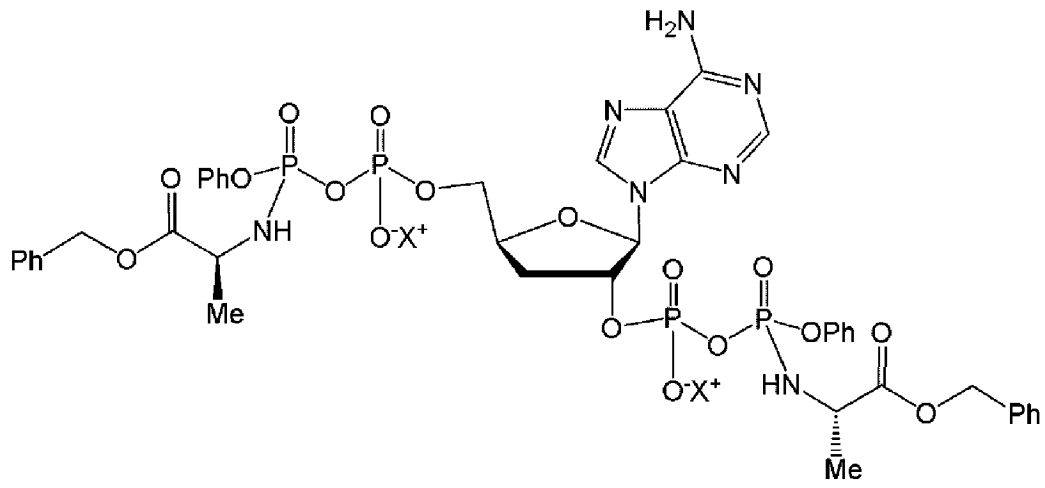
[0039] R⁶ может представлять собой

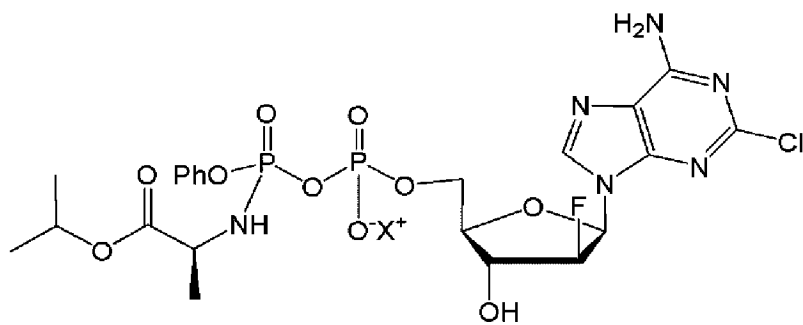
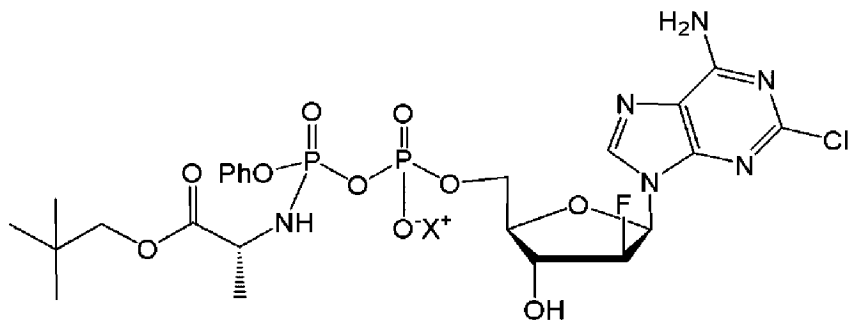
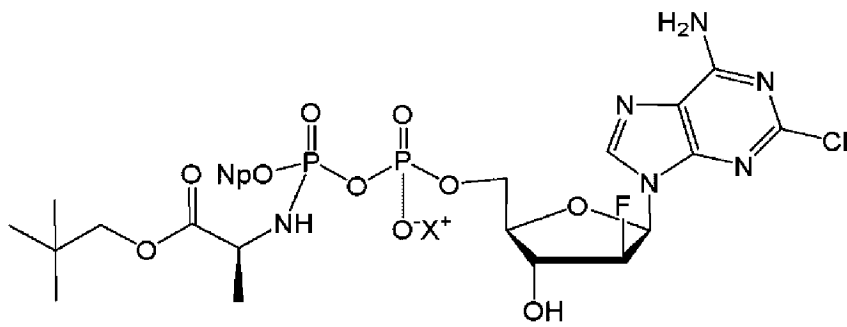
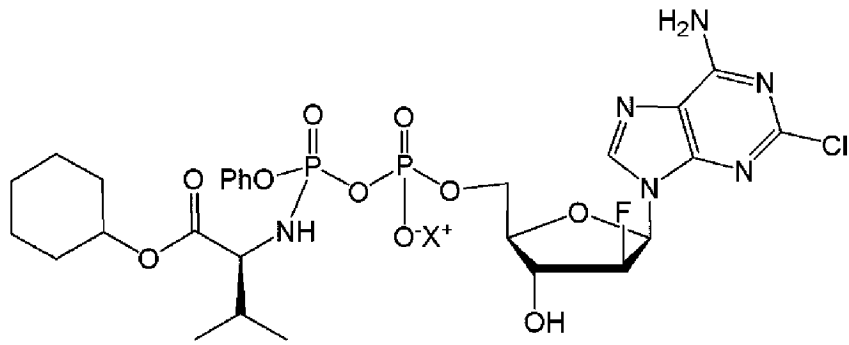
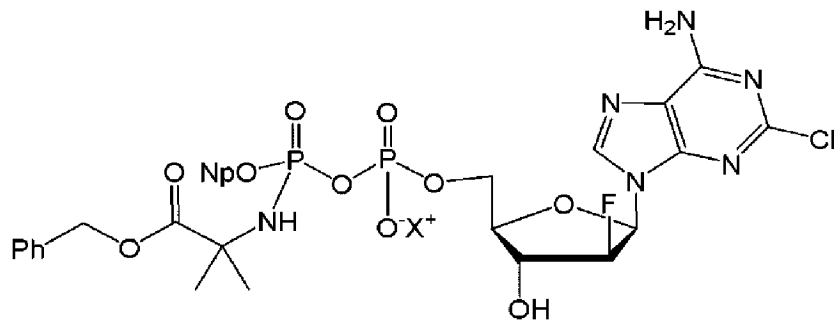


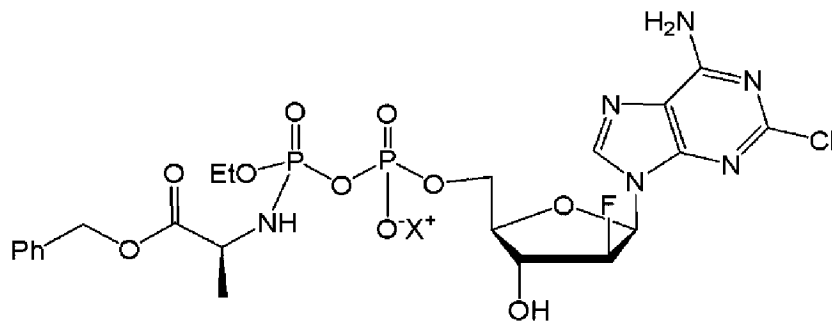
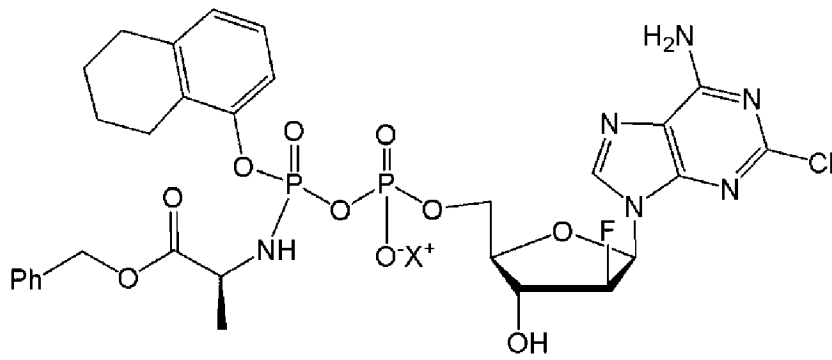
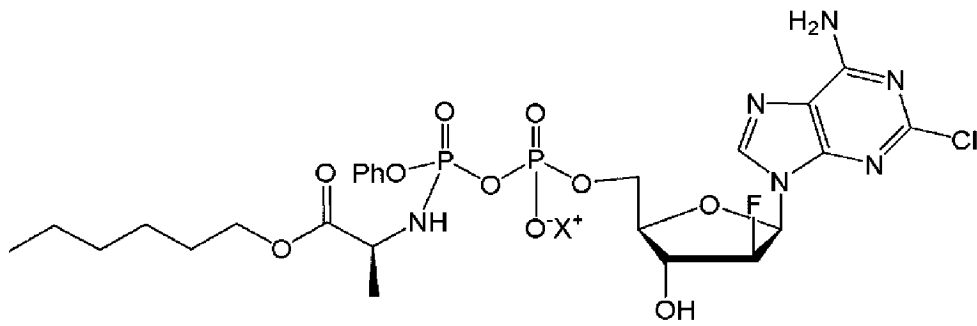
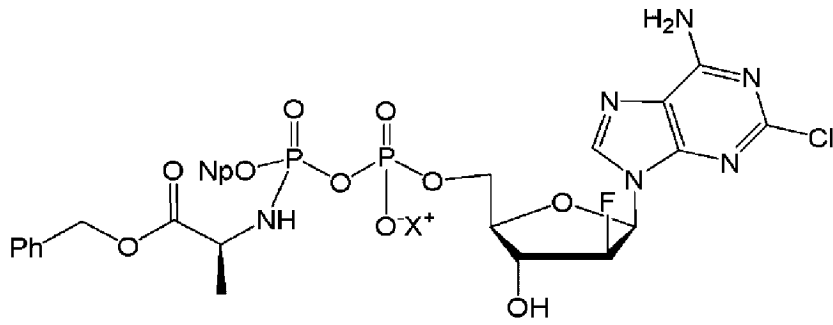
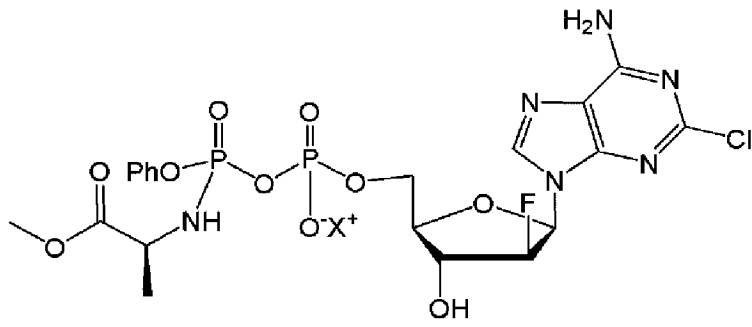
[0040] Соединение формулы (I) можно выбрать из:

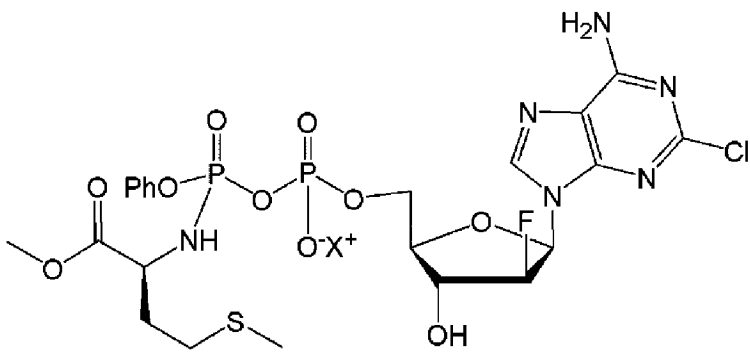
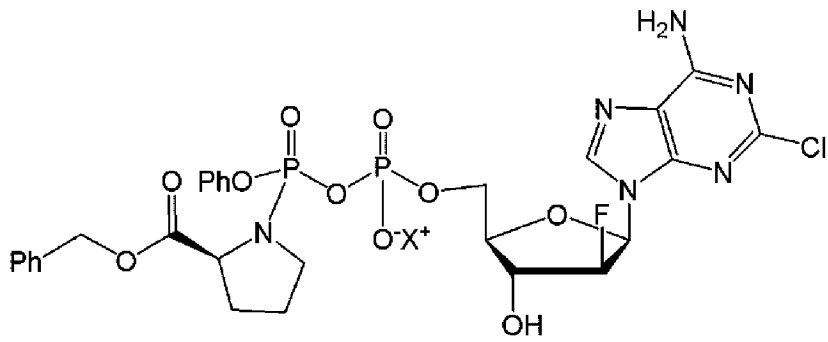
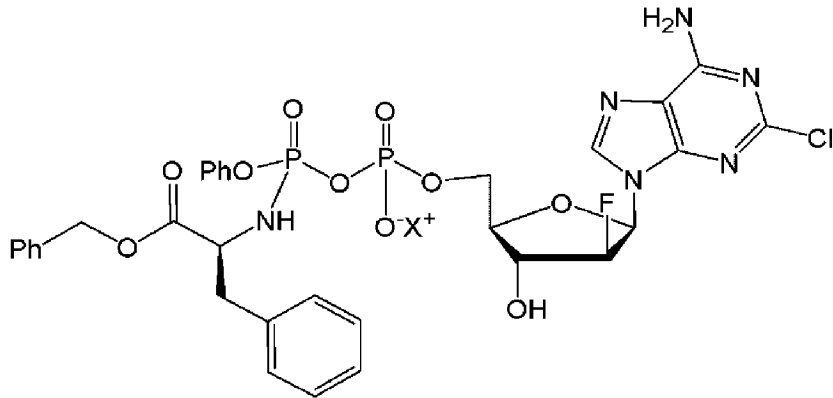
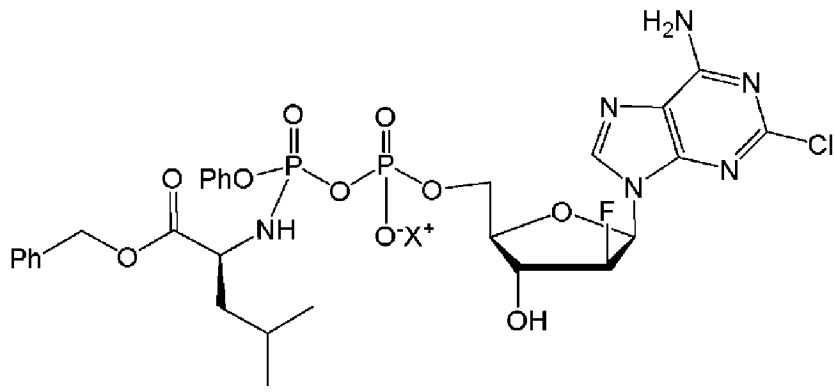


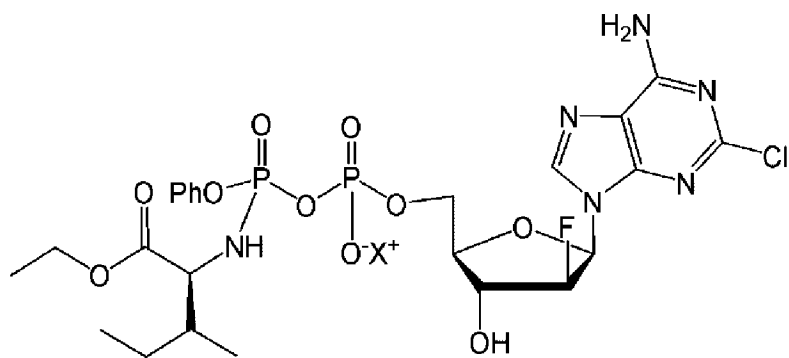




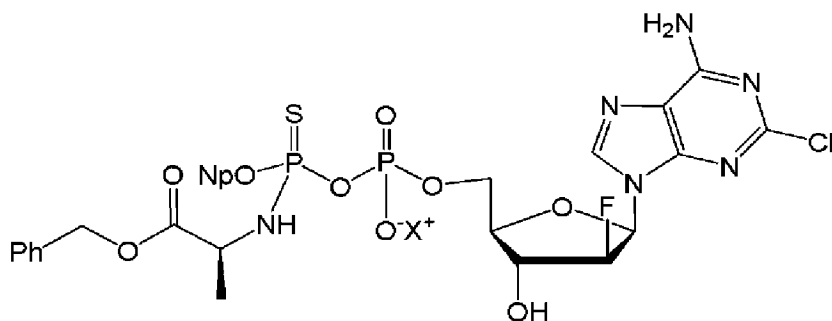








и



[0041] X^+ может представлять собой катион металла, или он может представлять собой катион аммония. X^+ может представлять собой катион металла, например, катион щелочного или щелочноземельного металла. X^+ может представлять собой катион аммония, например, катион триалкиламмония или катион аммония гетероцикла с азотом. Иллюстративные катионы включают катионы, полученные из катионов алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, трометамина, триэтиламина и цинка. X^+ может представлять собой катион триэтиламина.

[0042] Соединения настоящего изобретения содержат хиральный центр по атому фосфора (β -фосфор), который соединен с OR^5 . Соединение может присутствовать в виде смеси фосфатных диастереоизомеров, в виде (*S*)-эпимера по атому фосфора в по существу диастереомерно чистой форме или в виде (*R*)-эпимера по атому фосфора в по существу диастереомерно чистой форме. «По существу диастереомерно чистый» для целей настоящего изобретения определяют как диастереомерная чистота более чем приблизительно 90%. При наличии в виде по существу диастереоизомерно чистой формы соединение может иметь диастереоизомерную чистоту более 95%, 98%, 99% или даже 99,5%. Альтернативно, соединение может присутствовать в виде смеси фосфатных диастереоизомеров.

[0043] (*R*)- и/или (*S*)-эпимеры соединения можно получить в по существу диастереомерно чистой форме хроматографией, например, ВЭЖХ, необязательно применяя хиральную колонку. Альтернативно, (*R*)- и/или (*S*)-эпимеры соединения можно получить в по существу диастереомерно чистой форме кристаллизацией из подходящего растворителя или системе растворителей.

[0044] Согласно второму аспекту настоящего изобретения, обеспечивают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения.

[0045] Согласно третьему аспекту настоящего изобретения, обеспечивают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для профилактики или лечения рака.

[0046] Согласно четвертому аспекту настоящего изобретения обеспечивают применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в получении лекарственного средства для профилактики или лечения рака.

[0047] Согласно пятому аспекту настоящего изобретения, обеспечивают способ профилактики или лечения рака, включающий введение нуждающемуся в данном лечении пациенту эффективной дозы соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0048] Относительно каждого из третьего, четвертого и пятого аспектов настоящего изобретения, варианты осуществления настоящего изобретения включают рак, выбранный из, но не ограничивающийся, группы, состоящей из: рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, других видов рака уротелия (например, рака мочеочника и почечной лоханки), гастроинтестинального рака (также известного как рак желудочно-кишечного тракта, включая рак пищевода, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, рак кишечника, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак муцинозного аппендикса, карциноид бокаловидных клеток, рак печени, рак желчных путей, рак желчного пузыря, рак анального канала и рак прямой кишки), рака легких, ренального рака (или почек), рака желчных путей, рака предстательной железы, холангиокарциномы, нейроэндокринного рака, саркомы, лимфомы, рака тимуса, мультиформной глиобластомы, рака неизвестного первичного происхождения, мезотелиомы, рака надпочечников, рака яичка, рака центральной нервной системы, базальноклеточного рака, болезни Боуэнса, других видов рака кожи (таких как злокачественная меланома, опухоль клеток Меркеля и редкие опухоли придатков), плоскоклеточной неоплазии глаза, опухоли половых клеток, лейкемии, множественной миеломы, рака легких, рака печени, рака молочной железы, рака головы и шеи, нейробластомы, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака полости рта, рака мочевого пузыря, клеточной опухоли Лейдига и гинекологического рака (включая рак яичника, рак маточной трубы, рак брюшины, рак эндометрия, рак матки и рак шейки матки, включая рак эпителия шейки матки).

[0049] В определенных вариантах осуществления, рак представляет собой лейкемию или лимфому.

[0050] Рак может представлять собой лейкемию.

[0051] Существует четыре основных типа лейкемии в зависимости от того, является ли она хронической или острой, и миелоидной или лимфоидной по происхождению. Это: острая миелобластная лейкемия (ОМЛ), острая лимфобластная

лейкемия (ОЛЛ), хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ) и хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ).

[0052] Известны также смеси данных лейкемий; например, острая бифенотипическая лейкемия (BAL; которая представляет собой смесь ОМЛ и ОЛЛ).

[0053] В конкретных вариантах осуществления, лейкемия выбрана из группы, состоящей из: острой миелобластной лейкемии (ОМЛ), острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ), хронической миелогенной лейкемии (ХМЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ) и острой бифенотипической лейкемии (BAL; which представляет собой смесь ОМЛ и ОЛЛ).

[0054] Хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ) включает подтипы: В-клеточная ХЛЛ (В-ХЛЛ), В-клеточная пролимфатическая лейкемия (ПЛЛ) и Т-клеточная хроническая пролимфатическая лейкемия (Т-ПЛЛ) и несколько подтипов, которые отличаются на генетическом уровне.

[0055] Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) включает подтипы: ОЛЛ предшественников В-клеток (В-ОЛЛ), ОЛЛ предшественников Т-клеток (Т-ОЛЛ), ОЛЛ типа Беркитта и положительную по филадельфийской хромосоме (BCR-ABL фьюжн) ОЛЛ.

[0056] Острая миелобластная лейкемия (ОМЛ) включает подтипы: миелоидная лейкемия, моноцитарная лейкемия и острая промиелоцитарная лейкемия (APL).

[0057] Хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ) включает подтипы: хроническую гранулоцитарную лейкемию (ХГЛ) (CGL), ювенильную ХМЛ (ЮХМЛ), хроническую нейтрофильную лейкемию (CNL), хроническую миелоцитарную лейкемию (ХМЦЛ) и атипичную ХМЛ (аХМЛ).

[0058] В конкретных вариантах осуществления, любой из подтипов выше ХЛЛ, ОЛЛ, ОМЛ и ХМЛ является пригодным для лечения соединениями настоящего изобретения или фармацевтическими композициями, содержащим их.

[0059] Другие формы лейкемии, которые можно считать находящимися вне этих четырех основных групп, включают: эритролейкемию, возникающую из предшественников эритроцитов; и лимфому, которая проникла в кровь.

[0060] Рак может представлять собой лимфому, например, солидную лимфому.

[0061] Существует два основных типа лимфомы: Лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома. В каждом из них есть различные подтипы.

[0062] В конкретных вариантах осуществления, лимфома выбрана из группы, состоящей из: лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.

[0063] В конкретных вариантах осуществления, лимфома выбрана из группы, состоящей из: лимфомы Беркитта (BL), лимфомы мантийных клеток (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), малой лимфоцитарной лимфомы (SLL), вялотекущей В-клеточной неходжкинской лимфомы, гистиоцитарной лимфомы (также известной как иммунобластическая лимфома; IBL) и диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), включая диффузную В-крупноклеточную лимфому активированных клеток, (DLBCL-

ABC) и В-клеточную диффузную В-крупноклеточную лимфому герминального центра (DLBCL-GCB).

[0064] В определенных вариантах осуществления, рак представляет собой рак желудочно-кишечного тракта, и его можно выбрать из группы, состоящей из: рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака тонкой кишки, рака толстой кишки, колоректального рака, рака муцинозного аппендикса, карционида бокаловидных клеток, рака печени, рака желчных путей, рака желчного пузыря, рака анального канала и рака прямой кишки.

[0065] В определенных вариантах осуществления, рак имеет гинекологическое происхождение и может быть выбран из групп, состоящих из: рака матки, рака маточной трубы, рака эндометрия, рака яичника, рака брюшины и рака шейки матки. Подходящим образом рак яичников может быть эпителиальным раком яичников. Соответственно, рак брюшины может быть первичным раком брюшины.

[0066] В частности, рак можно выбрать, но не ограничиваясь, из рака поджелудочной железы, рака легкого, рак мочевого пузыря, рака молочной железы, рака желчных путей, лимфомы, лейкемии, рака желудочно-кишечного тракта и гинекологического рака.

[0067] Обнаружено, что соединения настоящего изобретения сохраняют активность даже в условиях гипоксии. Рак, особенно связанный с гипоксией, представляет собой рак поджелудочной железы и почек.

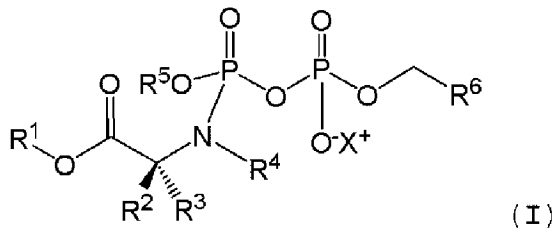
[0068] Рак может быть рецидивирующим. Рак может быть метастатическим. Рак может быть ранее неподвергаемым лечению.

[0069] Рак может быть рефрактерным раком, который ранее лечился, но оказался невосприимчивым к предшествующему лечению. Альтернативно, пациент с раком может не переносить предыдущую терапию, например, у него могут развиваться побочные эффекты, которые делают пациента непереносимым дальнейшее лечение вводимым агентом.

[0070] Согласно шестому аспекту настоящего изобретения, обеспечивают фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может быть для применения в профилактике или лечении рака, например, рака или группы типов раков, приведенных выше.

[0071] Соединение формулы (I) может представлять собой, как описано в следующем пронумерованных пунктах:

1. В первом аспекте настоящего изобретения обеспечивают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



В котором

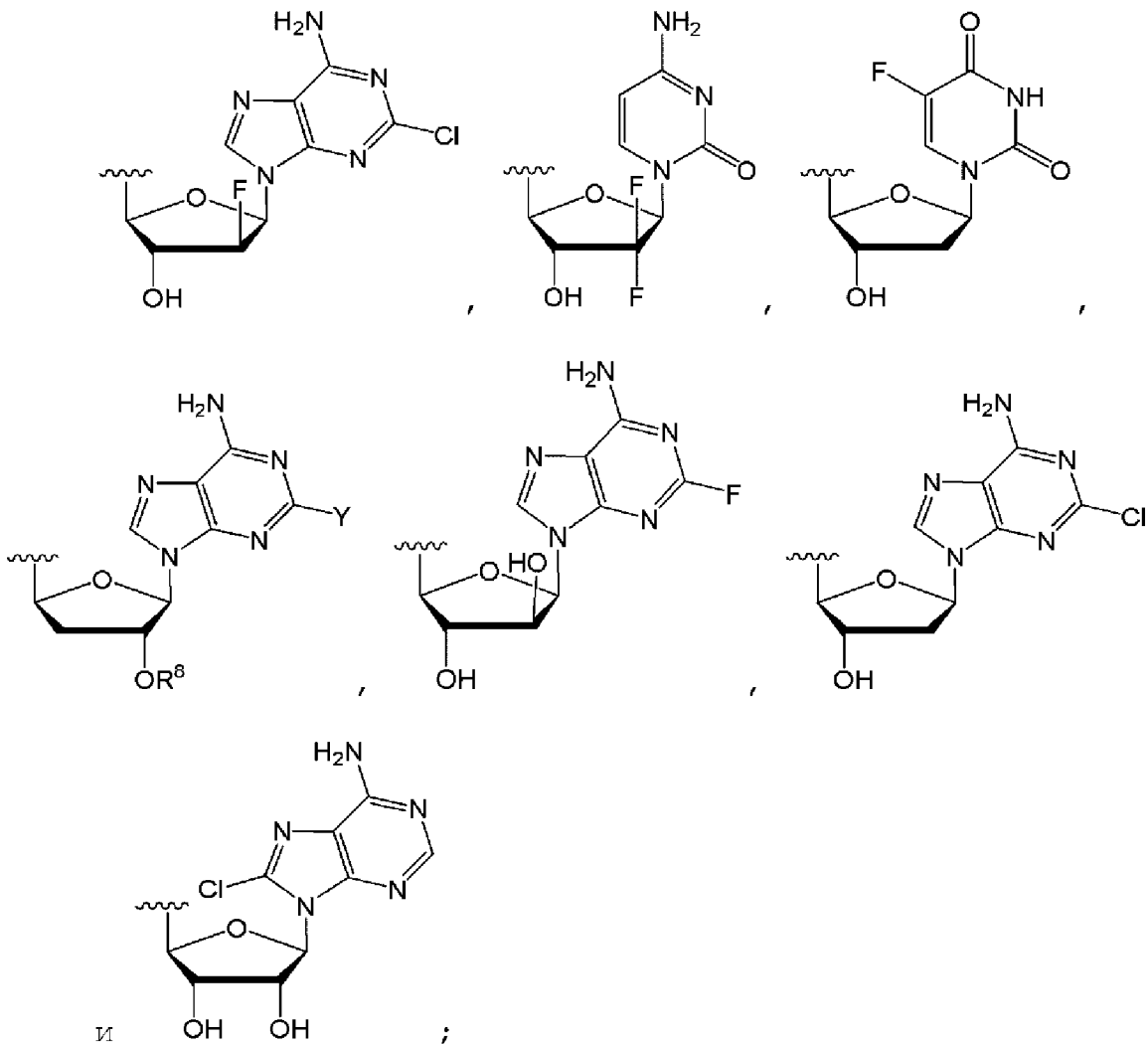
R^1 независимо при каждом появлении выбран из: C_1 - C_{24} -алкила, C_3 - C_{24} -алкенила, C_3 - C_{24} -алкинила, C_0 - C_4 -алкилен- C_3 - C_6 -циклоалкила или C_0 - C_4 -алкиленарила;

каждый R^2 и R^3 независимо при каждом появлении выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^7 ; или R^2 и R^3 , вместе с атомом, с которым они соединены, образуют 3-6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу;

R^4 независимо при каждом появлении представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

R^5 независимо при каждом появлении выбран из арила и 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарил;

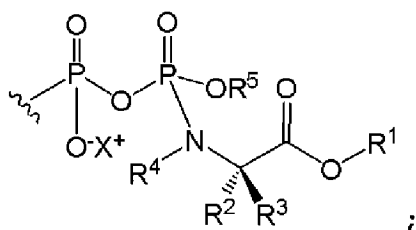
R^6 независимо выбран из:



R^7 независимо при каждом появлении выбран из арила, имидазола, индола, SR^a , OR^a ,

CO_2R^a , $\text{CO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, NR^aR^b и $\text{NH}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

R^8 независимо выбран из H и



Y независимо выбран из H, F, Cl и OMe;

X независимо при каждом появлении представляет собой фармацевтически приемлемый катион;

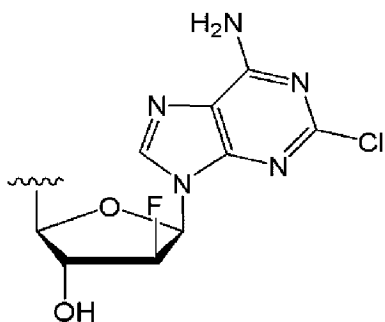
где любая арильная группа представляет собой или фенил или нафтил;

где когда любой из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^7 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, то алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена 1-4 заместителями, выбранными из: галогена, нитро, циано, NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$, OR^a , SR^a , SOR^a , SO_3R^a , SO_2R^a , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, CO_2R^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, CONR^aR^a , $\text{CR}^a\text{R}^a\text{NR}^a\text{R}^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

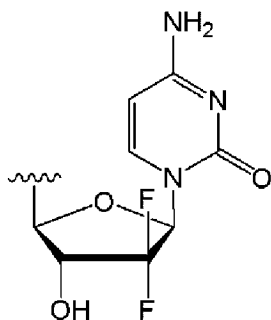
где R^a независимо при каждом появлении выбран из: H и C_1 - C_4 -алкила; и R^b независимо при каждом появлении выбран из: H, и C_1 - C_4 -алкила и $\text{C}(\text{O})$ - C_1 - C_4 -алкила.

2. Соединение пункта 1, в котором R^4 представляет собой H.

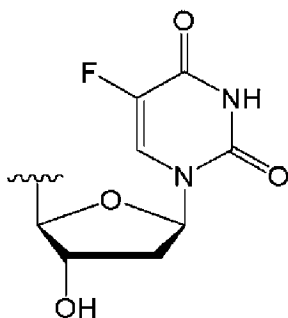
3. Соединение пункта 1 или пункта 2, в котором R^6 представляет собой



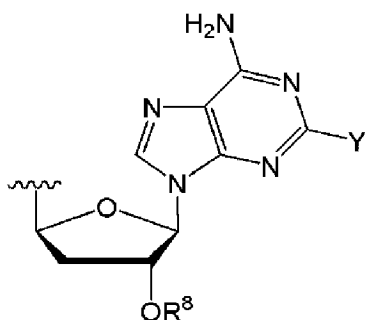
4. Соединение пункта 1 или пункта 2, в котором R^6 представляет собой



5. Соединение пункта 1 или пункта 2, в котором R^6 представляет собой



6. Соединение пункта 1 или пункта 2, в котором R^6 представляет собой

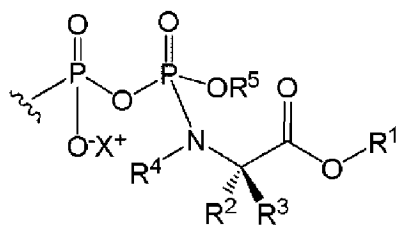


7. Соединение пункта 6, в котором Y представляет собой H.

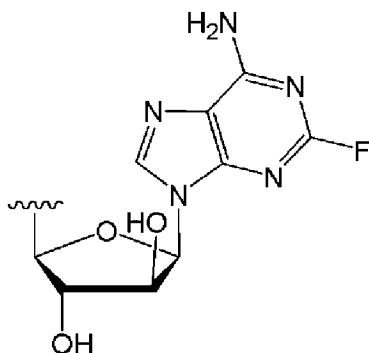
8. Соединение пункта 6, в котором Y представляет собой F.

9. Соединение по любому из пунктов 6-8, в котором R^8 представляет собой H.

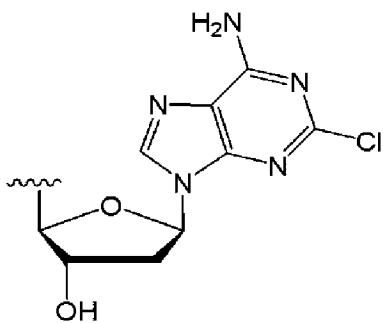
10. Соединение по любому из пунктов 6-8, в котором R^8 представляет собой



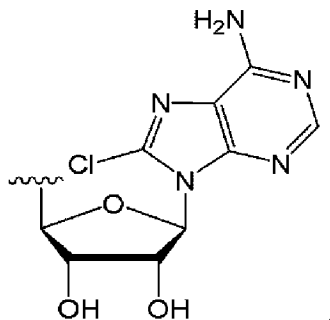
11. Соединение пункта 1 или пункта 2, в котором R^6 представляет собой



12. Соединение пункта 1 или пункта 2, в котором R^6 представляет собой



13. Соединение пункта 1 или пункта 2, в котором R^6 представляет собой



14. Соединение по любому из пунктов 1-13, в котором R^1 выбран из C_5 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_8 -алкила и бензила.

15. Соединение пункта 14, в котором R^1 представляет собой бензил.

16. Соединение пункта 14, в котором R^1 представляет собой C_1 - C_8 -алкил, например, этил.

17. Соединение по любому из пунктов 1-16, в котором R^3 представляет собой H.

18. Соединение по любому из пунктов 1-17, в котором R^2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

19. Соединение по любому из пунктов 1-17, в котором R^2 представляет собой H.

20. Соединение по любому из пунктов 1-19, в котором R^5 представляет собой фенил.

21. Соединение по любому из пунктов 1-19, в котором R^5 представляет собой нафтил.

22. Соединение по любому из пунктов 1-21, в котором X^+ представляет собой катион металла или катион аммония.

23. Соединение по любому из пунктов 1-22 для медицинского применения.

24. Соединение по любому из пунктов 1-23 для применения в лечении рака.

25. Соединение для применения пункта 24, в котором рак представляет собой лейкемия или лимфома.

26. Соединение для применения пункта 25, в котором рак представляет собой лейкемию, выбранную из группы, состоящей из острой лимфобластной лейкемии, острой миелоцитарной лейкемии, миелодиспластических синдромов, острой промиелоцитарной лейкемии, острой лимфоцитарной лейкемии, хронической миелогенной лейкемии,

хронической лимфоцитарной лейкемии, монобластической лейкемии и лейкемии ворсистых клеток.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения по любому из пунктов 1-22 и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0072] Варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно описаны в настоящем описании со ссылкой на сопровождающие чертежи, на которых:

Фигура 1 показывает сигмоидальные кривые доза-эффект для (А) клофарабина, (В) примера 1 и (С) примера 2. Клофарабин и пример 1 показали самую большую активность. Все анализы проводили, применяя KG1a клетки, и данные представлены как среднее (\pm SD) трех независимых экспериментов.

Фигура 2 показывает анализ способности направленно воздействовать на LSC клофарабина, примера 1 и примера 2. В условиях нормоксии, все соединения показали направленное воздействие на стволовые клетки при концентрациях выше 1×10^{-7} М. Все данные представляют собой среднее (\pm SD) трех независимых экспериментов.

Фигура 3 показывает сравнение доли KG1a клеток, экспрессирующих LSC фенотип в условиях нормоксии и гипоксии. (А) KG1a клетки показывают зависящее от времени увеличение клеток, экспрессирующих LSC фенотип в условиях гипоксии, которое (В) обращалось, когда клетки переносили в условия нормоксии. Все данные представляют собой среднее (\pm SD) четырех независимых экспериментов.

Фигура 4 показывает сравнение средних величин LD₅₀ для (А) клофарабина, (В) примера 1 и (С) примера 2 в условиях нормоксии и гипоксии. Клофарабин показал значительное снижение активности в условиях гипоксии. Напротив, соединения настоящего изобретения сохраняли их активность в условиях гипоксии. Все данные представляют собой среднее (\pm SD) трех независимых экспериментов.

Фигура 5 показывает сравнение повреждение ДНК, как измерено анализом на фосфорилирование γ H2A.X, стимулированного в очищенных LSC и клетках орбъемной опухоли после 2-часового воздействия (А) клофарабина, (В) примера 1 и (С) примера 2 в условиях гипоксии (5% O₂). Все данные представляют собой среднее (\pm SD) трех независимых экспериментов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0073] Термин «соляной раствор» предназначен для обозначения водного раствора хлорида натрия. Соляные растворы настоящего изобретения обычно будут стерильными и обычно будут в концентрации, подходящей для применения при парентеральном введении. Подходящие концентрации составляют до 2 вес/об или до 1 вес/об. Для оптимизации осмолярности в составах настоящего изобретения можно применять различные концентрации соляного раствора, например, 0,9% или 0,45%.

[0074] Составы настоящего изобретения можно применять в лечении тела человека. Их можно применять в лечении тела животного.

[0075] Соединения в составах настоящего изобретения можно получить, хранить

и/или вводить в виде фармацевтически приемлемой соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются, соли фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималиевая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, муциновая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, этилендиаминтетрауксусная, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, дубильная, аскорбиновая и валериановая кислоты. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка. Гемисоли кислот и оснований можно также получить, например, гемисульфатную, гемиоксалатную и гемикальциевую соли.

[0076] Для приведенных выше составов настоящего изобретения вводимая доза будет, конечно, изменяться в зависимости от применяемого соединения, точного способа введения, требуемого лечения и указанного заболевания. Ожидают, что уровни дозировки, частота введения и продолжительность лечения соединениями настоящего изобретения будут различаться в зависимости от состава и клинических показаний, возраста и сопутствующих заболеваний пациента. Размер дозы для терапевтических целей соединений настоящего изобретения будет естественно варьироваться в зависимости от характера и тяжести заболевания, возраста и пола животного или пациента и пути введения, в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

[0077] Фармацевтический состав обычно может быть в виде композиции, в которой активные соединения или их фармацевтически приемлемые соли находятся в сочетании с фармацевтически приемлемыми адьювантом, разбавителем или носителем. Одним из таких фармацевтически приемлемых адьювантов, разбавителей или носителей в составе настоящего изобретения является полярный апротонный растворитель. Обычные способы выбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны, например, в "Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

[0078] Составы могут быть пригодными для местного нанесения (например, на кожу или мочевой пузырь), для перорального введения или для парентерального введения (например, для внутривенного введения).

[0079] Любые растворители, применяемые в фармацевтических составах настоящего изобретения, должны быть фармацевтического качества, что означает, что они имеют профиль примесей, который делает их пригодными для введения (например, внутривенного введения) людям.

[0080] Для перорального введения составы настоящего изобретения могут содержать активное соединение, смешанные с адьювантом или носителем, например,

лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом; крахмалом, например, картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производным целлюлозы; связующим, например, желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим агентом, например, стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и подобными, и затем их прессуют до таблеток. Если требуются таблетки с покрытием, ядра, полученные, как описано выше, можно покрывать концентрированным раствором сахара, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк и диоксид титана. Альтернативно, таблетку можно покрывать подходящим полимером, растворенным в легколетучем органическом растворителе.

[0081] Для получения мягких желатиновых капсул активные соединения можно смешивать, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения, применяя любые упомянутые выше вспомогательные вещества для таблеток. Также жидкие или полутвердые составы активных соединений можно помещать в твердые желатиновые капсулы.

[0082] Жидкие препараты для перорального применения могут быть в форме сиропов или суспензий, например, растворов, содержащих соединение настоящего изобретения, остаток которого представляет собой сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необязательно данные жидкие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, подсластители (такие как сахарин), консерванты и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя или другие вспомогательные вещества, известные специалистам в данной области техники.

[0083] Составы могут быть для парентерального (например, внутривенного) введения. Для парентерального (например, внутривенного) введения активные соединения можно вводить в виде стерильного водного или масляного раствора. Предпочтительно, активные соединения вводят в виде стерильного водного раствора. Водный раствор может дополнительно содержать, по меньшей мере, одно поверхностно-активное вещество и/или органический растворитель. Примерные органические растворители включают диметилацетамид, этанол, этиленгликоль, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, диметилформамид и изопропанол. Примерные поверхностно-активные вещества включают полиэтоксилированные жирные кислоты и эфиры жирных кислот и их смеси. Подходящие поверхностно-активные вещества включают полиэтоксилированное касторовое масло (например, продаваемое под торговым названием Kolliphor[®] ELP); или полиэтоксилированную стеариновую кислоту (например, продаваемую под названиями Solutol[®] или Kolliphor[®] HS15); или моноолеат полиэтоксилированного (например, полиоксиэтилен (20)) сорбитана, (например, продаваемый под торговыми названиями Polysorbate 80 или Tween[®] 80).

[0084] Фармацевтическая композиция настоящего изобретения будет предпочтительно содержать 0,05-99% по весу (процентов по весу) соединения настоящего изобретения, более предпочтительно 0,05-80% по весу соединения настоящего

изобретения, еще более предпочтительно 0,10-70% по весу соединения настоящего изобретения, и даже более предпочтительно 0,10-50% по весу соединения настоящего изобретения, причем все проценты представлены по весу относительно всей композиции.

[0085] Циклодекстрины, как показано, находят широкое применение для доставки лекарственных средств (Rasheed et al, Sci. Pharm., **2008**, 76, 567-598). Циклодекстрины представляют собой семейство циклических олигосахаридов. Они действуют как «молекулярная клетка», которая инкапсулирует молекулы лекарственного средства и изменяет свойства данных молекул лекарственного средства, такие как растворимость. Циклодекстрины содержат (α -1,4)-соединенные α -D-глюкопиранозные звенья. Циклодекстрины могут содержать 6, 7 или 8 глюкопиранозных звеньев (обозначенных как α -, β - и γ -циклодекстрины, соответственно). Циклодекстрины, применяемые в фармацевтических составах, часто являются β -циклодекстринами. Боковые гидроксильные группы можно алкилировать C₁-C₆ замещенными или незамещенными алкильными группами. Примеры циклодекстринов являются α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β -CD), натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрин, частично метилированный β -циклодекстрин. Составы настоящего изобретения могут также содержать, по меньшей мере, один циклодекстрин.

[0086] Термин C_m-C_n относится к группе с m-n атомов углерода.

[0087] Термин “алкил” относится к линейной или разветвленной углеводородной группе. Алкильная группа является моновалентной. Например, C₁-C₆-алкил может относиться к метилу, этилу, *n*-пропилу, изопропилу, *n*-бутилу, *втор*-бутилу, *трет*-бутилу, *n*-пентилу и *n*-гексилу. Алкильные группы предпочтительно являются незамещенными.

[0088] Термин “алкилен” относится к линейной углеводородной цепи. Алкиленовая группа является двухвалентной. Например, C₁-алкилен может относиться к CH₂ группе. C₂-алкилен может относиться к -CH₂CH₂- группе. Алкиленовые группы являются предпочтительно незамещенными.

[0089] Термин “галогеналкил” относится к углеводородной цепи, замещенной, по меньшей мере, одним атомом галогена, независимо выбранным при каждом появлении из: фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может присутствовать в любом положении углеводородной цепи. Например, C₁-C₄-галогеналкил может относиться к хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлорэтилу, например, 1-хлорметилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например, 1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например, 1-фторметилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу. Галогеналкильная группа может представлять собой фторалкильную группу, т.е., углеводородную цепь, замещенную, по меньшей мере, одним атомом фтора.

[0090] Термин “алкенил” относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь. Двойная связь (связи) может присутствовать в виде E или Z изомера. Двойная связь может быть в

любом возможном положении углеводородной цепи. Например, “С₂-С₄-алкенил” может относиться к этенилу, аллилу и бутенилу. Алкенильные группы предпочтительно являются незамещенными.

[0091] Термин “алкинил” относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь. Тройная связь может быть по любому возможному положению углеводородной цепи. Например, “С₂-С₆-алкинил” может относиться к этинилу, пропилилу, бутилилу. Алкинильные группы являются предпочтительно незамещенными.

[0092] Термин “циклоалкил” относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Например, “3-6-членный циклоалкил” может относиться к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу. Циклоалкильные группы являются предпочтительно незамещенными.

[0093] Термин “гетероциклоалкил” может относиться к насыщенной или частично насыщенной моноциклической группе, содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N в кольцевой системе (другими словами 1 или 2 атома, образующие кольцевую систему, выбраны из O, S и N). Примеры гетероциклоалкильных групп включают: пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидропиран, дигидропиран, диоксан, азепин. Гетероциклоалкильные группы являются предпочтительно незамещенными или замещенными.

[0094] Настоящее изобретение также включает составы всех фармацевтически приемлемых изотопно-меченных форм соединения, в которых один или несколько атомов заменены атомами, имеющими тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа преобладающего изотопа, обычно встречающегося в природе.

[0095] Примеры изотопов, пригодных для включения в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, такие как ²H и ³H, углерода, такие как ¹¹C, ¹³C и ¹⁴C, хлора, такие как ³⁶Cl, фтора, такие как ¹⁸F, йода, такие как ¹²³I и ¹²⁵I, азота, такие как ¹³N и ¹⁵N, кислорода, такие как ¹⁵O, ¹⁷O и ¹⁸O, фосфора, такие как ³²P, и серы, такие как ³⁵S.

[0096] Некоторые изотопно-меченные соединения, например, соединения, которые содержат радиоактивный изотоп, являются пригодными в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ³H, и углерод-14, т.е. ¹⁴C, и ¹⁸F, являются особенно пригодными для данной цели ввиду простоты их включения и готовых средств обнаружения.

[0097] Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ²H, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах

[0098] Изотопно-меченные соединения можно обычно получить общепринятыми

способами, известными специалисту в данной области техники, или способами, аналогичными способам, описанным, применяя подходящие изотопно-меченный реагент вместо ранее применяемого немеченного реагента.

[0099] Способ лечения или формулирования для применения в лечении рака, включая лимфому или лейкемию, может включать, в добавление к составам настоящего изобретения, обычную хирургию или лучевую терапию или химиотерапию. Данная химиотерапия может включать введение одного или нескольких других активных агентов.

[00100] Если дополнительный активный агент вводят как часть способа лечения настоящего изобретения, данное комбинированное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов лечения. Данные комбинированные продукты применяют соединения настоящего изобретения в терапевтически эффективном диапазоне доз, описанном выше, и один или несколько других фармацевтически активных агентов в пределах их утвержденного диапазона доз.

[00101] Таким образом, фармацевтические составы настоящего изобретения могут содержать другой активный агент.

[00102] Один или более других активных ингредиентов могут представлять собой один или более из следующих категорий противоопухолевых агентов:

(i) антипролиферативные/антибластомные лекарственные средства и их комбинации, такие как алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, азотистый иприт, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, подобные 5-фторурацилу и тегафуру, релтитрексед, метотрексат, пеметрексед, цитозинарабинозид, и гидроксимочевина); антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол, таксотер и ингибиторы полокиназы); ингибиторы протеасом, например, карфилзомиб и бортезомиб; интерфероновая терапия; и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, митоксантрон и камптотецин);

(ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фульвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ацетат ципротерона), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бузерелин) прогестогены (например, ацетат мегестрола), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и экземестан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) антиинвазивные агенты, например, дазатиниб и бозутиниб (SKI-606) и

ингибиторы металлопротеиназы, ингибиторы функции рецептора активатора плазминогена урокиназы или антитела к гепараназе;

(iv) ингибиторы функции факторов роста: например, данные ингибиторы включают антитела к факторам роста и антитела к рецепторам факторов роста, например анти-erbB2 антитело трастузумаб [Herceptin™], анти-EGFR антитело панитимумаб, анти-erbB1 антитело цетуксимаб, ингибиторы тирозинкиназ, например, ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как gefитиниб, эрлотиниб и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы erbB2 тирозинкиназы, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы семейства факторов роста инсулина; модуляторы белковых регуляторов клеточного апоптоза (например, ингибиторы Bcl-2); ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы передачи сигналов Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например, сорафениб, типифарниб и лонафарниб), ингибиторы клеточной передачи сигналов через MEK и/или АКТ-киназы, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы киназы PI3, ингибиторы киназы Plt3, ингибиторы киназы CSF-1R, рецептор IGF, ингибиторы киназы; ингибиторы авроракиназы и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(v) антиангиогенные агенты, такие как агенты, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов [например, антитело к фактору роста эндотелиальных клеток сосудов, бевацизумаб (Avastin™); талидомид; леналидомид; и, например, ингибитор тирозинкиназы VEGF рецептора, такой как вандетаниб, ваталаниб, сунитиниб, акситиниб и пазопаниб;

(vi) подходы генной терапии, включая, например, подходы к замещению аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2;

(vii) подходы иммунотерапии, включая, например, адаптивный перенос клеток, такой как CAR T-клеточная терапия; терапия антителами, такая как алемтузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®) и офатумумаб; интерфероны, такие как интерферон α ; интерлейкины, такие как IL-2 (альдеслейкин); ингибиторы интерлейкина, например ингибиторы IRAK4; противораковые вакцины, включая профилактические и лечебные вакцины, такие как вакцины против ВПЧ, например, гардазил, церварикс, онкофаг и сипулейцел-Т (Provenge); и модуляторы toll-подобных рецепторов, например агонисты TLR-7 или TLR-9;

(viii) цитотоксические агенты, например, флударабин (флудара), кладрибин, пентостатин (Nipent™);

(ix) стероиды, такие как кортикостероиды, включая глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды, например, аклометазон, аклометазон дипропионат, альдостерон, амцинониды, беклометазон, беклометазон дипропионат, бетаметазон, бетаметазон дипропионат, бетаметазонфосфат натрия, бетаметазон валерат, будезонид,

клобетазон, клобетазон бутират, клобетазол пропионат, клопреднол, кортизон, кортизон ацетат, кортивазол, дезоксикортон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазонфосфат натрия, дексаметазон изоникотинат, дифторкортолон, флуклоролон, флуметазон, флунизолит, флуоцинолон, флуоцинолон ацетонид, флуоцинонит, флуококтин бутит, фторкортизон, фторкортолон, флуококтон капроит, флуококтон пивалат, фторметолон, флупреднитен, флупреднитен ацетат, флурандренон, флутиказон, флутиказон пропионат, халцинонит, гидрокортон, гидрокортон ацетат, гидрокортон бутират, гидрокортон ацепонат, гидрокортон бутепрат, гидрокортон валерат, икометазон, икометазон энбутат, мепреднитон, метилпреднитон, мометазон параметазон, мометазонфуоат моногидрат, предникарбат, преднитон, преднитон, тиксококтон, тиксококтон пивалат, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолоновый спирт и их соответствующих фармацевтический приемлемые производные. Можно применять комбинацию стероидов, например, комбинацию двух или более стероидов, приведенных в данном параграфе;

(х) таргетные терапии, например PI3Kd ингибиторы, например, иделализид и перифозин; или соединения, являющиеся ингибиторами контрольных точек, включая молекулы анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA4, такие как ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб.

[00103] Один или более других активных ингредиентов могут также представлять собой антибиотик.

[00104] Во всем описании и формуле изобретения данного описания слово «содержат» и его вариации обозначает «включая, но не ограничиваясь», и оно не предназначено (и не исключает) другие группы, добавки, компоненты, целые числа или стадии. Во всем описании и формуле изобретения данного описания единственное число охватывает множественное число, если контекст не требует иного. В частности, когда применяют неопределенный артикль, описание следует понимать как рассматривающее множественность, а также единственность, если контекст не требует иного.

[00105] Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером настоящего изобретения должны быть поняты как применимые к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному в данном документе, если они не несовместимы с ним. Все признаки, описанные в настоящем изобретении (включая любую прилагаемую формулу изобретения, реферат и чертежи) и/или все из стадий любого таким образом описанного способа, можно объединять в любой комбинации, кроме комбинаций, где, по меньшей мере, некоторые из данных признаков/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничивается деталями любых вышеизложенных вариантов осуществления. Настоящее изобретение распространяется на любой новый, или любую новую комбинацию, признаков, описанных в настоящем изобретении (включая любую сопроводительную формулу изобретения, реферат и чертежи), или на любой новый, или

любую новую комбинацию, стадий любого таким образом описанного способа.

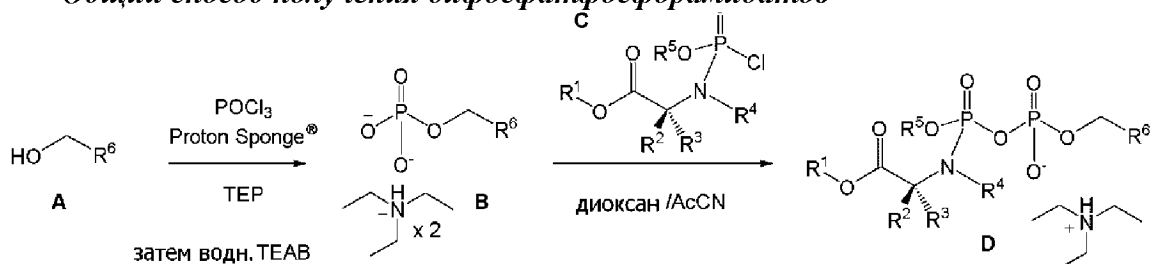
[00106] Внимание читателя направлено на все статьи и документы, которые поданы одновременно или предшествуют данной спецификации в связи с настоящей заявкой, и которые открыты для публичного ознакомления с данной спецификацией, и содержание всех данных статей и документов включено в настоящее изобретение с помощью ссылки.

ПРИМЕРЫ

Во всем описании, данные сокращения имеют следующие значения.

AcCN	ацетонитрил	MS	Масс-спектрометрия
aq	Водный	NMR	Ядерный магнитный резонанс
DCM	дихлорметан	Np	1-нафтил
DMSO	диметилсульфоксид	rt	Комнатная температура
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация	TEA	триэтиламин
eq.	эквиваленты	TEAB	Буфер на основе бикарбоната триэтиламмония
HPLC	Жидкостная хроматография высокого давления	TEP	триэтилфосфат
h	Часов	t _R	Время удерживания
IC ₅₀	Полумаксимальная ингибирующая концентрация		

Общий способ получения дифосфатфосфорамидатов



Сухой нуклеозид **A** (~1,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 5 мл триэтилфосфата (TEP) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 4°C и добавляли сухой 1,8-бис(диметиламино)нафталин (Proton Sponge®), 1,5

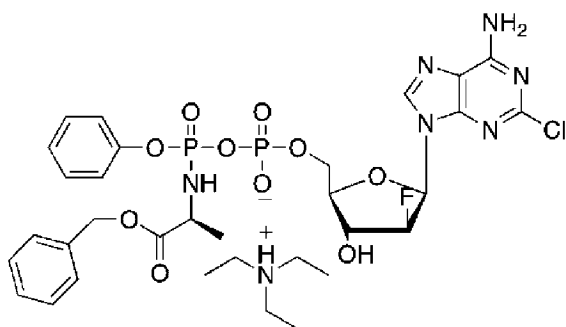
экв.), с последующим добавлением по каплям POCl_3 (1,3 экв.). Полученную в результате суспензию перемешивали при 4°C в течение 2-3 часов. После данного времени, к реакционной смеси добавляли холодный 0,5 М водн. триэтиламмонийбикарбонатный буфер (TEAB) (pH 7,5), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 минут, и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. ТЕР экстрагировали *трет*-бутилметиловым эфиром (4×50 мл), и водный раствор упаривали и сушили при высоком вакууме в течение ночи, получая соответствующую триэтиламмониевую соль нуклеозид 5'-монофосфата **В** в виде стеклообразного бесцветного масла или белого порошка, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. Образование нуклеозид 5'-монофосфата подтверждали масс-спектрометрией в режиме детекции отрицательных ионов.

[00107] 0,5 М раствор TEAB получали барботированием CO_2 через 0,5 М раствор триэтиламина (TEA) в воде при $0-4^\circ\text{C}$ в течение 30-45 мин (pH приблизительно 7,4-7,6, если не указано иначе)

[00108] Получение триэтиламмониевой соли нуклеозид 5'-монофосфата на первой стадии осуществляли, следуя модифицированной ссылке: El-Tayeb A. et al. J. Med. Chem. **2006**, 49(24), 7076-7087.

[00109] Смесь триэтиламмониевой соли нуклеозид 5'-монофосфата **В** (1 ммоль) в 1:1 смеси 1,4-диоксан/ацетонитрил (20 мл) перемешивали при комнатной температуре (rt) в атмосфере аргона и добавляли по каплям подходящий фосфорхлоридат **С** (1,0 экв.), растворенный в безводном ацетонитриле. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в DCM и наносили на силикагель, дезактивированный TEA (3%), в смеси DCM/MeOH (92%/5%). Очистка неочищенного материала (полученного для сухой загрузки) автоматической Biotage Isolera One на SNAP Ultra 50 г картридже, предварительно обработанном 3CV TEA (3%) в смеси DCM/MeOH (92%/5%) с градиентом MeOH в DCM (2%-20%, поток 50 мл/мин) давала требуемые соединения, которые дополнительно очищали на Biotage Isolera One (C18 SNAP Ultra 30 г картридж с градиентом 0,1 М TEAB в AcCN (ацетонитрил) от 100 до 0% в качестве элюента в течение 60 мин, поток 15 мл/мин.) или ВЭЖХ на полупрепаративной колонке (Varian Pursuit XRs 5C18, 150×21,22 мм), применяя градиент 0,1 М TEAB в AcCN 90/10-0/100 в течение 30 мин.

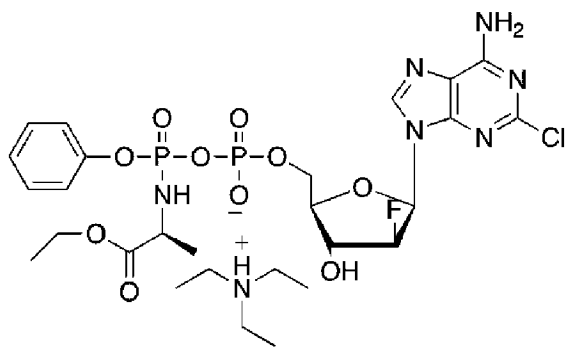
[00110] **Пример 1: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[фенил(бензоксип-1-аланинил)]дифосфата.**



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,58 г, 0,98 ммоль), фенил(бензоксид-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,35 г, 0,98 ммоль) в виде белой пены (0,04 г, 6%).

³¹P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_P-7,73 (д, J=21,0 Гц), -7,93 (д, J=21,2 Гц), -11,96 (д, J=18,4 Гц), -12,06 (д, J=20,8 Гц). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ_H 8,29, 8,28 (2×0,5H, H-8), 7,33-7,24 (9H, м, H-Ar), 7,18-7,14 (1H, м, H-Ar), 6,44, 6,41 (2×0,5H, 2 х д, J=3,5 Гц, H-1'), 5,20-5,19 (0,5H, м, H-2'), 5,11 (2H, условный с, OCH₂Ph), 5,10-5,08 (0,5H, м, H-2'), 4,58-4,54 (1H, м, H-3'), 4,26-4,24 (2H, м, 2 х H-5'), 4,16-4,13 (2H, м, H-4', NHCHCH₃), 3,08 (6H, кв, J=7,0 Гц, 3 х CH₂CH₃), 1,39, 1,35 (3H, 2 х д, J=7,0 Гц, NHCHCH₃), 1,26 (9H, т, J=7,0 Гц, 3 х CH₂CH₃). MS (ES) отрицательный режим m/z: 699 ([M-H]⁻), Точная масса: C₂₅H₂₈ClFN₆O₁₀P₂ требуемая 700,93 найдено 699,20 ([M-H]⁻). **Обращено-фазовая ВЭЖХ**, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, λ=254 нм, t_R=14,05 мин.

[00111] *Пример 2: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[фенил(этокси-L-аланинил)]дифосфата.*

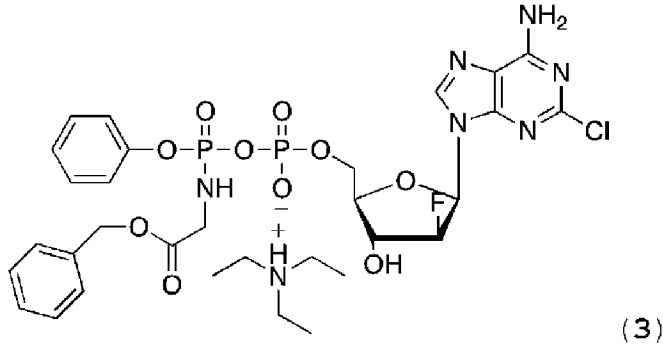


Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,58 г, 0,98 ммоль), фенил (этокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,28 г, 0,98 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,07 г, 10%).

³¹P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_P-7,72 (д, J=20,2 Гц), -7,89 (д, J=20,2 Гц), -11,94 (д, J=18,2 Гц), -12,10 (д, J=18,2 Гц). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ_H 8,29 (1H, с, H-8), 7,34-7,27 (4H, м, H-Ar), 7,17-7,15 (1H, м, H-Ar), 6,45, 6,42 (2×0,5H, 2 х условный т, J=1,5 Гц, H-1'), 5,24, 5,10 (2×0,5H, 2 х условный т, J=1,5 Гц, H-2'), 4,59, 4,55 (2×0,5H, 2 х условный т,

$J=2,0$ Гц, H-3'), 4,26-4,24 (2H, м, OCH_2CH_3), 4,17-4,07 (4H, м, H-5', NHCHCH_3 , H-4'), 3,05 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, 3 x CH_2CH_3), 1,39, 1,34 ($2 \times 1,5\text{H}$, 2 x д, $J=7,0$ NHCHCH_3), 1,26-1,20 (12H, м, OCH_2CH_3 , 3 x CH_2CH_3). **MS** (ES) отрицательный режим m/z : 637 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), Точная масса: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая 638,86 найдено 637,12 ($[\text{M}-\text{H}]^-$). **Обращено-фазовая ВЭЖХ**, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$ 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, два пика для двух диастереоизомеров с $t_{\text{R}}=14,20$ мин.

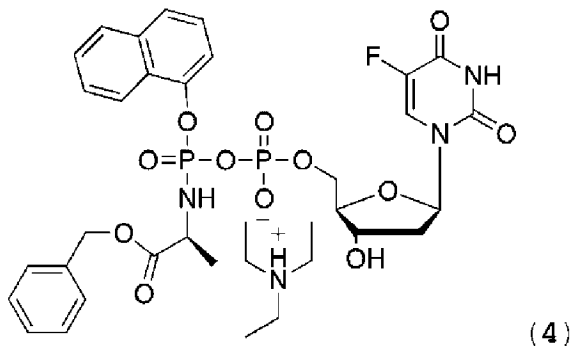
[00112] **Пример 3: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[фенил(бензокси-L-глицинил)]дифосфата.**



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,58 г, 0,98 ммоль), фенил (бензокси-L-глицинил)фосфорхлоридата (0,335 г, 0,98 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,10 г, 13%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, MeOD): $\delta_{\text{P}}=6,70$ (д, $J=20,2$ Гц), $-11,86$ (д, $J=22,2$ Гц). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ_{H} 8,30, 8,29 ($2 \times 0,5\text{H}$, 2 x д, $J=2,0$ Гц, H-8), 7,36-7,28 (9H, м, H-Ar), 7,18-7,14 (1H, м, H-Ar), 6,44, 6,41 ($2 \times 0,5\text{H}$, 2 x д, $J=4,5$ Гц, H-1'), 5,20-5,18 (0,5H, м, H-2'), 5,16 (2H, условный с, OCH_2Ph), 5,09-5,07 (0,5H, м, H-2'), 4,61-4,55 (1H, м, H-3'), 4,29-4,25 (2H, м, 2 x H-5'), 4,17-4,13 (1H, м, H-4'), 3,96-3,84 (2H, м, NHCH_2), 2,89 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, 3 x CH_2CH_3), 1,19 (9H, т, $J=7,0$ Гц, 3 x CH_2CH_3). **MS** (ES) отрицательный режим m/z : 685 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), Точная масса: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая 686 найдено 685,119 ($[\text{M}-\text{H}]^-$). **Обращено-фазовая ВЭЖХ**, элюируя 0,1 М ТЕАВ/AcCN 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{R}}=13,6$ мин.

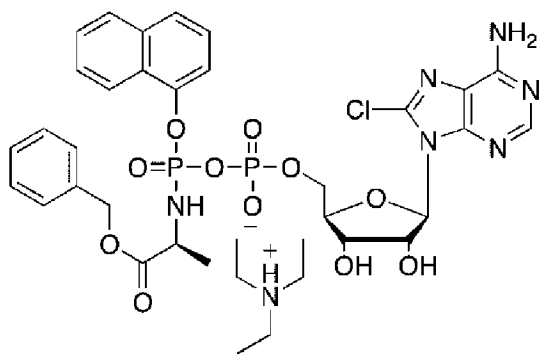
[00113] **Пример 4: триэтиламмониевая соль 5-Фтор-2'-дезоксидезоксиуридин-5'-О-[1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]дифосфата.**



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 5-фтор-2'-деоксиуридин-5'-монофосфата (1,07 г, 2,03 ммоль), 1-нафтил(бензокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,82 г, 2,03 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,16 г, 10%).

³¹P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_P-7,43 (д, J=22,2 Гц), -7,79 (д, J=22,2 Гц), -11,89 (д, J=20,2 Гц), -12,02 (д, J=20,2 Гц). ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz) δ_H 8,39-8,35 (1H, м, H-Ar), 7,99 (1H, условный т, J=6,0 Гц, H-Ar), 7,87-7,86 (1H, м, H-Ar), 7,69 (1H, т, J=7,0 Гц, H-Ar), 7,58 (1H, условный д, J=7,0 Гц, H-Ar), 7,53-7,51 (2H, м, H-Ar, H-6), 7,43-7,36 (1H, м, H-Ar), 7,29-7,26 (5H, м, H-Ar), 6,26 (1H, apparent q, J=6,5 Гц, H-1'), 5,02-4,94 (2H, 2 x условный д, J=13,5, J=12,5 Гц, OCH₂Ph), 4,46-4,43 (1H, м, H-3'), 4,24-4,16 (3H, м, 3H, 2 x H-5', NHCHCH₃), 4,03 (1H, условный с, H-4'), 3,09 (6H, кв, J=7,0 Гц, 3 x CH₂CH₃), 2,22-2,19 (1H, м, H-2'), 2,16-2,4 (1H, м, H-2'), 1,37 (1,5H, д, J=7,0 Гц, NHCHCH₃), 1,29 (1,5H, д, J=7,0 Гц, NHCHCH₃), 1,26 (9H, т, J=7,0 Гц, 3 x CH₂CH₃). MS (ES) отрицательный режим m/z: 692 ([M-H]⁻), Точная масса: C₂₉H₃₀FN₃O₁₂P₂ требуемая 693 найдено 692,128 ([M-H]⁻). **Обращено-фазовая ВЭЖХ**, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, λ=254 нм, t_R=14,24 мин., 14,34 мин.

[00114] **Пример 5: триэтиламмониевая соль 8-хлораденозин-5'-O-[1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]дифосфата.**



(5)

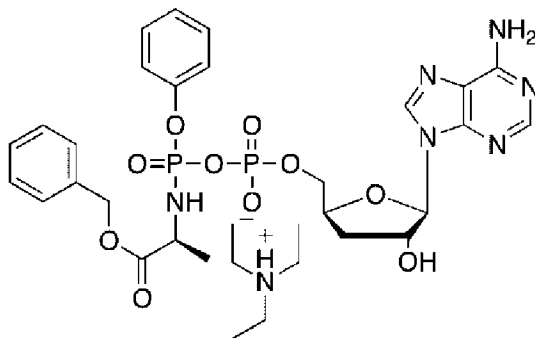
Получали согласно общему способу из ТЕА соли 8-хлораденозин-5'-монофосфата (0,46 г, 0,795 ммоль), 1-нафтил(бензокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,32 г, 0,795 ммоль) после двух очисток на Biotage Isolera One (C18 30г картридже) и ВЭЖХ (полупрепаративная C18 колонка) в виде белого твердого остатка (0,02 г, 4%).

³¹P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_P-7,58 (д, J=22,2 Гц), -8,0 (д, J=20,2 Гц), -11,85 (д, J=22,2 Гц), -12,05 (д, J=20,2 Гц). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ_H 8,36-8,33 (1H, м, H-Ar), 8,14, 8,10 (2x0,5H, 2 x s, H-2), 7,86-7,84 (1H, м, H-Ar), 7,66 (1H, д, J=8,0 Гц, H-Ar), 7,56-7,45 (3H, м, H-Ar), 7,38-7,33 (1H, м, H-Ar), 7,29-7,24 (5H, м, H-Ar), 6,02 (1H, т, J=6,0 Гц, H-1'), 5,35-5,32 (1H, м, H-2'), 5,00, 4,98, 4,97, 4,94 (2H, АВ, J_{AB}=12,3 Гц, OCH₂Ph), 4,54-4,50 (1H, м, H-3'), 4,40-4,33 (1H, м, H-5'), 4,26-4,13 (3H, м, H-5', H-4', NHCHCH₃), 3,06 (6H, кв, J=7,0 Гц, 3 x CH₂CH₃), 1,36 (1,5H, д, J=7,0 Гц, NHCHCH₃), 1,26 (1,5H, д, J=7,0 Гц, NHCHCH₃), 1,25 (9H, т, J=7,0 Гц, 3 x CH₂CH₃). MS (ES) отрицательный режим m/z: 747 ([M-H]⁻), Точная масса: C₃₀H₃₁ClN₆O₁₁P₂ требуемая 749 найдено 747,1102 ([M-H]⁻). **Обращено-фазовая ВЭЖХ**, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 в течение 30 мин,

F=1 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{R}=14,32, 14,48$ мин.

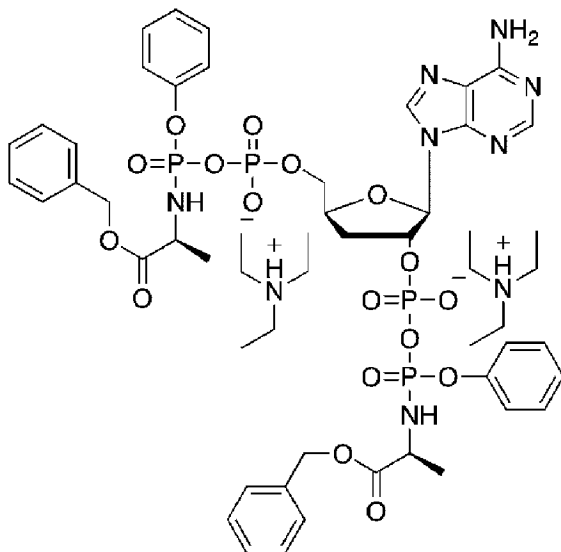
[00115] **Примеры 6 и 7:** триэтиламмониевая соль 3'-дезоксааденозин-5'-О-[фенил(бензокси-L-аланинил)]дифосфата (6) и триэтиламмониевая соль 3'-дезоксааденозин-5',2'-бис-О-[фенил(бензокси-L-аланинил)]-дифосфата (7).

Получали согласно общему способу из ТЕА соли 3'-дезоксааденозин-5'-монофосфата (0,63 г, 1,186 ммоль), фенил(бензокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,42 г, 1,186 ммоль). Выделяли два продукта: триэтиламмониевую соль 3'-дезоксааденозин-5',2'-О-[фенил(бензокси-L-аланинил)]дифосфата (0,05 г, 5%) и 3'-дезоксааденозин-5'-О-[фенил(бензокси-L-аланинил)] дифосфат в виде бесцветной пленки (0,01 г, 1,3%).



(6)

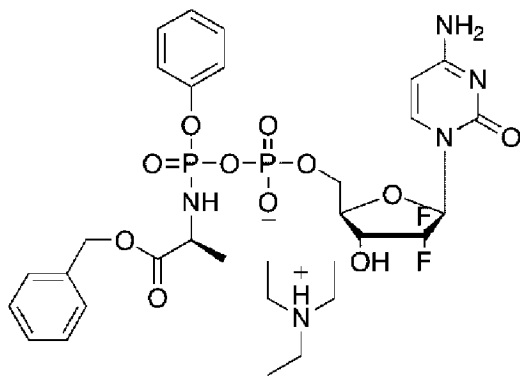
^{31}P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_{P} -7,76 (д, $J=21,0$ Гц), -8,03 (д, $J=21,8$ Гц), -11,70 (д, $J=20,4$ Гц), -11,81 (д, $J=16,76$ Гц). **^1H ЯМР** (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,45 (1H, с, Н-8), 8,21 (1H, с, Н-2), 7,34-7,23 (9H, м, Н-Ar), 7,14-7,11 (1H, м, Н-Ar), 6,02 (1H, условный с, Н-1'), 5,10 (2H, АВ система условный т, $J_{\text{AB}}=16,5$ Гц, OCH_2Ph), 4,66-4,60 (2H, м, Н-2', Н-4'), 4,29-4,27 (1H, м, Н-5'), 4,19-4,13 (2H, м, Н-5', NHCH_2CH_3), 3,06 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, 3 x CH_2CH_3), 2,42-2,33 (1H, м, Н-3'), 2,11-2,06 (1H, м, Н-3'), 1,40 (1,5H, д, $J=7,0$ Гц, NHCH_2CH_3), 1,35 (1,5H, д, $J=7,0$ Гц, NHCH_2CH_3), 1,25 (9H, т, $J=7,0$ Гц, 3 x CH_2CH_3). **MS** (ES) отрицательный режим m/z : 647 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), Точная масса: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая 648 найдено 647,154 ($[\text{M}-\text{H}]^-$). **Обращено-фазовая ВЭЖХ**, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 in 20 мин, F=1 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{R}=8,20$ мин.



(7)

^{31}P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_{P} -7,78 (д, $J=20,4$ Гц), -7,84 (д, $J=22,08$ Гц), -8,01 (д, $J=21,0$ Гц), -12,08 (д, $J=21,6$ Гц), -12,18 (д, $J=22,0$ Гц), -13,50 (д, $J=20,6$ Гц), -13,56 (д, $J=20,2$ Гц). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,20 (0,5H, с, Н-8), 8,19 (0,5H, с, Н-8), 8,04 (1H, с, Н-2), 7,21-7,19 (12H, м, Н-Ar), 7,14-6,97 (8H, м, Н-Ar), 6,16 (0,5H, с, Н-1'), 6,15 (0,5H, с, Н-1'), 5,27 (0,5H, условный т, $J=7,0$ Гц, Н-2'), 5,15 (0,5H, условный т, $J=5,0$ Гц, Н-2'), 5,0-4,94 (4H, м, 2 x OCH_2Ph), 4,48-4,60 (1H, м, Н-4'), 4,13-4,08 (1H, м, Н-5'), 4,05-3,95 (3H, м, Н-5', 2 x NHCHCH_3), 3,06 (12H, кв, $J=7,0$ Гц, 3 x CH_2CH_3), 2,50-2,42 (1H, м, Н-3'), 2,27-2,20 (1H, м, Н-3'), 1,26-1,17 (6H, м, 2 x NHCHCH_3), 1,25 (18H, т, $J=7,0$ Гц, 3 x CH_2CH_3). MS (ES) отрицательный режим m/z : 1044 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), Точная масса: $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_{17}\text{P}_4$ требуемая 1045 найдено 1044,232 ($[\text{M}-\text{H}]^-$). **Обращено-фазовая ВЭЖХ**, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{R}}=9,75$ мин, 10,37 мин.

[00116] **Пример 8: триэтиламмониевая соль 2'-дезоксид-2',2'-дифтор-Д-цитидин-5'-О-[фенил(бензоксид-Л-аланинил)]дифосфата.**

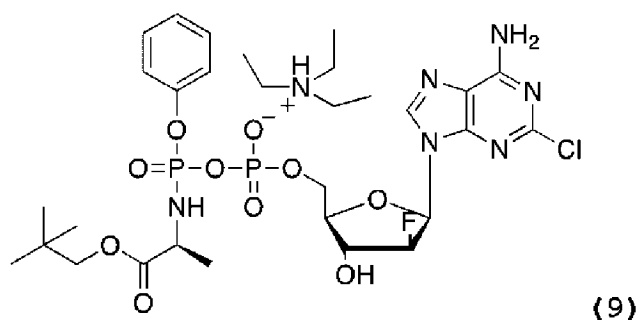


(8)

Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2'-дезоксид-2',2'-дифтор-Д-цитидин 5'-монофосфата (0,62 г, 1,13 ммоль), фенил(бензоксид-Л-аланинил)фосфорхлоридата (0,40 г, 1,13 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,05 г, 6%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_{P} -7,65 (д, $J=21,0$ Гц), -7,87 (д, $J=21,0$ Гц), -12,12 (д, $J=16,9$ Гц), -12,21 (д, $J=21,4$ Гц). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ_{H} 7,83 (1H, д, $J=7,5$ Гц, Н-6), 7,35-7,25 (9H, м, Н-Ar), 7,16 (1H, условный т, $J=7,0$ Гц, Н-Ar), 6,27-6,24 (1H, м, Н-1'), 5,96, 5,95 (1H, 2 x д, $J=5,0$ Гц, Н-5), 5,13 (2H, АВ система, условный с, OCH_2Ph), 4,37-4,25 (3H, м, 2 x Н-5', Н-3'), 4,18-4,12 (1H, м, Н-4'), 4,00-3,97 (1H, м, NHCHCH_3), 3,20 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, 3 x CH_2CH_3), 1,40, 1,35 (3H, 2 x д, $J=7,5$ Гц, NHCHCH_3), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, 3 x CH_2CH_3). MS (ES) отрицательный режим m/z : 659 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), Точная масса: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{11}\text{P}_4$ требовалась 660 найдено 659 ($[\text{M}-\text{H}]^-$). **Обращено-фазовая ВЭЖХ**, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{R}}=12,55$ мин, 12,85 мин.

Пример 9: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-дезоксид-2'-фтор-β-Д-арабинофуранозил)аденин-8'-О-[фенил(неопентокси-Л-аланинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соль 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,77 г, 1,32 ммоль), фенол (неопентокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,43 г, 1,32 ммоль) и ТЕА (0,53 мл, 3,81 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,065 г, 6%).

³¹P ЯМР (202 МГц, CD₃OD): δ_P -7,67 (д, J=21,0 Гц), -7,93 (д, J=21,0 Гц), -11,93 (д, J=21,21 Гц), -12,04 (д, J=21,21 Гц).

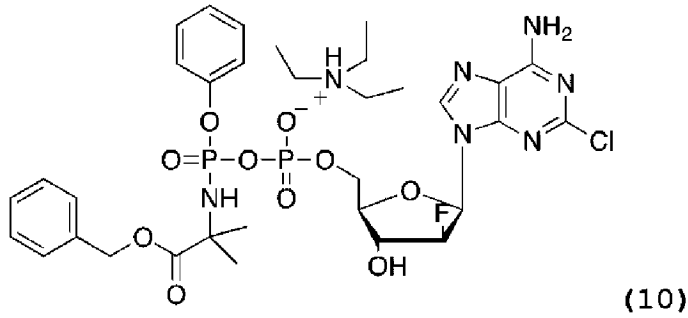
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ_H 8,18 (0,5H, с, Н-8), 8,17 (0,5H, с, Н-8), 7,22-7,15 (4H, м, Н-Ar), 7,12-7,09 (1H, м, Н-Ar), 6,33 (0,5H, т, J=1,5 Гц, Н-1'), 6,30 (0,5H, т, J=1,5 Гц, Н-1'), 5,08 (0,5H, условный т, J=1,5 Гц, Н-2'), 4,96 (0,5H, условный т, J=1,5 Гц, Н-2'), 4,46 (0,5H, условный т, J=2,0 Гц, Н-3'), 4,43 (0,5H, условный т, J=2,0 Гц, Н-3'), 4,15-4,11 (2H, м, Н-5'), 4,05-3,99 (2H, м, NHCHCH₃, Н-4'), 3,72, 3,69, 3,63, 3,61 (2H, АВ система, J=10,50 Гц, OCH₂C(CH₃)₃), 3,05 (6H, кв, J=7,0 Гц, N(CH₂CH₃)₃), 1,31, 1,25 (2×1,5H, 2 х д, J=7,0 NHCHCH₃), 1,31 (9H, т, J=7,5 Гц, N(CH₂CH₃)₃), 0,80 (9H, с, OCH₂C(CH₃)₃).

¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD): δ_C 175,10 (д, ³J_{C-P}=6,4 Гц, C=O, эфир), 173,56 (д, ³J_{C-P}=6,4 Гц, C=O, эфир), 156,72 (C-6), 154,16 (C-2), 153,42 (д, ²J_{C-P}=3,8 Гц, C-Ar), 150,90 (д, ²J_{C-P}=5,8 Гц, C-Ar), 150,26 (C-4), 142,68 (C-8), 129,26, 128,73, 124,65, 124,60, 122,40 (CH-Ar), 120,38, 120,15 (2 х д, ³J_{C-P}=4,6 Гц, CH-Ar), 117,15 (C-5), 94,99 (д, ¹J_{C-F}=191,4 Гц, C-2'), 82,92 (д, ³J_{C-F}=8,25 Гц, C-4'), 82,78 (д, ²J_{C-F}=8,5 Гц, C-1'), 73,96, 73,66 (OCH₂C(CH₃)₃), 73,61 (д, ²J_{C-F}=24,5 Гц, C-3'), 65,05 (C-5'), 50,59, 50,29 (NHCHCH₃), 46,26 (N(CH₂CH₃)₃), 30,91 (OCH₂C(CH₃)₃), 25,36 (OCH₂C(CH₃)₃), 19,75, 19,63 (2 × д, ³J_{C-P}=5,4 Гц, NHCHCH₃), 7,84 (N(CH₂CH₃)₃).

C₂₄H₃₂ClFN₆O₁₀P₂ требуемая масса m/z 680,94; найденная MS (ES⁻) m/z: 679,19 ([M-H]).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, λ=254 нм, один пик для двух диастереоизомеров с t_R=15,83 мин.

Пример 10: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[фенил(бензоксидиметилглицинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,96 г, 1,64 ммоль), фенил (бензоксидиметилглицинил)фосфорхлоридата (0,60 г, 1,64 ммоль) и ТЕА (0,66 мл, 4,75 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,085 г, 6%).

³¹P ЯМР (202 МГц, CD₃OD): δ_P -9,79 (д, J=22,6 Гц), -9,82 (д, J=22,6 Гц), -12,17 (д, J=21,20 Гц), -12,20 (д, J=21,0 Гц).

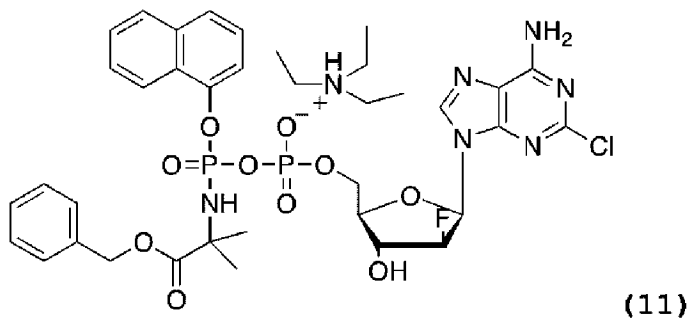
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ_H 8,29 (0,5H, с, Н-8), 8,27 (0,5H, с, Н-8), 7,36-7,26 (9H, м, Н-Ar), 7,16-7,13 (1H, м, Н-Ar), 6,43 (0,5H, д, J=1,5 Гц, Н-1'), 6,39 (0,5H, д, J=1,5 Гц, Н-1'), 5,20-5,17 (0,5H, м, Н-2'), 5,15-5,13 (2H, м, OCH₂Ph), 5,11-5,07 (0,5H, м, Н-2'), 4,60-4,52 (1H, м, Н-3'), 4,26-4,23 (2H, м, Н-5'), 4,15-4,11 (1H, м, Н-4'), 3,05 (6H, кв, J=7,0 Гц, N(CH₂CH₃)₃), 1,54 (6H, с, NHC(CH₃)₂), 1,31 (9H, т, J=7,5 Гц, N(CH₂CH₃)₃).

¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD): δ_C 174,96 (д, ³J_{C-P}=6,6 Гц, C=O, эфир), 156,69 (C-6), 154,13 (C-2), 151,06 (д, ²J_{C-P}=7,3 Гц, C-Ar), 150,22 (C-4), 140,21 (C-8), 136,04 (C-Ar), 129,15, 128,12, 127,76, 127,68, 124,48, 120,47, 120,43 (CH-Ar), 117,12 (C-5), 95,49 (д, ¹J_{C-F}=192,5 Гц, C-2'), 82,84 (д, ³J_{C-F}=3,6 Гц, C-4'), 82,68 (д, ²J_{C-F}=11,5 Гц, C-1'), 73,59 (д, ²J_{C-F}=11,5 Гц, C-3'), 73,41 (д, ²J_{C-F}=10,5 Гц, C-3'), 66,74 (OCH₂Ph), 64,90 (C-5'), 48,47 (NHC(CH₃)₂), 46,35 (N(CH₂CH₃)₃), 26,14, 26,12 (NHC(CH₃)₂), 9,85 (N(CH₂CH₃)₃).

C₂₇H₃₀ClFN₆O₁₀P₂ требуемая масса m/z 714,96; найденная MS (ES⁻) m/z: 713,13 ([M-H]⁻).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, λ=254 нм, один пик для двух диастереоизомеров с t_R=14,51 мин.

Пример 11: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-нафтил(бензоксидиметилглицинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-

арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,96 г, 1,64 ммоль), 1-нафтил(бензоксидиметилглицинил)фосфорхлоридата (0,68 г, 1,64 ммоль) и ТЕА (0,66 мл, 4,75 ммоль) в виде белого твердого остатка, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (0,14 г, 10%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -9,79 (д, $J=22,6$ Гц), -9,82 (д, $J=22,6$ Гц), -12,17 (д, $J=21,20$ Гц), -12,20 (д, $J=21,0$ Гц).

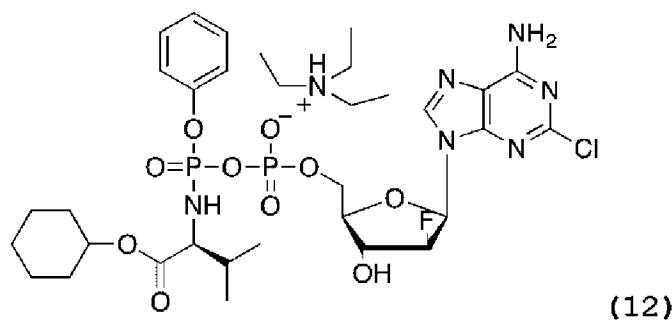
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,38-8,34 (2H, м, H-Ar), 8,24 (0,5H, д, $^5J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 8,22 (0,5H, д, $^5J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 7,85-7,83 (2H, м, H-Ar), 7,65-7,60 (3H, м, H-Ar), 7,48-7,44 (3H, м, H-Ar), 7,38-7,29 (2H, м, H-Ar), 6,39 (0,5H, т, $J=1,5$ Гц, H-1'), 6,36 (0,5H, т, $J=1,5$ Гц, H-1'), 5,17-5,15 (0,5H, м, H-2'), 5,14-5,07 (2H, м, OCH_2Ph), 5,05-5,02 (0,5H, м, H-2'), 4,57-4,50 (1H, м, H-3'), 4,27-4,24 (2H, м, H-5'), 4,15-4,10 (1H, м, H-4'), 3,05 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,90 (6H, с, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD): δ_{C} 176,53, 174,95 (2 × д, $^3J_{\text{C-P}}=6,7$ Гц, C=O, эфир), 156,64 (C-6), 154,08 (C-2), 150,16, 149,36 (2 × д, $^3J_{\text{C-P}}=7,0$ Гц, C-Ar), 146,91, 146,85 (C-4), 142,89 (C-8), 136,23, 135,99, 134,79 (C-Ar), 128,07, 127,70, 127,65, 127,61, 127,16, 126,99, 126,18, 125,83, 125,59, 125,43, 125,06, 124,76, 124,20, 122,57, 122,25, 122,20, 121,44 (CH-Ar), 117,07 (C-5), 115,9 (д, $^4J_{\text{C-P}}=3,2$ Гц, CH-Ar), 113,15 (д, $^4J_{\text{C-P}}=3,2$ Гц, CH-Ar), 94,98, 94,95 (2 × д, $^1J_{\text{C-F}}=191,5$ Гц, C-2'), 82,80 (д, $^3J_{\text{C-F}}=3,8$ Hz C-4'), 82,68 (д, $^2J_{\text{C-F}}=24,5$ Hz C-1'), 73,57, 73,45 (2 × д, $^2J_{\text{C-F}}=24,5$ Гц, C-3'), 66,69, 66,37 (OCH_2Ph), 64,94 (C-5'), 56,95, 55,87 ($\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$), 46,28 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 26,10 (д, $^3J_{\text{C-P}}=4,1$ Гц, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$), 7,86 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 764,13; найденная MS (ES^-) m/z : 763,15 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{\text{R}}=14,85$ мин.

Пример 12: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[фенил(циклогексокси-L-валинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,96 г, 1,64 ммоль), фенил(циклогексокси-L-валинил)фосфорхлоридата (0,61 г, 1,64 ммоль) и ТЕА (0,66 мл, 4,75 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,19 г, 14%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -6,74 (д, $J=21,2$ Гц), -6,78 (д, $J=21,0$ Гц), -12,0 (д, $J=21,4$ Гц).

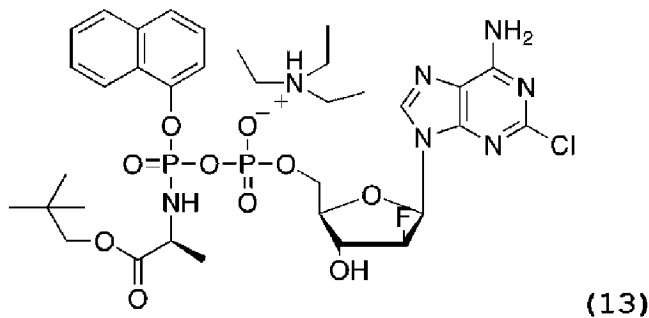
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,18 (0,5H, д, $^5J_{\text{H-F}}=1,0$ Гц, H-8), 8,17 (0,5H, д, $^5J_{\text{H-F}}=1,0$ Гц, H-8), 7,22-7,15 (4H, м, H-Ar), 7,01-6,98 (1H, м, H-Ar), 6,34 (0,5H, т, $J=1,5$ Гц, H-1'), 6,30 (0,5H, т, $J=1,5$ Гц, H-1'), 5,08-5,06 (0,5H, м, H-2'), 4,97-4,96 (0,5H, м, H-2'), 4,62-4,54 (1H, м, OCH), 4,46 (0,5H, условный т, $J=2,0$ Гц, H-3'), 4,43 (0,5H, условный т, $J=2,0$ Гц, H-3'), 4,15-4,12 (2H, м, H-5'), 4,06-4,02 (1H, м, H-4'), 3,68 (0,5H, условный дд, $J=10,0$ Гц, $J=5,5$ Гц, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 3,64 (0,5H, условный дд, $J=10,0$ Гц, $J=5,5$ Гц, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 3,05 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,91-1,80 (1H, м, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1,67-1,58 (5H, м, CH_2), 1,39-1,37 (1H, м, CH_2), 1,36-1,31 (3H, м, CH_2), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0,86-0,78 (6H, м, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD): δ_{C} 171,98, 171,95 (2 × д, $^3J_{\text{C-P}}=4,5$ Гц, C=O, эфир), 156,69 (C-6), 154,14 (C-2), 151,02 (д, $^2J_{\text{C-P}}=3,8$ Гц, C-Ar), 150,23 (C-4), 142,25 (C-8), 129,16, 128,60, 124,56, 124,47, 120,44 (CH-Ar), 117,13 (C-5), 94,96 (д, $^1J_{\text{C-F}}=191,4$ Гц, C-2'), 82,90 (д, $^3J_{\text{C-F}}=3,8$ Hz C-4'), 82,81 (д, $^2J_{\text{C-F}}=32,5$ Hz C-1'), 73,59, (д, $^2J_{\text{C-F}}=24,5$ Гц, C-3'), 73,42 (д, $^2J_{\text{C-F}}=16,8$ Гц, C-3'), 62,88 (д, $^2J_{\text{C-P}}=7,5$ Гц, C-C-5'), 60,45, 60,20 ($\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 46,42 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 32,56, 32,09 ($\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 31,14 (CH_2), 25,00 (CH_2), 23,25 (CH_2), 17,79, 16,76 (NHCHCHCH_3), 7,82 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 720,16; найденная MS (ES⁻) m/z : 719,17 ([M-H]⁻).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{\text{R}}=15,73$ мин.

Пример 13: триэтиламмониевая соль 2-Хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-нафтил(неопентокси-L-аланинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соль 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,57 г, 0,97 ммоль), 1-нафтил(неопентокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,37 г, 0,97 ммоль) и ТЕА (0,39 мл, 2,86 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,13 г, 16%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -7,41 (д, $J=23,5$ Гц), -7,82 (д, $J=22,5$ Гц), -11,82 (д, $J=22,69$ Гц), -11,95 (д, $J=21,80$ Гц).

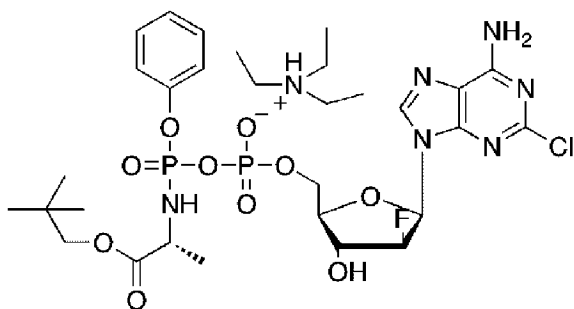
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,36-8,25 (2H, м, H-Ar), 7,85-7,79 (2H, м, H-Ar), 7,68-7,65 (2H, м, H-8), 7,58-7,36 (2H, м, H-Ar), (6H, м, H-Ar), 6,4 (1H, дд, $J=16,68$ Гц, 4,1 Гц, H-1'), 5,19-5,05 (1H, м, H-2'), 4,58-4,53 (1H, м, H-3'), 4,29-4,25 (2H, м, H-5'), 4,17-4,14 (1,5H, м, H-4' и NHCHCH_3), 4,06-4,01 (0,5H, м, NHCHCH_3), 3,75-3,66 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,14

(6H, кв, $J=7,0$ Гц, $N(CH_2CH_3)_3$), 1,31-1,26 (12H, м, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_2CH_3)_3$).

$C_{28}H_{34}ClFN_6O_{10}P_2$ требуемая масса m/z 730,15; найденная MS (ES⁻) m/z : 729,09 ([M-H]⁻).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ (рН 7,2) /AcCN 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_R=14,63$ мин.

Пример 14: триэтиламмониевая соль 2-Хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[фенил(неопентокси-D-аланинил)]дифосфата.



(14)

Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), фенил(неопентокси-D-аланинил)фосфорхлоридата (0,49 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,16 г, 14%).

³¹P ЯМР (202 МГц, CD₃OD): δ_P -7,68 (д, $J=21,0$ Гц), -7,91 (д, $J=21,0$ Гц), -12,04 (д, $J=20,08$ Гц), -12,14 (д, $J=20,08$ Гц).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ_H 8,30 (0,5H, д, $J_{H-F}=2,0$ Гц, H-8), 8,29 (0,5H, д, $J_{H-F}=2,0$ Гц, H-8), 7,35-7,27 (4H, м, H-Ar), 7,18-7,14 (1H, м, H-Ar), 6,45 (0,5H, т, $J=3,5$ Гц, H-1'), 6,42 (0,5H, т, $J=3,5$ Гц, H-1'), 5,20 (0,5H, условный т, $J=3,5$ Гц, H-2'), 5,09 (0,5H, условный т, $J=3,5$ Гц, H-2'), 4,61-4,54 (1H, м, H-3'), 4,27-4,23 (2H, м, H-5'), 4,17-4,10 (2H, м, $NHCH_2CH_3$, H-4'), 3,80-3,72 (2H, м, $OCH_2C(CH_3)_3$), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $N(CH_2CH_3)_3$), 1,42 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, $J=0,5$ Гц, $NHCH_2CH_3$), 1,36 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, $J=0,5$ Гц, $NHCH_2CH_3$), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $N(CH_2CH_3)_3$), 0,80 (9H, с, $OCH_2C(CH_3)_3$).

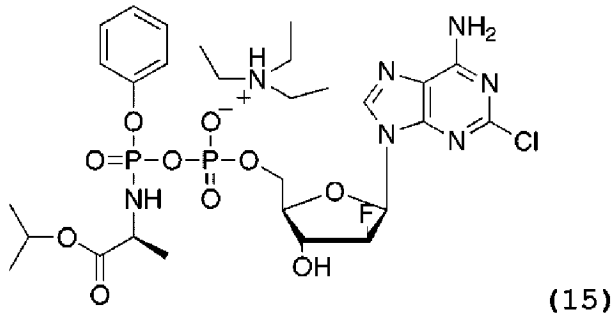
¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD): δ_C 173,56, 173,48 (условный т, $^3J_{C-P}=7,6$ Гц, C=O, эфир), 156,70 (C-6), 154,13 (C-2), 150,89 (условный т, $^2J_{C-P}=6,6$ Гц, C-Ar), 150,24 (C-4), 142,68 (C-8), 129,22, 128,67, 124,65, 124,60, 122,34 (CH-Ar), 120,38, 120,36 (2 х д, $^3J_{C-P}=4,6$ Гц, CH-Ar), 117,14 (C-5), 95,0, 94,99 (2 х д, $^1J_{C-F}=191,6$ Гц, C-2'), 82,76 (д, $^3J_{C-F}=8,25$ Гц, C-4'), 82,68 (д, $^2J_{C-F}=8,5$ Гц, C-1'), 73,95, 73,92 ($OCH_2C(CH_3)_3$), 73,58, 73,50 (2 х д, $^2J_{C-F}=24,5$ Гц, C-3'), 64,98, 64,86 (2 х д, $^2J_{C-P}=4,6$ Гц, C-5'), 50,36, 50,27 (2 х д, $^3J_{C-P}=2,4$ Гц, $NHCH_2CH_3$), 46,36 ($N(CH_2CH_3)_3$), 30,92, 30,89 ($OCH_2C(CH_3)_3$), 25,35, 25,33 ($OCH_2C(CH_3)_3$), 19,75, 19,61 (2 х д, $^3J_{C-P}=5,6$ Гц, $NHCH_2CH_3$), 7,82 ($N(CH_2CH_3)_3$).

$C_{24}H_{32}ClFN_6O_{10}P_2$ требуемая масса m/z 680,94; найденная MS (ES⁻) m/z : 679,19 ([M-H]⁻).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/AcCN 90/10-0/100 в течение 30

мин, F=1 мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{R}=14,23$ мин.

Пример 15: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-фенил(изопропокси-L-аланинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), фенил(изопропокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,45 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,126 г, 11%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -7,62 (д, $J=21,0$ Гц), -7,85 (д, $J=21,0$ Гц), -12,14 (условный т, $J=20,2$ Гц).

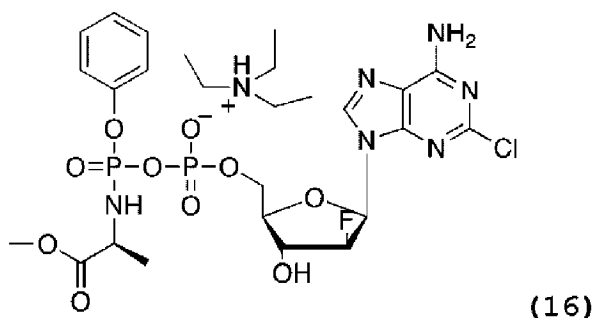
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,30 (1H, д, $^5J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, Н-8), 7,35-7,27 (4H, м, Н-Ar), 7,18-7,14 (1H, м, Н-Ar), 6,45 (0,5H, т, $J=3,5$ Гц, Н-1'), 6,42 (0,5H, т, $J=3,5$ Гц, Н-1'), 5,22 (0,5H, кв, $J=3,5$ Гц, Н-2'), 5,13 (0,5H, кв, $J=3,5$ Гц, Н-2'), 4,96-4,94 (1H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4,61-4,58 (0,5H, м, Н-3'), 4,57-4,55 (0,5H, м, Н-3'), 4,29-4,25 (2H, м, Н-5'), 4,19-4,15 (1H, м, NHCH_2CH_3), 4,07-4,00 (1H, м, Н-4'), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,38 (1H, д, $J=7,5$ Гц, NHCH_2CH_3), 1,33 (2H, дд, $J=7,5$ Гц, NHCH_2CH_3), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,20 (6H, условный т, $J=6,0$ Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD): δ_{C} 173,10 (д, $^3J_{\text{C-P}}=7,1$ Гц, $\text{C}=\text{O}$, эфир), 173,02 ($\text{C}=\text{O}$, эфир), 156,73 (C-6), 154,16 (C-2), 150,92, 150,86 (2 х д, $^2J_{\text{C-P}}=5,2$ Гц, C-Ar), 150,24 (C-4), 142,55 (C-8), 129,26, 124,64, 124,62 (CH-Ar), 120,34 (д, $^3J_{\text{C-P}}=4,5$ Гц, CH-Ar), 117,16 (C-5), 95,00 (д, $^1J_{\text{C-F}}=191,5$ Гц, C-2'), 82,90 (д, $^3J_{\text{C-F}}=6,5$ Hz C-4'), 82,80, 82,76 (2 х д, $^2J_{\text{C-F}}=10,5$ Hz C-1'), 73,60, 73,59 (2 х д, $^2J_{\text{C-F}}=24,5$ Hz C-3'), 68,71 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 65,08 (д, $^2J_{\text{C-P}}=4,2$ Гц, C-5'), 50,39, 50,34 (2 х д, $^2J_{\text{C-P}}=1,8$ Гц, NHCH_2CH_3), 46,23 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 20,61, 20,54 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 19,60, 19,47 (2 х д, $^3J_{\text{C-P}}=6,0$ Гц, NHCH_2CH_3), 7,86 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 652,10; найденная MS (ES^-) m/z : 651,13 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{R}=12,32$ мин.

Пример 16: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-фенил(метокси-L-аланинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), фенил(метокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,41 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,182 г, 17%).

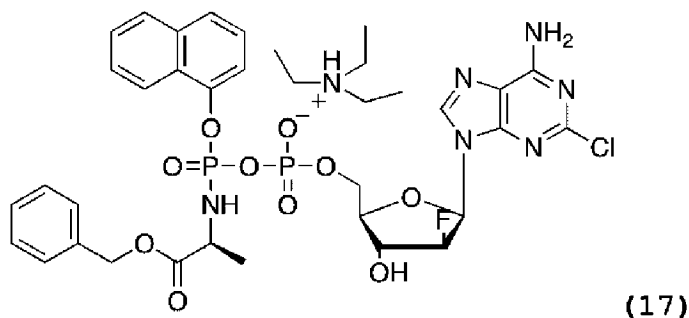
^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -7,73 (д, $J=20,7$ Гц), -7,84 (д, $J=20,8$ Гц), -12,04 (д, $J=21,0$ Гц), -12,11 (д, $J=20,8$ Гц).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,31 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,5$ Гц, H-8), 8,30 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 7,35-7,27 (4H, м, H-Ar), 7,18-7,14 (1H, м, H-Ar), 6,44 (0,5H, дд, $J_{\text{H-F}}=16,4$ Гц, $J=3,9$ Гц, H-1'), 6,42 (0,5H, дд, $J_{\text{H-F}}=16,4$ Гц, $J=3,7$ Гц, H-1'), 5,20-5,09 (1H, м, H-2'), 4,68-4,52 (1H, м, H-3'), 4,28-4,24 (2H, м, H-5'), 4,18-4,15 (1H, м, H-4'), 4,12-4,07 (1H, м, NHCHCH_3), 3,66 (1,5H, с, OCH_3), 3,65 (1,5H, с, OCH_3), 3,78 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,37 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, $J=0,5$ Гц, NHCHCH_3), 1,32 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, $J=0,5$ Гц, NHCHCH_3), 1,14 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 724,07; найденная MS (ES^-) m/z : 723,01 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{\text{R}}=12,24$ мин.

Пример 17: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), 1-нафтил(бензокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,59 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,226 г, 18%).

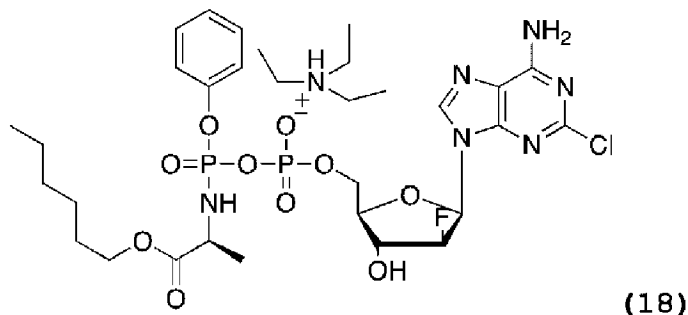
^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -7,26 (д, $J=20,2$ Гц), -7,61 (д, $J=20,2$ Гц), -12,07 (д, $J=20,40$ Гц), -12,27 (д, $J=20,40$ Гц).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,19-8,17 (2H, м, H-Ar), 8,13 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 8,12 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 7,72-7,68 (2H, м, H-Ar), 7,54-7,52 (1H, условный д, $J=9,5$ Гц, H-Ar), 7,44-7,40 (4H, м, H-Ar), 7,37-7,35 (1H, м, H-Ar), 6,28 (0,5H, т, $J=4,0$ Гц, H-1'), 6,25 (0,5H, т, $J=4,0$ Гц, H-1'), 5,06-5,02 (0,5H, м, H-2'), 4,95-4,93 (0,5H, м, H-2'), 4,89-4,80 (2H, OCH_2Ph), 4,43-4,43 (0,5H, м, H-3'), 4,41-4,40 (0,5H, м, H-3'), 4,15-4,12 (2H, м, H-5'), 4,09-4,06 (1H, м, NHCHCH_3), 4,03-4,01 (1H, м, H-4'), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,23 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, $J=0,5$ Гц, NHCHCH_3), 1,20 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, $J=0,5$ Гц, NHCHCH_3), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 750,99; найденная MS (ES^-) m/z : 749,19 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{R}}=14,69, 14,81$ мин.

Пример 18: *триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-фенил(гексокси-L-аланинил)]дифосфата.*



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), 1-фенил(гексокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,51 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,235 г, 20%).

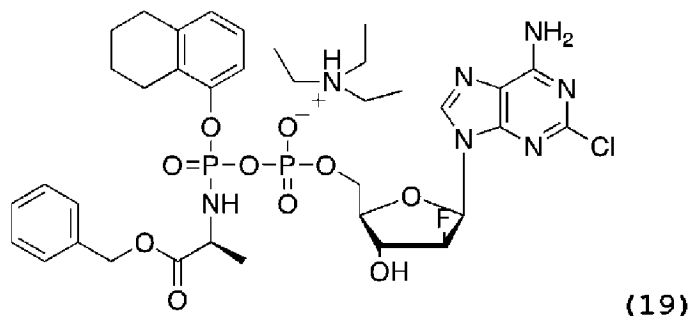
^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -7,55 (д, $J=23,00$ Гц), -7,77 (д, $J=19,40$ Гц), -12,09 (д, $J=19,40$ Гц), -12,19 (д, $J=20,10$ Гц).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,18 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 8,17 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 7,23-7,11 (4H, м, H-Ar), 7,08-7,03 (1H, м, H-Ar), 6,33 (0,5H, дд, $J=4,0, 1,5$ Гц, H-1'), 6,29 (0,5H, дд, $J=4,0$ Гц, $J=1,5$ Гц, H-1'), 5,08-5,06 (0,5H, м, H-2'), 4,98-4,96 (0,5H, м, H-2'), 4,47-4,45 (0,5H, м, H-3'), 4,44-4,42 (0,5H, м, H-3'), 4,15-4,11 (2H, м, H-5'), 4,06-4,03 (1H, м, NHCHCH_3), 3,97-3,90 (5H, м, H-4', 2 x CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 3,84-3,78 (1H, м, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,50-1,43 (4H, м, 2 x CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1,31-1,22 (6H, м, CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, NHCHCH_3), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0,81-0,76 (3H, м, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 694,97; найденная MS (ES^-) m/z : 693,14 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{R}}=15,13$ и 15,21 мин.

Пример 19: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), 5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтил(бензокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,603 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,19 г, 15%).

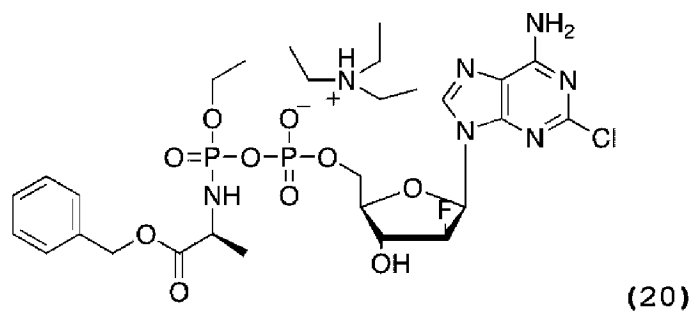
^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -7,06 (д, $J=24,0$ Гц), -7,55 (д, $J=21,2$ Гц), -11,24 (д, $J=21,2$ Гц), -11,38 (д, $J=24,0$ Гц).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,27 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 8,25 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 7,33-7,30 (3H, м, H-Ar), 7,22-7,18 (2H, м, H-Ar), 7,00-6,93 (2H, м, H-Ar), 6,84 (1H, условный т, $J=6,5$ Гц, H-Ar), 6,72 (1H, условный д, $J=7,5$ Гц, H-Ar), 6,43 (0,5H, дд, $J=4,0$ Гц, $J=2,0$ Гц, H-1'), 6,39 (0,5H, дд, $J=4,0$ Гц, $J=2,0$ Гц, H-1'), 5,19-5,16 (0,5H, м, H-2'), 5,09-5,06 (0,5H, м, H-2'), 5,06-5,03 (2H, м, OCH_2Ph), 4,56-4,49 (1H, м, H-3'), 4,27-4,10 (3H, м, H-5', H-4'), 4,02-3,97 (1H, м, NHCHCH_3), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 2,73 (4H, bt, 2 x CH_2), 1,75-1,72 (4, м, 2 x CH_2), 1,42 (1,5H, д, $J=7,5$ Гц, NHCHCH_3), 1,38 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, NHCHCH_3), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 754,15; найденная MS (ES^-) m/z : 753,23 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{R}}=15,32$ и 15,44 мин.

Пример 20: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-этил(бензокси-L-аланинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-

арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), этил(бензокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (0,45 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,218 г, 20%).

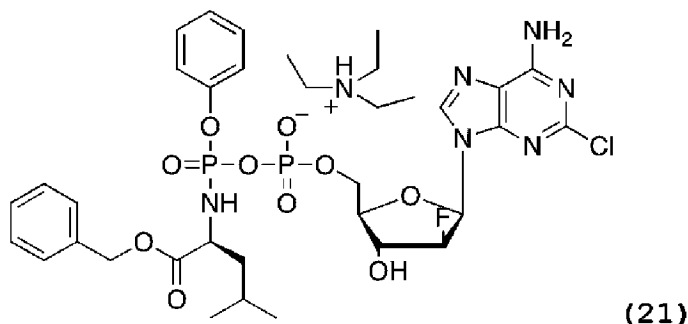
^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -2,73 (д, $J=20,2$ Гц), -3,04 (д, $J=20,4$ Гц), -11,96 (д, $J=20,2$ Гц), -12,07 (д, $J=20,04$ Гц).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,32 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 8,31 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 7,37-7,27 (5H, м, H-Ar), 6,46 (0,5 H, дд, $J=4,0$ Гц, $J=2,0$ Гц, H-1'), 6,43 (0,5H, дд, $J=4,0$ Гц, $J=2,0$ Гц, H-1'), 5,24-5,22 (0,5H, м, H-2'), 5,20-5,14 (2H, м, OCH_2Ph), 5,13-5,11 (0,5H, м, H-2'), 4,62-4,60 (0,5H, м, H-3'), 4,59-4,57 (0,5H, м, H-3'), 4,29-4,26 (2H, м, H-5'), 4,19-4,17 (2H, м, NHCHCH_3), 4,12-4,04 (3H, м, H-4', OCH_2CH_3), 2,86 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,43 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, $J=0,5$ Гц, NHCHCH_3), 1,42 (1,5H, дд, $J=7,0$ Гц, $J=0,5$ Гц, NHCHCH_3), 1,27-1,23 (3H, м, OCH_2CH_3), 1,19 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 652,89; найденная MS (ES^-) m/z : 651,15 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{\text{R}}=14,12$ мин.

Пример 21: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-фенил(бензокси-L-лейцинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), фенил(бензокси-L-лейцинил)фосфорхлоридата (0,58 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,30 г, 24%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -7,28 (д, $J=21,4$ Гц), -7,57 (д, $J=21,6$ Гц), -12,18 (д, $J=21,6$ Гц).

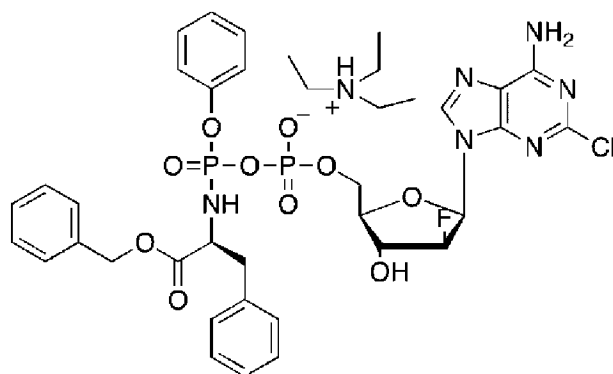
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,18 (1H, с, H-8), 7,19-7,10 (8H, м, H-Ar), 7,06-6,99 (2H, м, H-Ar), 6,32 (0,5H, т, $J=3,5$ Гц, H-1'), 6,29 (0,5H, т, $J=3,5$ Гц, H-1'), 5,10-5,08 (0,5H, м, H-2'), 4,97-4,88 (2,5H, м, H-2', OCH_2Ph), 4,46 (0,5H, условный т, $J=3,5$ Гц, H-3'), 4,43 (0,5H, условный т, $J=3,5$ Гц, H-3'), 4,17-4,13 (2H, м, H-5'), 4,06-4,04 (1H, м, H-4'), 3,94-3,88 (1H, м, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,13 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,43-1,37 (3H, м, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,75-0,72 (3H, м, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,65-0,64 (3H, условный дд, $J=14,0$ Гц, $J=6,0$ Гц, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD): δ_{C} 173,43, 173,22 (2 × д, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=3,5$ Гц, $\text{C}=\text{O}$, эфир), 156,78, 156,72 (C-6), 154,16 (C-2), 150,92 (д, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=7,0$ Гц, C-Ar), 150,24 (C-4), 135,84, 84, 135,81 (C-8), 129,26, 128,74, 128,26, 128,13, 127,95, 127,90, 127,88, 127,83, 124,68, 124,57, 122,30 (CH-Ar), 120,44 (д, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=4,6$ Гц, CH-Ar), 120,27 (д, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=5,2$ Гц, CH-Ar), 119,98, 119,94 (CH-Ar), 117,17 (C-5), 95,00 (д, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=191,6$ Гц, C-2'), 82,90 (д, $^3\text{J}_{\text{C-F}}=4,1$ Hz C-4'), 82,74 (д, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=11,0$ Hz C-1'), 73,63, 73,58 (2 × д, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=24,5$ Гц, C-3'), 66,43, 66,05 (OCH_2Ph), 65,10 (д, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=5,5$ Гц, C-5'), 53,70 (NHCH), 53,31 (д, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=5,5$ Гц, NHCH), 46,21 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 43,20, 43,00 (2 × д, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=7,0$ Гц, NHCHCH_2), 24,13, 24,08 ($\text{NHCHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21,66, 21,45, 21,07, 20,99 ($\text{NHCHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7,83 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса m/z 742,15; найденная MS (ES^-) m/z : 741,18 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСН 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{\text{R}}=14,91$ мин.

Пример 22: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-фенил(бензокси-L-фенилаланинил)]дифосфата.



(22)

Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), фенил(бензокси-L-фенилаланинил)фосфорхлоридата (0,63 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,185 г, 14%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -7,88 (д, $J=20,6$ Гц), -7,98 (д, $J=20,0$ Гц), -12,00 (д, $J=21,21$ Гц).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,17 (0,5H, д, $^5\text{J}_{\text{H-F}}=2,5$ Гц, H-8), 8,14 (0,5H, д, $^5\text{J}_{\text{H-F}}=2,5$ Гц, H-8), 7,18-7,08 (10, м, H-Ar), 6,97-6,87 (5H, м, H-Ar), 6,30 (0,5 H, дд, $J=4,0$ Гц, $J=1,5$ Гц, H-1'), 6,27 (0,5H, дд, $J=4,0$ Гц, $J=1,5$ Гц, H-1'), 5,08-5,05 (0,5H, м, H-2'), 4,97-4,95 (0,5H, м, H-2'), 4,86-4,77 (4H, м, OCH_2Ph , NHCHCH_2Ph), 4,46-4,44 (0,5H, м, H-3'), 4,43-4,41 (0,5H, м, H-3'), 4,25-4,17 (1H, м, NHCHCH_2Ph), 4,16-4,12 (2H, м, H-5'), 4,10-4,05 (1H, м, H-4'), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

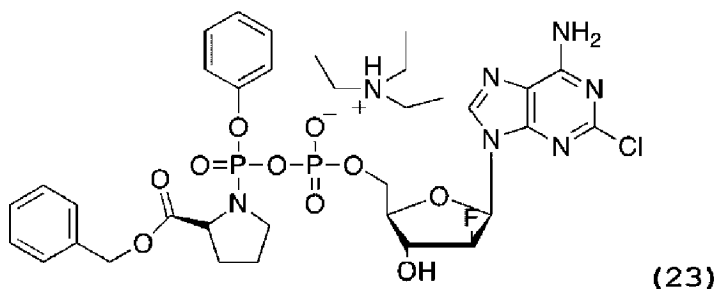
^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD): δ_{C} 173,46 (д, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=4,6$ Гц, $\text{C}=\text{O}$, эфир), 172,05 (д, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=4,5$ Гц, $\text{C}=\text{O}$, эфир), 156,68 (C-6), 154,13 (C-2), 153,36 (д, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=7,1$ Гц, C-Ar), 150,85, 150,83 (C-4), 150,23 (C-Ar), 136,73, 136,11 (д, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=4,7$ Гц, C-Ar), 135,69 (C-8), 135,52, 135,50 (C-Ar), 129,20 (д, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=3,1$ Гц, CH-Ar), 128,74, 128,09, 128,05 (д, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=2,8$ Гц, CH-

Ar), 127,90, 127,84, 127,78, 126,44, 126,25, 124,59, 122,40, 120,38, 120,34, 120,30, 120,26, 120,15, 120,11 (CH-Ar), 117,15 (C-5), 95,01 (д, $^1J_{C-F}=191,0$ Гц, C-2'), 95,00 (д, $^1J_{C-F}=191,0$ Гц, C-2'), 82,84 (д, $^3J_{C-F}=3,8$ Hz C-4'), 82,68 (д, $^2J_{C-F}=32,5$ Hz C-1'), 73,58 (д, $^2J_{C-F}=24,5$ Hz C-3'), 66,45, 66,44 (OCH₂Ph), 66,11 (OCH₂Ph), 65,04 (д, $^2J_{C-P}=4,8$ Гц, C-5'), 56,44 (NHCHCH₂Ph), 56,19 (NHCHCH₂Ph), 46,21 (N(CH₂CH₃)₃), 40,79, 40,74 (CH₂Ph), 9,85 (N(CH₂CH₃)₃).

C₃₂H₃₂ClFN₆O₁₀P₂ требуемая масса m/z 776,13; найденная MS (ES⁻) m/z: 775,17 ([M-H]).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/AcCN 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, λ=254 нм, один пик для двух диастереоизомеров с t_R=24,28 мин.

Пример 23: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-фенил(бензоксипролинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), фенил(бензоксипролинил)фосфорхлоридата (0,55 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,17 г, 14%).

³¹P ЯМР (202 МГц, CD₃OD): δ_P-9,05 (д, J=17,6 Гц), -9,72 (д, J=21,6 Гц), -11,75 (д, J=17,6 Гц), -12,12 (д, J=21,6 Гц).

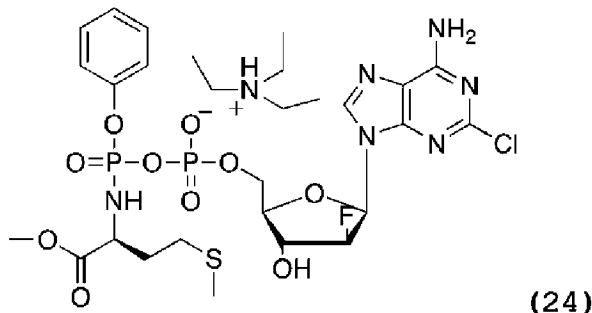
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ_H 8,17 (0,5H, д, J_{H-F}=2,5 Гц, H-8), 8,16 (0,5H, д, J_{H-F}=2,5 Гц, H-8), 7,21-7,15 (8H, м, H-Ar), 7,11-7,09 (1H, м, H-Ar), 7,04-7,00 (1H, м, H-Ar), 6,32 (0,5H, д, J=4,0 Гц, H-1'), 6,31 (0,5H, д, J=4,0 Гц, H-1'), 5,08-5,06 (0,5H, м, H-2'), 5,01-4,99 (0,5H, м, H-2'), 4,98-4,91 (2H, м, OCH₂Ph), 4,48-4,45 (1H, м, NCH), 4,43-4,41 (0,5H, м, H-3'), 4,34-4,30 (0,5H, м, H-3'), 4,16-4,09 (2H, м, H-5'), 4,05-4,00 (1H, м, H-4'), 3,46-3,38 (2H, м, NCH₂), 2,21-2,05 (1H, м, one H of NCH₂CH₂), 1,85-1,76 (3H, м, 1 x H, NCH₂CH₂, 2 x H, NCH₂CH₂CH₂), 3,33 (6H, кв, J=7,0 Гц, N(CH₂CH₃)₃), 1,31 (9H, т, J=7,5 Гц, N(CH₂CH₃)₃).

¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD): δ_C 173,60, 173,31 (C=O, эфир), 156,69 (C-6), 154,14 (C-2), 150,78 (д, $^2J_{C-P}=3,8$ Гц, C-Ar), 150,22 (C-4), 136,37 (C-8), 136,03, 135,96 (C-Ar), 129,29, 129,23, 128,13, 127,80, 127,76, 127,67, 124,57 (CH-Ar), 120,15 (д, $^3J_{C-P}=5,2$ Гц, CH-Ar), 119,96 (д, $^3J_{C-P}=5,2$ Гц, CH-Ar), 117,14 (C-5), 95,02 (д, $^1J_{C-F}=191,7$ Гц, C-2'), 94,99 (д, $^1J_{C-F}=191,7$ Гц, C-2'), 82,85 (д, $^3J_{C-F}=5,6$ Hz C-4'), 82,71 (д, $^2J_{C-F}=32,5$ Гц, C-1'), 73,59 (д, $^2J_{C-F}=24,5$ Гц, C-3'), 73,55 (д, $^2J_{C-F}=24,5$ Гц, C-3'), 66,32, 66,25 (OCH₂Ph), 65,02 (д, $^2J_{C-P}=4,0$ Гц, C-5'), 64,90 (д, $^2J_{C-P}=4,0$ Гц, C-5'), 60,72 ($^2J_{C-P}=7,75$ Гц, NCH), 60,35 ($^2J_{C-P}=7,75$ Гц, NCH), 46,31 (N(CH₂CH₃)₃), 30,99 ($^2J_{C-P}=11,0$ Гц, NCH₂), 30,89 ($^2J_{C-P}=11,0$ Гц, NCH₂), 24,84 ($^3J_{C-P}=9,0$ Гц, NCH₂CH₂), 24,40 ($^3J_{C-P}=9,0$ Гц, NCHCH₂), 7,85 (N(CH₂CH₃)₃).

$C_{28}H_{30}ClFN_6O_{10}P_2$ требуемая масса m/z 726,97; найденная MS (ES⁻) m/z : 725,67 ([M-H]⁻).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{R=15,39}$ мин.

Пример 24: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-фенил(метокси-L-метионинил)]дифосфата.



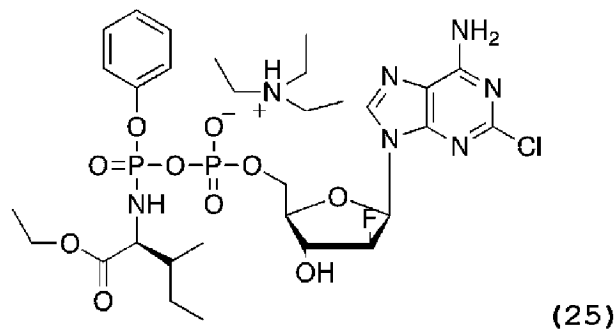
Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), фенил(метокси-L-метионинил)фосфорхлоридата (0,49 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,25 г, 22%).

³¹P ЯМР (202 МГц, CD₃OD): δ_P -7,41 (д, J=21,33 Гц), -7,69 (д, J=21,6 Гц), -12,29 (д, J=20,6 Гц).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ_H 8,19 (0,5H, д, J_{H-F}=2,1 Гц, H-8), 8,18 (0,5H, д, J_{H-F}=2,0 Гц, H-8), 7,21-7,16 (4H, м, H-Ar), 7,09-7,02 (1H, м, H-Ar), 6,32 (0,5H, дд, J_{H-F}=16,6 Гц, J=4,3 Гц, H-1'), 6,31 (0,5H, дд, J_{H-F}=16,6 Гц, J=4,2 Гц, H-1'), 5,02 (0,5H, dd J_{H-F}=51,9 Гц, J_{H-F}=2,2 Гц, H-2') 5,00 (0,5H, дд, J_{H-F}=51,9 Гц, J_{H-H}=2,2 Гц, H-2'), 4,48-4,43 (1H, м, H-3'), 4,17-4,13 (2H, м, H-5'), 4,08-4,00 (м, 2H, NHCH₃, H-4'), 3,56, 3,43 (3H, 2s, OCH₃), 2,80 (6H, кв, J=7,0 Гц, N(CH₂CH₃)₃), 2,42-2,39 (1H, м, CH₃SCH₂CH_{2a}), 2,28-2,24 (1H, м, CH₃SCH₂CH_{2b}), 1,90, 1,86 (3H, 2 x s, SCH₃), 1,90-1,71 (2H, м, CH₃SCH₂CH_{2a}). C₂₂H₂₈ClFN₆O₁₀P₂S требуемая масса 684,96; найденная MS (ES⁻) m/z : 683 ([M-H]⁻).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{R=12,28}$ мин.

Пример 25: триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-Дезокси-2'-фтор- β -D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-фенил(этокси-L-изолейцинил)]дифосфата.



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор- β -D-

арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), фенил(этокси-L-изолейцинил)фосфорхлоридата (0,49 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,26 г, 23%).

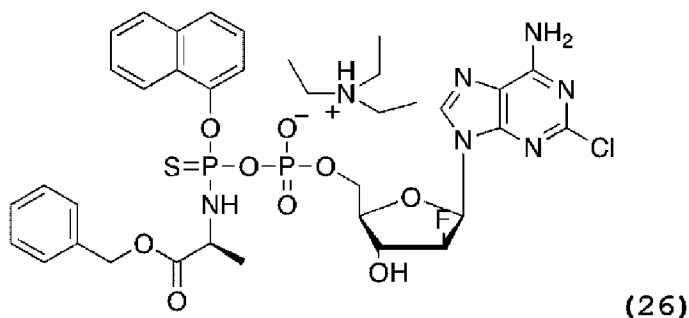
^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} -6,84 (д, $J=21,5$ Гц), -6,99 (д, $J=22,3$ Гц), -12,00 (д, $J=21,6$ Гц).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,30, (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,4$ Гц, H-8), 8,29 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,3$ Гц, H-8), 7,35-7,23 (4H, м, H-Ar), 7,19-7,13 (1H, м, H-Ar), 6,44 (0,5H, дд, $J_{\text{H-F}}=16,7$ Гц, $J=3,9$ Гц, H-1'), 6,43 (0,5H, дд, $J_{\text{H-F}}=16,7$ Гц, $J_{\text{H-H}}=4,2$ Гц, H-1'), 5,21-5,08 (1H, м, H-2'), 4,59-4,54 (1H, м, H-3'), 4,28-4,25 (2H, м, OCH_2CH_3), 4,18-4,07 (3H, м, H-5'а, H-4', NHCHCH_3), 3,83 (0,5H, дд, $J=9,8$ Гц, $J=5,7$ Гц, H-5'б), 3,82 (0,5H, дд, $J=9,8$ Гц, $J=5,7$ Гц, H-5'), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,77-1,68 (1H, м, CHCH_3), 1,55-1,42 (1H, м, $\text{CHCH}_{2\text{a}}$), 1,15-1,09 (1H, м, $\text{CHCH}_{2\text{b}}$), 1,27-1,20 (12H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, OCH_2CH_3), 0,91-0,82 (6H, CHCH_3 , CH_2CH_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$ требуемая масса 680,14; найденная MS (ES-) m/z : 680,18 ($[\text{M-H}]^-$).

Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 в течение 30 мин, $F=1$ мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{\text{R}}=13,57$ мин.

Пример 26: *триэтиламмониевая соль 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-О-[1-нафтил(бензоксиде-л-аланинил)]фосфортиолфосфата.*



Получали согласно общему способу из ТЕА соли 2-хлор-9-(2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)аденин-5'-монофосфата (0,86 г, 1,48 ммоль), 1-нафтил(бензоксиде-л-аланинил)фосфортиолхлоридата (0,62 г, 1,48 ммоль) и ТЕА (0,59 мл, 4,25 ммоль) в виде белого твердого остатка (0,054 г, 4%).

^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ_{P} 55,05 (д, $J=28,5$ Гц), 53,71 (д, $J=28,5$ Гц), -12,24 (уш д, $J=28,7$ Гц).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ_{H} 8,37-8,34 (1H, м, H-Ar), 8,28 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 8,26 (0,5H, д, $J_{\text{H-F}}=2,0$ Гц, H-8), 7,85-7,82 (1H, м, H-Ar), 7,66-7,64 (2H, м, H-Ar), 7,50-7,43 (2H, м, H-Ar), 7,38-7,19 (5H, м, H-Ar), 6,42 (0,5H, т, $J=4,0$ Гц, H-1'), 6,39 (0,5H, т, $J=4,0$ Гц, H-1'), 5,19-5,16 (1H, м, H-2'), 5,11-5,02 (2H, м, OCH_2Ph), 4,60-4,57 (0,5H, м, H-3'), 4,56-4,54 (0,5H, м, H-3'), 4,44-4,28 (3H, м, H-5', NHCHCH_3), 4,20-4,17 (1H, м, H-4'), 3,33 (6H, кв, $J=7,0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,47-1,41 (3H, м, NHCHCH_3), 1,31 (9H, т, $J=7,5$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClFN}_6\text{O}_9\text{P}_2\text{S}$ требуемая масса m/z 767,06; найденная MS (ES-) m/z 766,12 ($[\text{M-}$

H]).

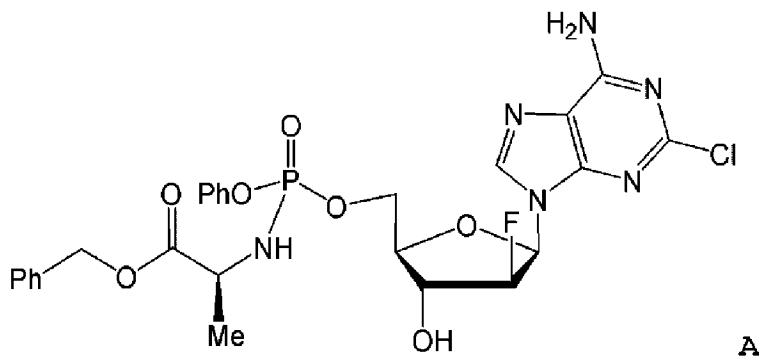
Обращено-фазовая ВЭЖХ, элюируя 0,1 М ТЕАВ/АсСN 90/10-0/100 в течение 30 мин, F=1 мл/мин, $\lambda=254$ нм, один пик для двух диастереоизомеров с $t_{R}=16,39$ мин.

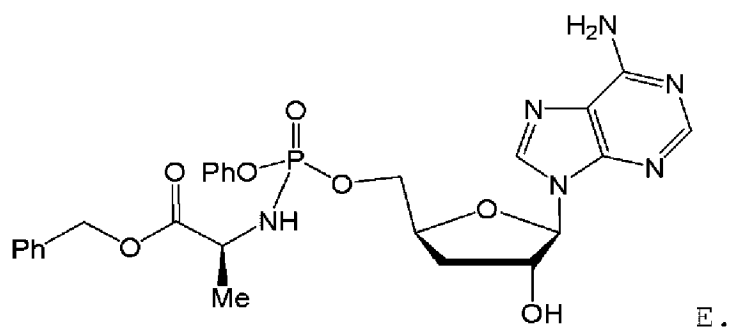
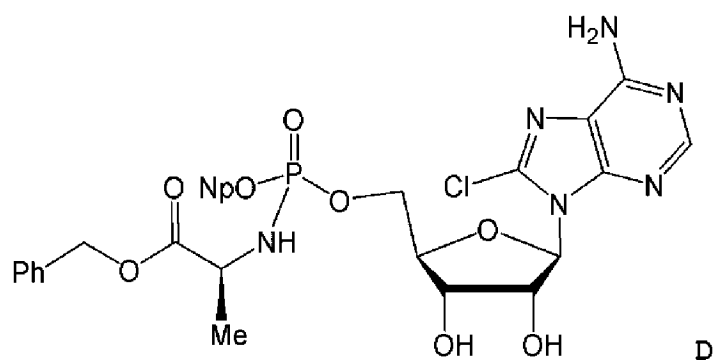
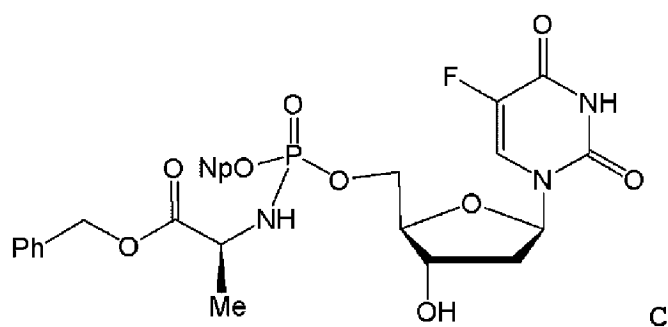
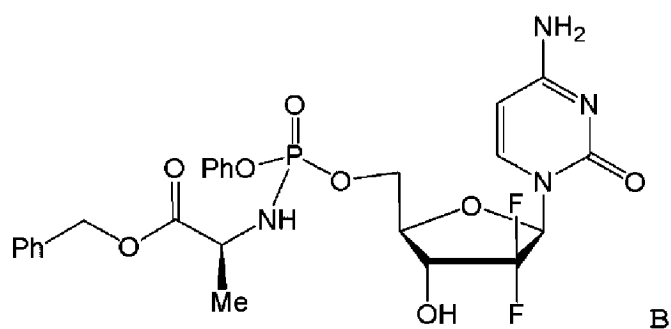
Пример 27-In vitro анализы цитотоксичности

[00117] Поднабор соединений настоящего изобретения тестировали на их цитотоксическую активность в наборе различных солидных опухолей и гематологических злокачественных новообразований, применяя следующий анализ.

[00118] Анализ солидных опухолей и гематологических злокачественных новообразований.

[00119] In vitro анализ на жизнеспособность проводили для оценки эффектов соединений на выживаемость клеток в отобранных клеточных линиях в течение 72 ч, применяя CellTiterGlo (CTG, Promega-G7573) анализ. Тесты проводили в двух экземплярах с обработкой соединениями в 9 точках, 3,16 кратным титрованием в 96 луночных планшетах в течение ~72 ч. Начальные концентрации соединений составляли 198 мкМ. Проводили анализ жизнеспособности клеток, применяя CellTiterGlo в 96-луночном планшете. Обработка соединениями 72 ч, стандартные условия роста, в двух экземплярах. Соединения растворяли до 40 мМ со 100% размораживанием. Соединения серийно разводили в 3,16 раза в размороженном ДМСО и нагревали до 37°C перед растворением в среде (2 мкл+200 мкл). После того, как соединения были растворены в среде, среды, содержащие соединения, нагревали до 37° в инкубаторе, а затем соединения в среде добавляли в планшеты для клеток (50 мкл+50 мкл) в двух экземплярах. Конечные концентрации соединений составляли от 198 мкМ до 19,8 нМ. Растворимость всех соединения проверяли и снова записывали, затем планшеты немедленно переносили в CO₂ инкубатор для культур тканей и инкубировали в течение 3 дней. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%. Исходный нуклеозид в каждом случае тестировали в качестве вещества сравнения, поскольку он представлял собой примерный ProTide. Лекарственные средства класса ProTide, которые тестировали, были следующими:





Следующие клеточные линии анализировали и показаны в таблице 1 ниже:

Таблица 1

Клеточная линия	Злокачественная опухоль	Клеточная линия	Злокачественная опухоль
MOLT-4	Острая лимфобластная	T MCF-7	Аденокарцинома молочной железы

	лейкемия			
CCRF-CEM	Острая лимфобластная лейкемия	HL-60	Промиелоцитарная лейкемия	
RL	Неходжкинская лимфома	MV4-11	бифенотипическая миеломонцитарная лейкемия	В
RPMI-8226	множественная миелома человека	HepG2	Гепатоклеточная карцинома	
K562	Хроническая миелогенная лейкемия	HT29	аденокарцинома толстой кишки	
OVCAR-3	Аденокарцинома яичника	Mia-Pa-Ca-2	карцинома поджелудочной железы	
KG-1	Острая миелоцитарная лейкемия			

Результаты скрининга представлены в таблицах 2, 3 и 4.

В таблице 3, А представляет собой EC_{50} более чем 0,2 мкм; В представляет собой EC_{50} больше чем 0,2 мкм, но меньше чем 2 мкм; С представляет собой EC_{50} больше чем 2 мкм, но меньше чем 5 мкм; D представляет собой EC_{50} больше чем 5 мкм, но меньше чем 10 мкм; и E представляет собой EC_{50} больше чем 10 мкм. Отсутствие записи означает, что скрининг указанного соединения против указанной клеточной линии не проводился.

В таблице 4, А представляет собой EC_{50} более чем 0,2 мкм; В представляет собой EC_{50} больше чем 0,2 мкм, но меньше чем 1 мкм; С представляет собой EC_{50} больше чем 1 мкм, но меньше чем 5 мкм; D представляет собой EC_{50} больше чем 5 мкм, но меньше чем 10 мкм; и E представляет собой EC_{50} больше чем 10 мкм. Жирные буквы представляют собой EC_{50} меньше чем EC_{50} у примерного ProTide A.

В таблицах 2, 3 и 4, 'Ab EC_{50} ' относится к абсолютной EC_{50} и 'максимальное ингибирование' относится к ингибированию в процентах, достигнутому при наибольшей тестируемой концентрации.

Таблица 2

	Mia-Pa-Ca-2	HT29	HepG2	OVCAR 3	MCF-7
--	-------------	------	-------	---------	-------

соединение	Ab EC ₅₀ (мкМ)		Максимальное ингибирование (%)		Ab EC ₅₀ (мкМ)		Максимальное ингибирование (%)		Ab EC ₅₀ (мкМ)		Максимальное ингибирование (%)	
	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирование (%)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирование (%)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирование (%)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирование (%)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирование (%)		
Гемцит абин 8 В	0,03	79	0,22	65	28,0	54	>198	44	0,011	53		
	0,07	79	0,48	62	83,13	52	>198	48,5	0,07	52		
	0,53	82	8,55	62	21,33	57	>198	33,5	2,71	54		
FUDR 4 С	0,35	90	0,22	82	84,02	61	2,32	66	7,23	73		
	0,11	67	0,25	77	>198	48	2,81	67,5	15,80	66		
	1,01	89	1,91	81	70,60	65	-	-	27,25	89		
8-Cl- Ааденоз ин 5 D	0,42	85	1,96	73	-	-	-	-	1,83	85,7		
	0,43	87,6	1,41	76,5	-	-	-	-	1,69	88		
	1,97	99,7	3,82	94	-	-	-	-	4,30	99,6		
кордице пин 7 6 Е	84,73	88	32,74	87	-	-	-	-	-	-		
	3,32	98,90	7,79	79	-	-	-	-	-	-		
	40,89	95,7	24,34	82	-	-	-	-	-	-		
	7,92	98	10,75	97	-	-	-	-	-	-		

Таблица 2 (продолжение)

CCRF-CEM	MOLT-4	K562	HL-60	RL	RPMI-
----------	--------	------	-------	----	-------

соединение	Ab EC ₅₀ (мкМ) максимальное ингибирование (%)		Ab EC ₅₀ (мкМ) максимальное ингибирование (%)		Ab EC ₅₀ (мкМ) Top Inh (%)		Ab EC ₅₀ (мкМ) максимальное ингибирование (%)		Ab EC ₅₀ (мкМ) максимальное ингибирование (%)		8226 Ab EC ₅₀ (мкМ) максимальное ингибирование (%)	
Гемци табин	0,02	101	0,004	88	-	-	-	-	-	-	-	-
8	0,04	99, 9	0,009	84	>198	29	0,08	98	0,20	66,5	-	-
B	-	-	0,24	76, 4	-	-	-	-	-	-	-	-
FUDR	0,04	91, 9	-	-	-	-	-	-	-	-	0,11	99
4	0,03	97, 1	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05	95
C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8-CI- Ааден озин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Корди цепин	-	-	100,6	76, 5	117,5	94	117,5	56	>19	16,6	>19	17

Клофа рабин	A	98,7	A	84,1	E	23	A	97	B	77	D	89
1	A	98,7	A	82,7	E	24	A	97	B	70	D	91
2	A	98,7	A	98	E	29	A	98	B	65	D	92
3	A	99,6	A	96	E	24	A	97	B	63	D	91,6
A	A	99,4	B	93	E	32	B	97	C	99,8	C	97

Таблица 4

	HT29		HepG2		MCF-7		MOLT-4	
соединение	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирующее %	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирующее %	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирующее %	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Максимальное ингибирующее %
Клофарабин	B	68	C	57	B	54	A	94
A	C	86	D	99	D	99	B	100
9	B	70	B	53	-	45	A	92
10	B	70	C	55	E	51	A	93
11	B	69	C	58	E	57	A	91
12	0,37	71	0,29	54	-	44	0,04	91
13	B	68	-	49	-	49	A	89
14	B	71	B	52	-	48	A	95

15	0,33	69	0,37	51	-	47	0,03	90
16	B	71	B	53	-	47	A	97
17	B	69	B	52	-	46	A	88
18	B	66	B	53	-	44	A	88
19	B	68	B	51	-	47	A	90
20	B	69	B	54	-	48	A	89
21	B	69	B	53	-	49	A	90
22	B	69	-	47	-	50	A	89
23	B	68	C	51	-	48	A	89
24	B	70	C	54	-	49	A	88
25	B	67	-	49	-	43	A	86
26	B	64	-	49	-	44	A	84

Таблица 4 (продолжение)

	OVCAR 3		CCRF-CEM		K 562		HL-60	
соединение	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Макс	Ма	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Макс	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Макс
		имал	кси			имал		имал
		ьное	ьно			ьное		ьное
		инги	е			инги		инги
		биро	инг			биро		биро
		вани	иби			вани		вани
		е %	ров			е %		е %
			ани					
			е %					
Клофарабин	E	42	A	99	E	32	A	97
A	E	94	A	99	E	85	B	97

9	E	43	A	99	E	40	A	96
10	E	42	A	99	E	37	A	96
11	E	70	A	99	E	50	A	96
12	>198	41	<0,02	99	>198	40	0,07	96
13	E	80	A	99	E	44	A	96
14	E	43	A	99	E	36	A	96
15	>198	41	<0,02	99	>198	36	0,06	96
16	E	44	A	99	E	33	A	96
17	E	47	A	99	E	37	A	96
18	E	47	A	99	E	40	A	96
19	E	51	A	99	E	37	A	95
20	E	49	A	99	E	35	A	96
21	E	47	A	99	E	32	A	96
22	E	73	A	99	E	62	A	95
23	E	63	A	99	E	35	A	96
24	E	67	A	99	E	49	A	95
25	E	24	A	99	E	33	A	95
26	E	62	A	99	E	69	A	95

Таблица 4 (продолжение)

	KG-1		RL		RPMI-8226	
соединение	Максимальное ингибирование %		Максимальное ингибирование %		Максимальное ингибирование %	
	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Ab EC ₅₀ (мкМ)	Ab EC ₅₀ (мкМ)
Клофарабин	A	93	B	61	E	80
A	B	93	C	90	C	94

9	A	92	B	53	E	81
10	A	92	-	48	E	80
11	A	92	-	47	E	81
12	0,14	91	-	47	39,55	79
13	A	93	-	48	E	88
14	A	93	-	49	E	78
15	0,09	92	-	49	30,28	80
16	A	93	-	49	E	84
17	A	92	-	48	E	82
18	A	91	-	48	E	84
19	A	92	B	57	E	79
20	A	92	B	69	E	80
21	A	92	C	70	E	81
22	A	92	-	42	C	86
23	A	93	-	39	E	85
24	A	91	-	39	E	86
25	A	91	-	44	C	83
26	A	91	E	56	C	93

Как можно видеть из таблиц 3 и 4, определенные соединения настоящего изобретения были более активными, чем ProTide A относительно ряда различных линий раковых клеток.

Пример 28-метаболическая стабильность

Анализ проводили согласно опубликованному способу (Kuhnz, W.; Gieschen, H. Drug Metab. Dispos. **1998**, 26, 1120-1127).

Объединенные криоконсервированные гепатоциты размораживали, промывали и суспендировали в буфере Кребса-Хенселейта (pH 7,3). Реакцию инициировали добавлением испытуемого соединения (1 мкМ конечной концентрации) в клеточную суспензию и инкубировали в конечном объеме 100 мкл в плоскодонном 96-луночном планшете в течение 0 и 120 мин, соответственно, при 37°C/5% CO₂. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл ацетонитрила в инкубационную смесь. Затем,

образцы осторожно и кратко перемешивали на шейкере для планшетов, полностью переносили в 0,8 мл 96-луночный планшет с V-образным дном и центрифугировали при 2500 g в течение 15 мин при комнатной температуре. Каждый супернатант (150 мкл) переносили в чистую кассетную пробирку с последующим анализом ВЭЖХ-МС/МС на трипроквадрупольной системе Thermo Electron.

Для сравнения, исходный нуклеозид и соответствующий ProTide тестировали в том же анализе.

Результаты показаны в таблицах 5 и 6:

Таблица 5

соединение	Человеческие гепатоциты средний период полужизни (мин)
D	53
5	18
8-Cl-Аденозин	>120
B	139
8	27
Гемцитабин	-
C	24
4	15
FUDR	69
E	90
7	27
Кордицепин	48

Таблица 6

соединение	Человеческие гепатоциты средний период полужизни (мин)
A	24
1	В диапазоне 20-100
2	В диапазоне 20-100

3 Клофарабин	В диапазоне 20-100 >120
------------------------	--------------------------------

Пример 29-оценка клофарабина и отобранных дифосфатфосфорамидатов клофарабина в модели KG1a клеточной линии острой миелоидной лейкемии (ОМЛ)

Резюме

Клофарабин и примеры 1 и 2 выбирали для анализа, определяя: (1) обладают ли соединения настоящего изобретения повышенной активностью по сравнению с исходным соединением и (2) направлены ли соединения настоящего изобретения предпочтительно на лейкемические стволовые клетки (LSCs). Для того чтобы установить это, применяли клеточную линию острой миелоидной лейкемии, KG1a, поскольку она имеет незначительный компартмент, подобный компартменту стволовых клеток, с отчетливым иммунофенотипом (Lin⁻/CD34⁺/CD38⁻/CD123⁺). Соединения оценивали в расширенном диапазоне доз. Кроме того, эффекты соединений на компартмент стволовых клеток оценивали во всем диапазоне доз. Средняя LD₅₀ для клофарабина (концентрация лекарственного средства, требуемая для уничтожения 50% клеток) составляла $1,69 \times 10^{-8} \text{M}$. Пример 1 показал аналогичную среднюю величину LD₅₀ ($1,37 \times 10^{-8} \text{M}$), тогда как пример 2 показал значительно увеличенную среднюю величину LD₅₀ ($4,38 \times 10^{-8} \text{M}$ и $7,10 \times 10^{-8} \text{M}$, соответственно).

В условиях нормоксии, LSC (Lin⁻/CD34⁺/CD38⁻/CD123⁺) компартмент составлял ~3,5% суммарной клеточной линии. Однако в условиях гипоксии (1% и 5% кислорода) доля LSC показала зависимое от времени увеличение (вплоть до 23,7%). Более того, это полностью обращалось, когда клеточная линия была переведена обратно в нормоксические условия. Не было значимого различия в доле LSC в культурах между 1% и 5% кислорода. При рассмотрении относительной активности соединений в условиях нормоксии и гипоксии (5% кислорода), клофарабин показал значительное увеличение среднего значения LD₅₀ в условиях гипоксии ($1,69 \times 10^{-8} \text{M}$ - $5,31 \times 10^{-8} \text{M}$; P=0,01). Напротив, пример 1 не показал значительной разницы в средних значениях LD₅₀.

[00120] Цели

1. получить полную кривую зависимости реакции от цитотоксической дозы для серии отобранных соединений и их соответствующего исходного нуклеозида в KG1a клетках

2. установить эффекты тестируемых соединений на LSC компартмент во всем диапазоне применяемых концентраций

3. сравнить эффекты тестируемых соединений в условиях гипоксии (1% и 5% кислород)

4. изучить персистенцию $\gamma\text{H2A.X}$ очага в LSC клетках и клетках всей опухоли после обработки клофарабином и тестируемыми соединениями в условиях гипоксии

Материалы и способы

Условия для KG1a клеточной культуры

Клеточную линию KG1a острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) поддерживали в RPMI среде (Invitrogen, Paisley, UK) дополненной 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 20% фетальной бычьей сывороткой. Затем, клетки аликвотировали (10^5 клеток/100 мкл) в 96-луночные планшеты и инкубировали при 37°C в увлажненной нормоксической (20% кислорода) или гипоксической (1% или 5% кислорода) атмосфере в течение 48 часов в присутствии клофарабина или фосфорамидатов клофарабиндифосфата настоящего изобретения (1×10^{-10} М- 1×10^{-6} М). Кроме того, получали контрольные культуры, к которым не добавляли ни одного лекарственного средства. Затем, клетки собирали центрифугированием и анализировали проточной цитометрией, применяя Annexin V анализ

Измерение in vitro апоптоза

Культивируемые клетки собирали центрифугированием, и затем суспендировали в 195 мкл богатого кальцием буфера. Впоследствии 5 мкл Annexin V (Caltag Medsystems, Botolph Claydon, UK) добавляли к клеточной суспензии, и клетки инкубировали в темноте в течение 10 минут перед отмывкой. Наконец, клетки суспендировали в 190 мкл богатого кальцием буфера вместе с 10 мкл йодида пропидия. Апоптоз оценивали с помощью двухцветной иммунофлуоресцентной проточной цитометрии, как описано ранее. Затем, значения LD₅₀ (доза, необходимая для уничтожения 50% клеток в культуре) рассчитывали для каждого нуклеозидного аналога и фосфорамидата дифосфата.

Имунофенотипическая идентификация компартмента стволовых клеток лейкемии

KG1a клетки выращивали в течение 48 ч в присутствии широкого диапазона концентраций каждого нуклеозидного аналога и их соответствующего фосфорамидата дифосфата. Затем, клетки собирали и метили коктейлем анти-линейных антител (PE-cy7), анти-CD34 (FITC), анти-CD38 (PE) и анти-CD123 (PERCP cy5). Затем, субпопуляцию, экспрессирующую фенотип лейкемических стволовых клеток (LSC), идентифицировали и выражали как процент всех жизнеспособных клеток, оставшихся в культуре. Затем, процент оставшихся стволовых клеток наносили на график зависимости доза-эффект, и эффекты фосфорамидата дифосфата сравнивали с исходными нуклеозидами.

Клеточный сортинг

KG1a клетки выращивали в условиях гипоксии в течение 7 дней для получения 10^7 клеток и повышали процент клеток, экспрессирующих LSC фенотип. Затем, Lin⁻/CD34⁺/CD38⁻/CD123⁺ LSC и Lin⁻/CD34⁺/CD38⁺/CD123⁺ клетки 'объемной' опухоли очищали высокоскоростным клеточным сортированием, применяя FACS Melody клеточный сортер (Becton Dickenson) и помещали обратно в гипоксические условия для клеточных культур перед добавлением клофарабина или фосфорамидатов дифосфата клофарабин.

Анализ на фосфорилирование γ H2A.X

Фосфорилирование гистонового варианта γ H2A.X происходит в виде быстрого ответа на разрывы двухцепочечной ДНК. Набор для анализа фосфорилирования γ H2A.X (проточная цитометрия) представляет собой анализ на основе клеток, отформатированный

для проточной цитометрической детекции уровней фосфорилированного гистона γ H2A.X (Merck, UK). Клетки LSC и «объемной опухоли» культивировали в 96-луночных планшетах в присутствии клофарабина или фосфорамидатов дифосфата клофарабина. После 2 часов воздействия лекарственного средства клетки собирали центрифугированием, и затем фиксировали и делали проницаемыми для подготовки к окрашиванию и обнаружению. Гистон γ H2A.X, фосфорилированный по серину 139, обнаруживали добавлением анти-фосфо-гистона γ H2A.X, конъюгированного с APC. Затем, клетки прогоняли через проточный цитометр для количественного определения числа клеток, окрашенных положительно в отношении фосфорилированного гистона γ H2A.X.

Статистический анализ

Данные, полученные в данных экспериментах, оценивали, применяя однофакторный дисперсионный анализ. Все данные подтверждали как гауссиан или гауссовское приближение, применяя универсальный критерий K2. Значения LD₅₀ рассчитывали по нелинейной регрессии и линии наилучшего соответствия сигмоидальным кривым доза-эффект. Все статистические анализы проводили, применяя программное обеспечение Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Software Inc., San Diego, CA).

Результаты

Анализ цитотоксичности in vitro

Чувствительность к лекарственным средствам in vitro KG1a клеток оценивали, применяя тест с Annexin V/йодидом пропидия. Сигмоидальные кривые доза-эффект для каждого тестируемого соединения показаны на фигурах 1A-C. Результаты суммированы в таблице 7.

Таблица 7

соединение	среднее LD₅₀ (нМ)
Клофарабин	16,9
Пример 1	13,7
Пример 2	71,0

Клофарабин и соединения настоящего изобретения показали активность в наномолярном диапазоне; клофарабин и пример 1 имели аналогичные LD₅₀ величины, причем пример 1 является слегка более активным.

Фракция KG1a клеток, экспрессирующая LSC фенотип, модулируется гипоксией

KG1a клетки выращивали в условиях нормоксии и гипоксии и LSC фенотип отслеживали с течением времени. В условиях нормоксии, LSC фенотип стабильно поддерживался в приблизительно 3,5% клеток в культуре. Напротив, в условиях гипоксии, доля клеток в культуре, экспрессирующая LSC фенотип, повышалась зависящим от времени способом (Фигура 3A). Когда клетки затем переносили обратно в нормоксичные

условия культивирования, доля клеток, экспрессирующих LSC фенотип, снова возвращалась к ~3,5% зависящим от времени способом (Фигура 3В)

Сравнение клофарабина и соединений настоящего изобретения в условиях нормоксии и гипоксии

Учитывая наблюдаемое увеличение фенотипа LSC в условиях гипоксии, относительную активность клофарабина и соединений оценивали в KG1a клетках, культивируемых в нормоксических и гипоксических (5% O₂) условиях. Фигура 4 показывает наложенные сигмоидальные кривые доза-эффект для клофарабина и соединений настоящего изобретения. Результаты суммированы в таблице 8:

соединение	Нормоксия		Гипоксия		соотношение нормоксия/гипоксия
	средняя (нМ)	LD ₅₀	средняя (нМ)	LD ₅₀	
Клофарабин	16,9		53,1		31,8
Пример 1	13,7		16,3		84,0
Пример 2	71,0		95,0		74,7

Как видно, клофарабин показал значительное снижение активности при применении на клетках, культивируемых в условиях гипоксии. Это снижение активности не наблюдалось, когда примеры 1 и 2 применяли в тех же условиях гипоксии.

Клофарабин вызывает значительно меньшее повреждение ДНК в LSC, чем в клетках объемной опухоли в условиях гипоксии

В попытке понять, почему клетки, обработанные клофарабином, были менее чувствительны к действию лекарственного средства в условиях гипоксии, клетки выращивали в условиях гипоксии, и затем фракции LSC и объемные опухоли очищали, применяя высокоскоростной сортировку клеток. Затем, очищенные клетки подвергали воздействию лекарственного средства в течение 2 часов, и количество повреждений ДНК определяли количественно, применяя анализ фосфорилирования γ H2A.X. Фигура 5 показывает, что уровень повреждения ДНК в LSC был значительно ниже, чем в клетках объемной опухоли после обработки клофарабином. Напротив, примеры 1 и 2 вызывали одинаковые уровни повреждения ДНК как в LSC, так и в клетках объемной опухоли.

1. Что касается направленного воздействия на стволовые клетки, то все из испытанных соединений показали наличие направленного воздействия на стволовые клетки при концентрациях выше 10⁻⁸М. Пример 1 показал тенденцию к повышению селективности в отношении Lin⁻/CD34⁺/CD38⁻/CD123⁺ LSC.

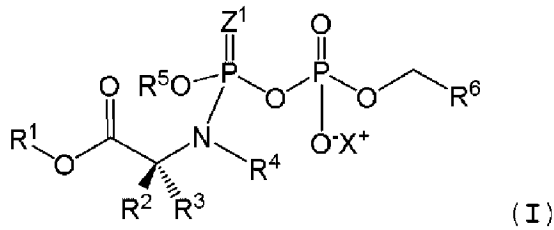
2. Было показано, что фенотип LSC индуцируется в условиях гипоксии, и это обращалось обратно, когда клетки вводили в нормоксические условия культивирования. Динамика изменений фракции LSC предполагает пластичность в фенотипе, а не избирательное расширение/сокращение в фиксированной субпопуляции LSC.

3. Клофарабин показал значительное снижение активности при применении на клетках, культивируемых в условиях гипоксии. Данное снижение активности не наблюдалось, когда примеры 1 и 2 применяли в тех же условиях гипоксии. Многие виды рака существуют в гипоксическом состоянии в организме человека.

Одним из объяснений пониженной активности клофарабина в условиях гипоксии является то, что в этих условиях наблюдается значительное расширение фракции LSC, и LSC показали значительно меньшее повреждение ДНК, что измеряется фосфорилированием γ H2A.X после кратковременного воздействия клофарабина. Напротив, примеры 1 и 2 индуцировали одинаковые уровни повреждения ДНК в клетках объемной опухоли и LSC при тех же условиях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



в которой

R^1 независимо при каждом появлении выбран из: C_1 - C_{24} -алкила, C_3 - C_{24} -алкенила, C_3 - C_{24} -алкинила, C_0 - C_4 -алкилен- C_3 - C_8 -циклоалкила и C_0 - C_4 -алкиленарила;

каждый R^2 и R^3 независимо при каждом появлении выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_3 -алкилен- R^7 ; или R^2 и R^3 , вместе с атомом, с которым они соединены, образуют 3-6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу;

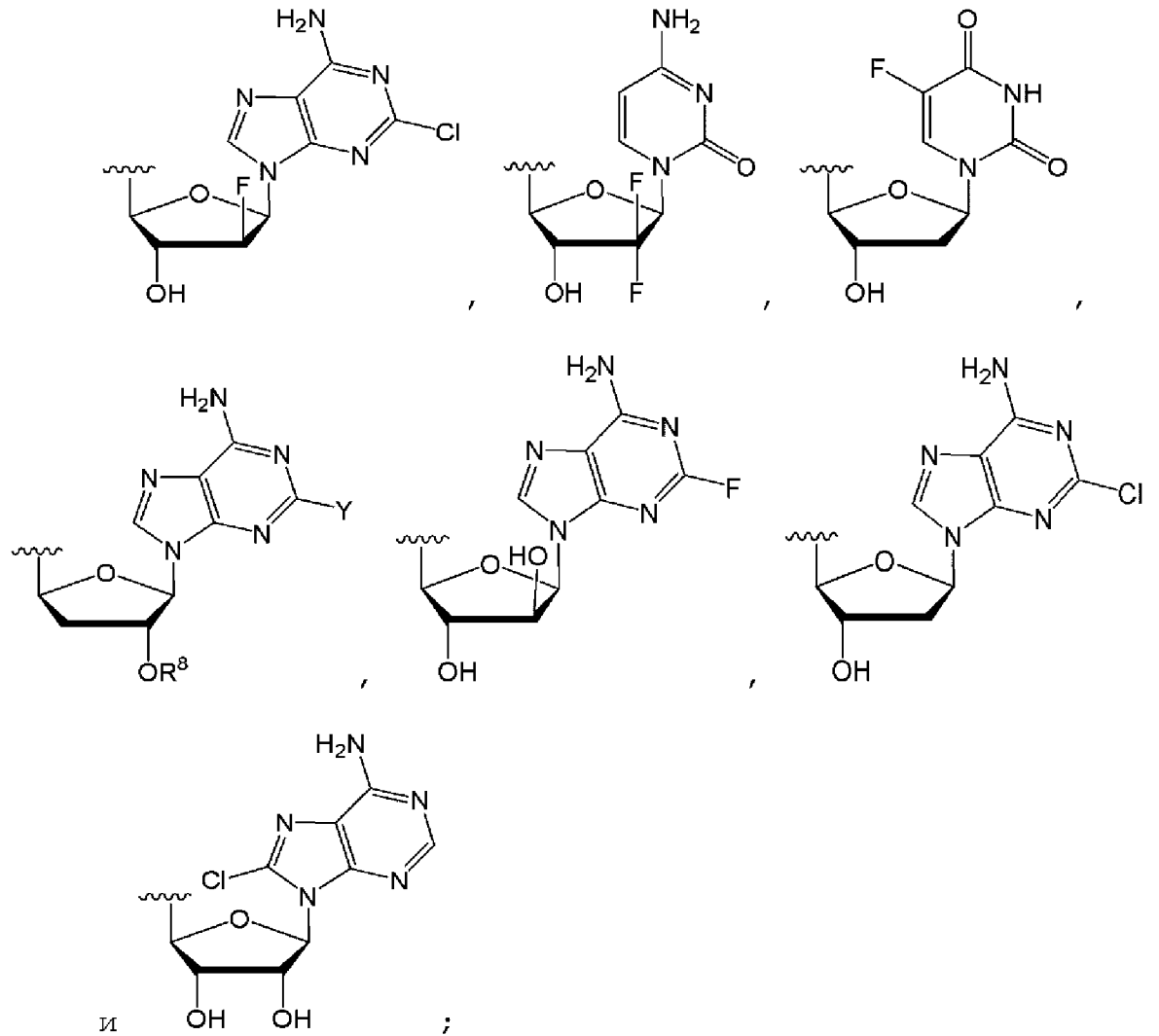
R^4 независимо при каждом появлении представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

или R^4 , группа, выбранная из R^2 и R^3 , и атомы, с которыми они соединены, могут образовывать 3-6-членную гетероциклоалкильную группу;

R^5 независимо при каждом появлении выбран из арила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила, C_3 - C_8 -циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_1 - C_3 -алкилен- R^{5a} и C_1 - C_8 -алкила, причем арил необязательно конденсирован с C_6 - C_8 -циклоалкилом;

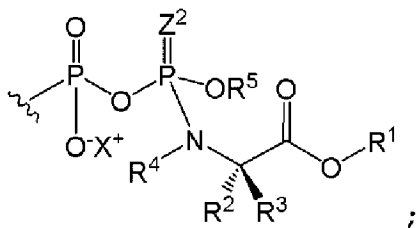
R^{5a} независимо при каждом появлении выбран из арила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила, C_3 - C_8 -циклоалкил, 3-7-членного гетероциклоалкила, причем арил необязательно конденсирован с C_6 - C_8 -циклоалкилом;

R^6 независимо выбран из:



R^7 независимо при каждом появлении выбран из арила, имидазола, индола, SR^a , OR^a , CO_2R^a , $CO_2NR^aR^a$, NR^aR^b и $NH(=NH)NH_2$;

R^8 независимо выбран из H и



каждый Z^1 и Z^2 независимо выбран из O и S;

Y независимо выбран из H, F, Cl и OMe;

X независимо при каждом появлении представляет собой фармацевтически приемлемый катион;

где любая арильная группа представляет собой или фенил или нафтил;

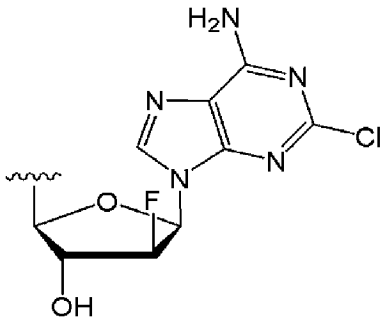
где когда любой из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^7 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, то алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена 1-4

заместителями, выбранными из: галогена, нитро, циано, NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$, OR^a ; SR^a , SOR^a , SO_3R^a , SO_2R^a , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, CO_2R^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, CONR^aR^a , $\text{CR}^a\text{R}^a\text{NR}^a\text{R}^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

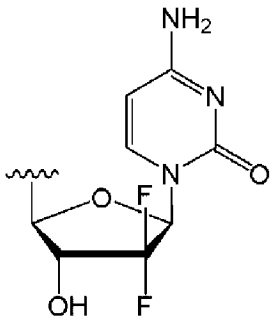
где R^a независимо при каждом появлении выбран из: H и C_1 - C_4 -алкила; и R^b независимо при каждом появлении выбран из: H , и C_1 - C_4 -алкила и $\text{C}(\text{O})$ - C_1 - C_4 -алкила.

2. Соединение по п. 1, в котором R^4 представляет собой H .

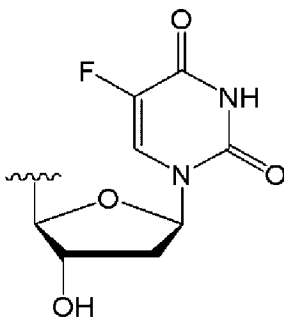
3. Соединение по пункту 1 или пункту 2, в котором R^6 представляет собой



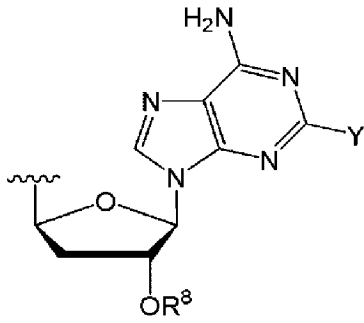
4. Соединение по пункту 1 или пункту 2, в котором R^6 представляет собой



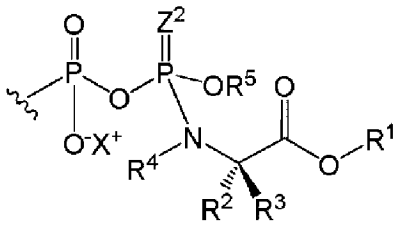
5. Соединение по пункту 1 или пункту 2, в котором R^6 представляет собой



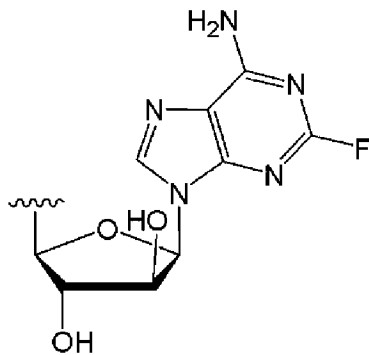
6. Соединение по пункту 1 или пункту 2, в котором R^6 представляет собой



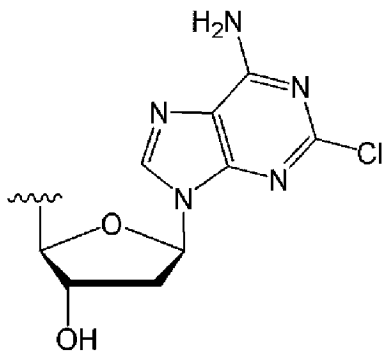
7. Соединение по п. 6, в котором Y представляет собой H.
8. Соединение по п. 6, в котором Y представляет собой F.
9. Соединение по любому из пунктов 6-8, в котором R⁸ представляет собой H.
10. Соединение по любому из пунктов 6-8, в котором R⁸ представляет собой



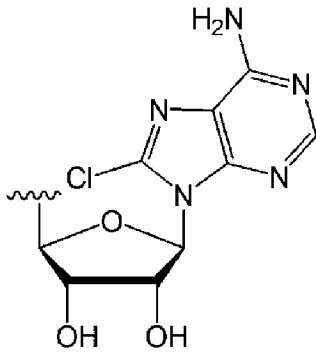
11. Соединение по п. 10, в котором Z² представляет собой O.
12. Соединение по п. 10, в котором Z² представляет собой S.
13. Соединение по пункту 1 или пункту 2, в котором R⁶ представляет собой



14. Соединение по пункту 1 или пункту 2, в котором R⁶ представляет собой



15. Соединение по пункту 1 или пункту 2, в котором R⁶ представляет собой



16. Соединение по любому из пунктов 1-15, в котором R^1 выбран из C_5 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_8 -алкила и бензила.

17. Соединение по п. 16, в котором R^1 представляет собой бензил.

18. Соединение по п. 16, в котором R^1 представляет собой C_1 - C_8 -алкил, например, этил.

19. Соединение по любому из пунктов 1-18, в котором R^3 представляет собой H.

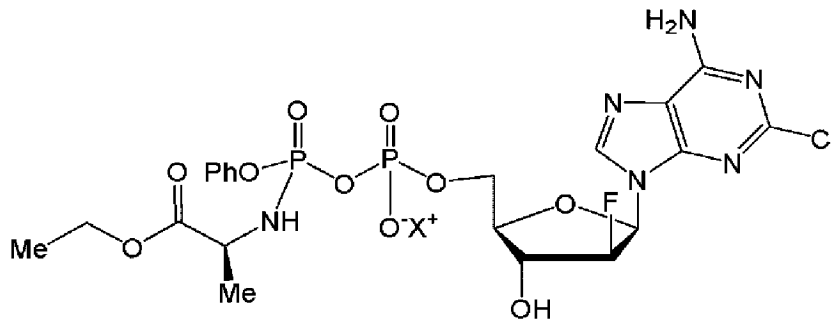
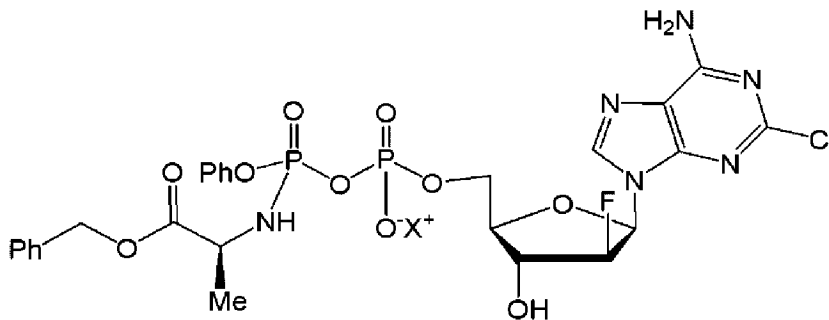
20. Соединение по любому из пунктов 1-19, в котором R^2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

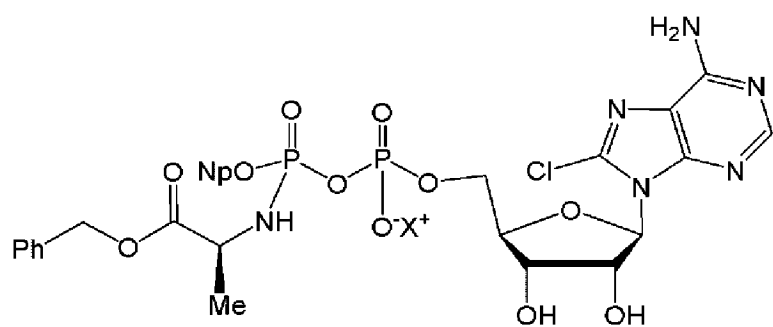
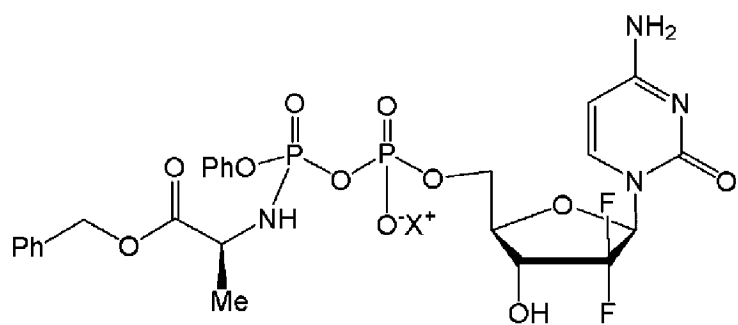
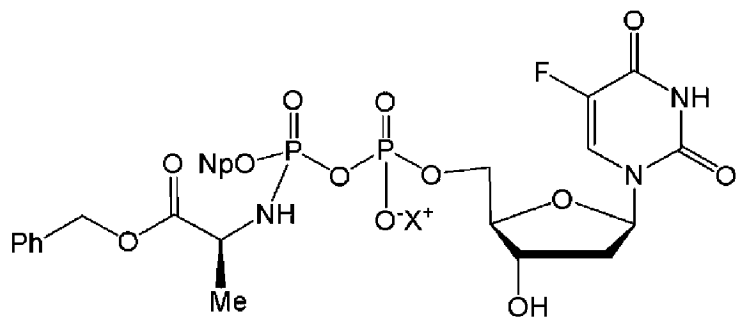
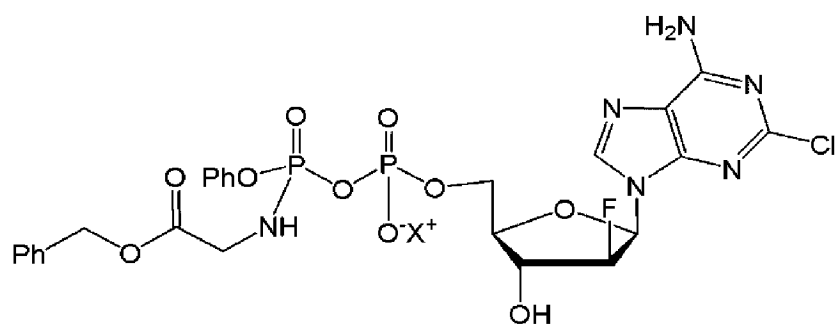
21. Соединение по любому из пунктов 1-19, в котором R^2 представляет собой H.

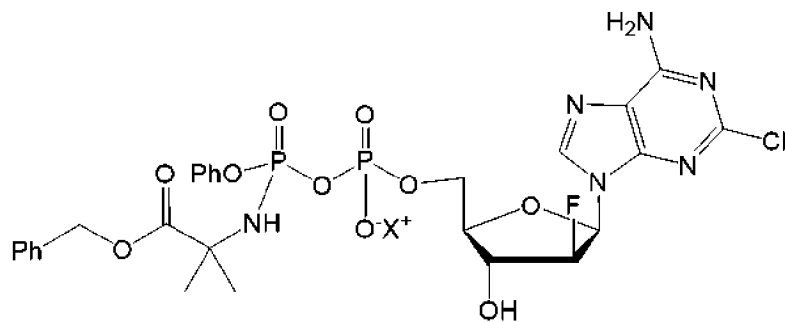
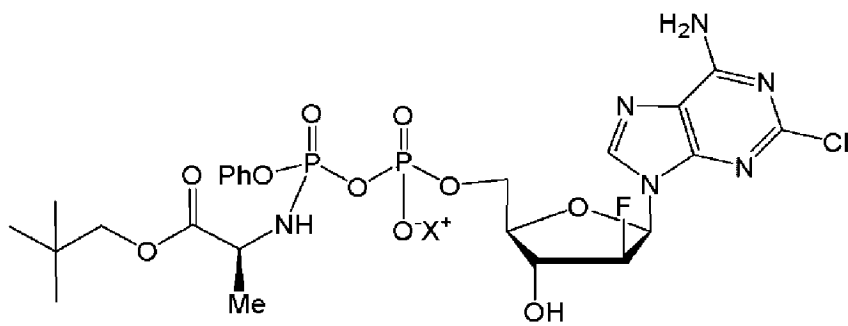
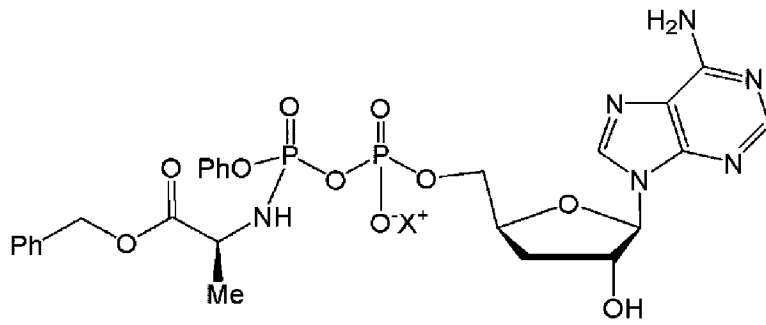
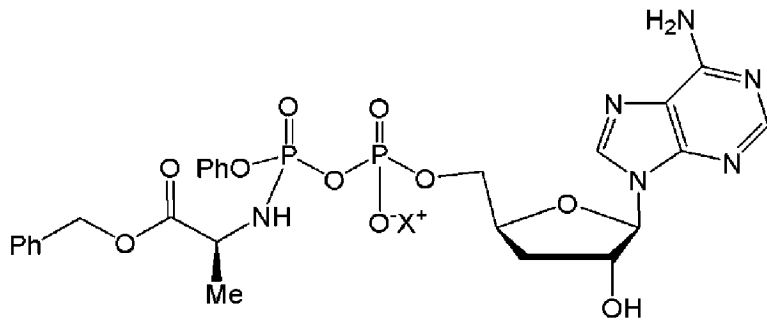
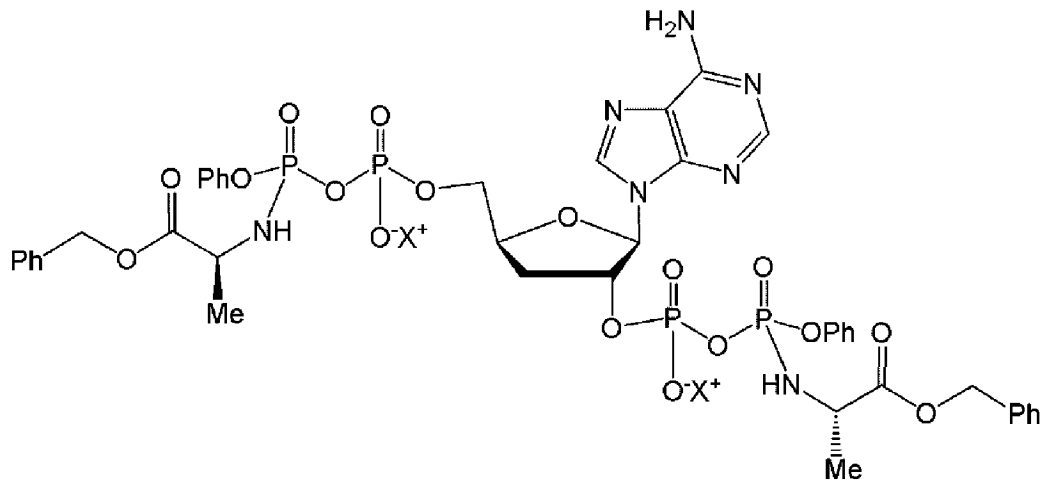
22. Соединение по любому из пунктов 1-21, в котором R^5 представляет собой фенил.

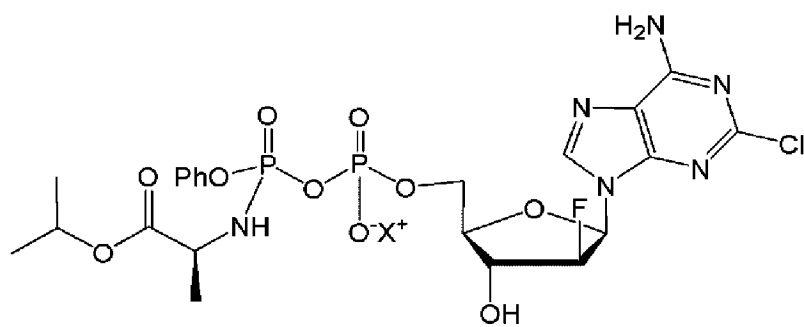
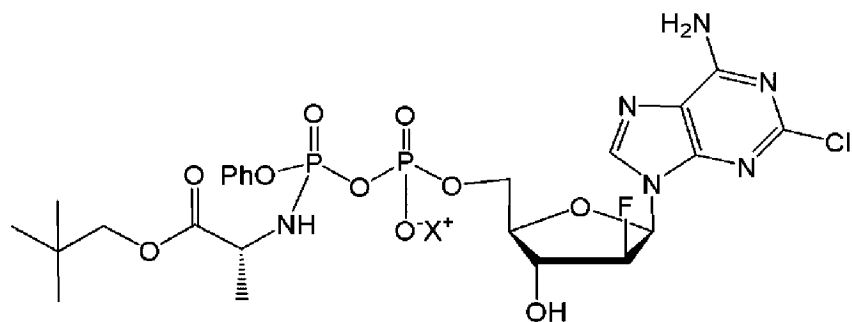
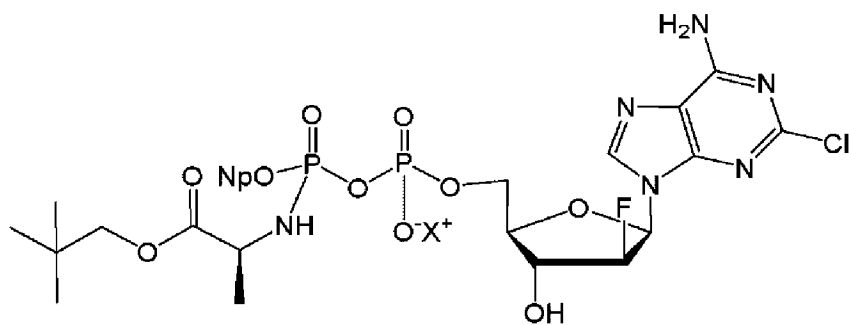
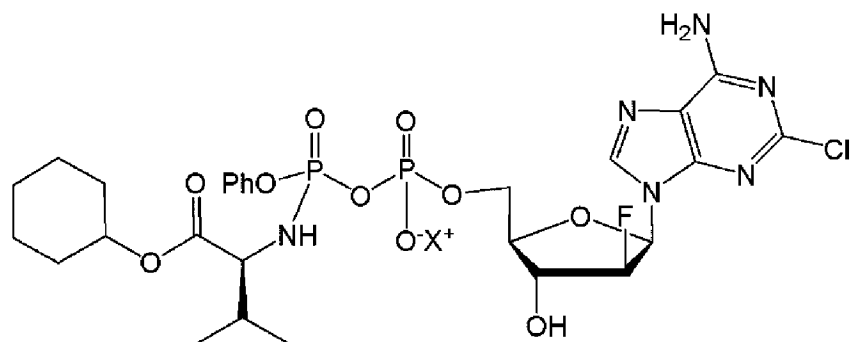
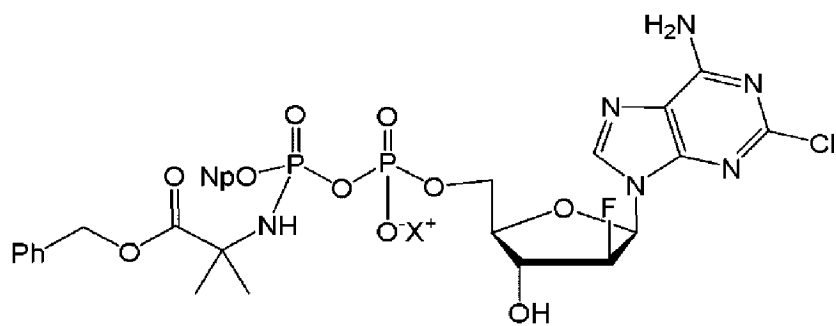
23. Соединение по любому из пунктов 1-21, в котором R^5 представляет собой нафтил.

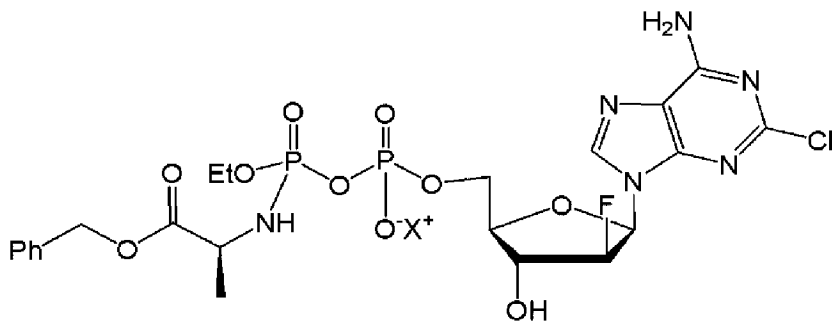
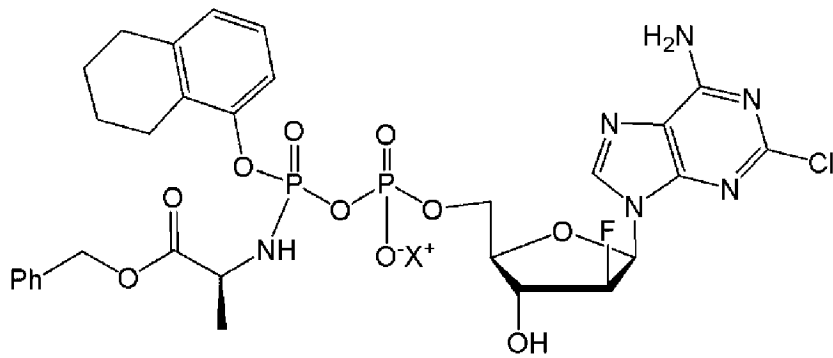
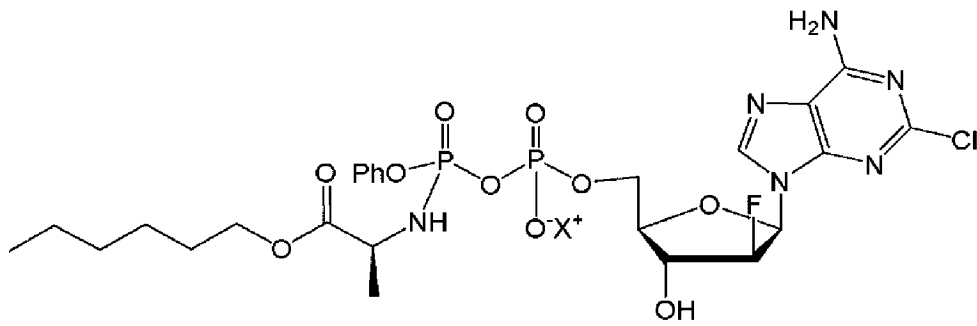
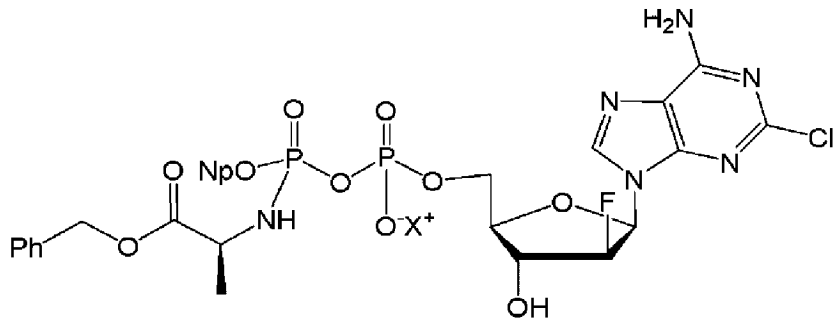
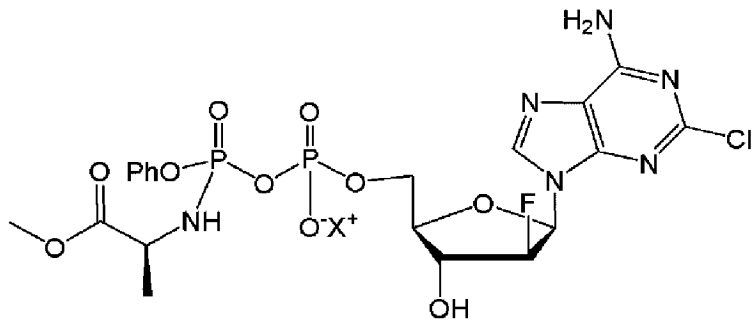
24. Соединение по п. 1, в котором соединение формулы (I) выбрано из:

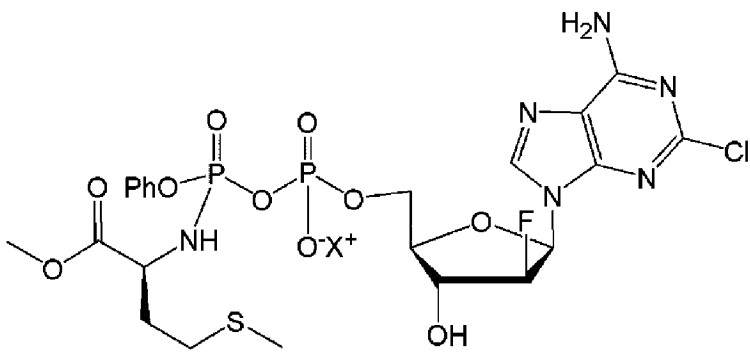
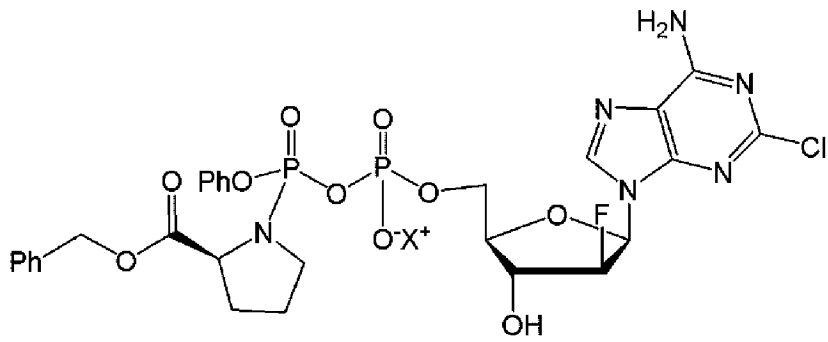
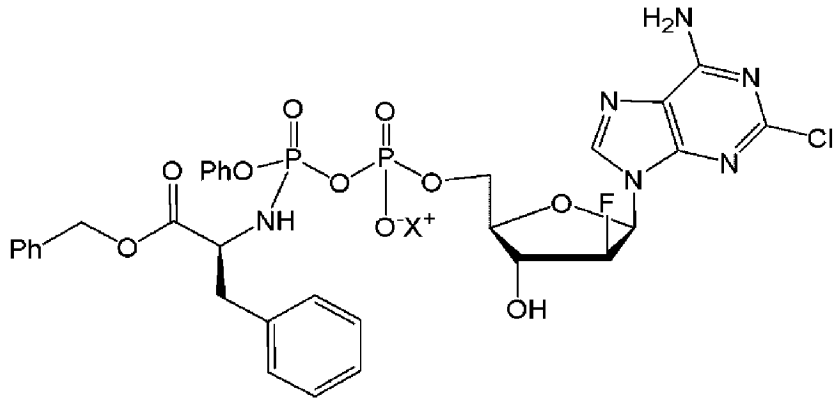
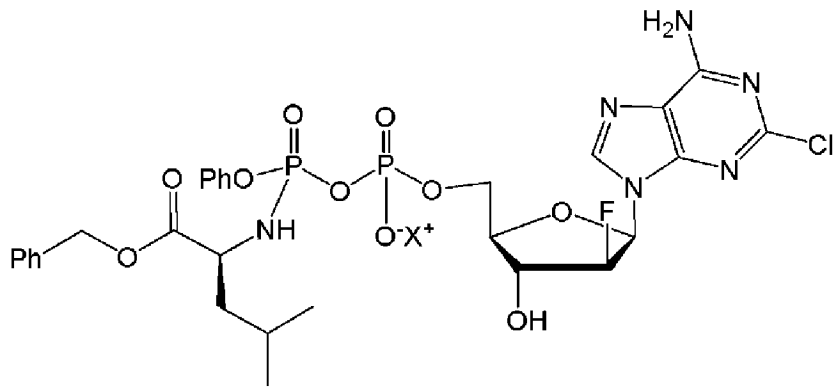


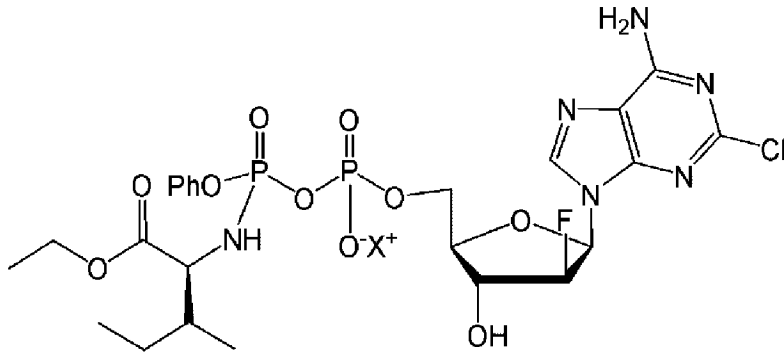




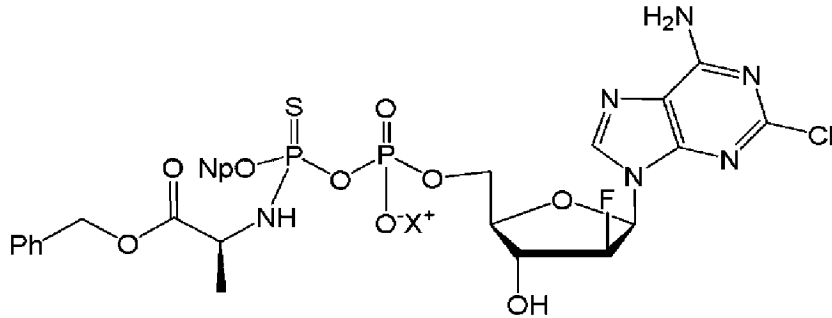








и



25. Соединение по любому из пунктов 1-24, в котором X^+ представляет собой катион металла или катион аммония.

26. Соединение по любому из пунктов 1-25 для медицинского применения.

27. Соединение по любому из пунктов 1-25 для применения в лечении рака.

28. Соединение для применения по п. 27, в котором рак представляет собой лейкемию или лимфому.

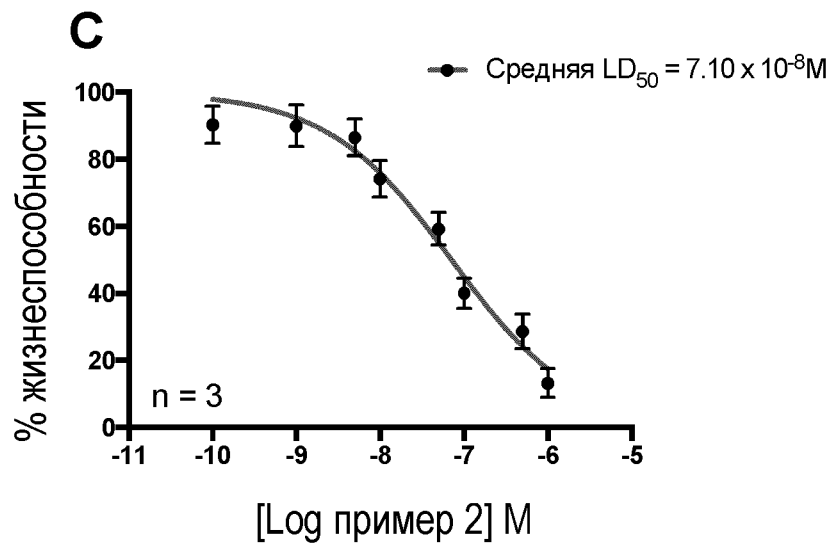
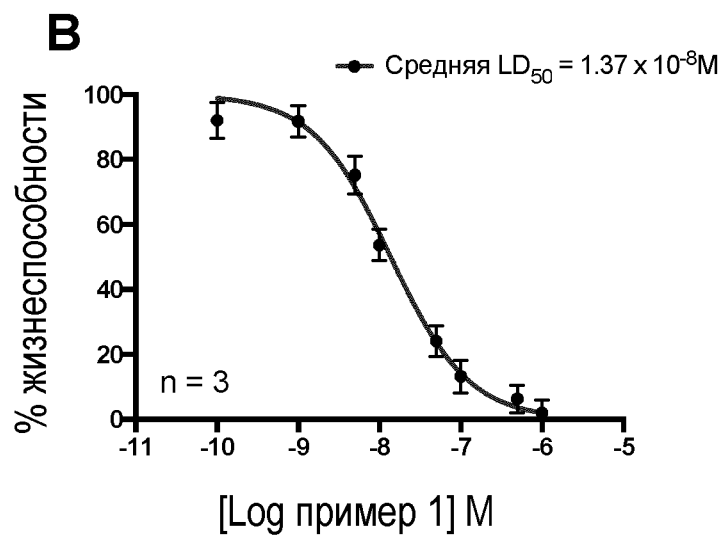
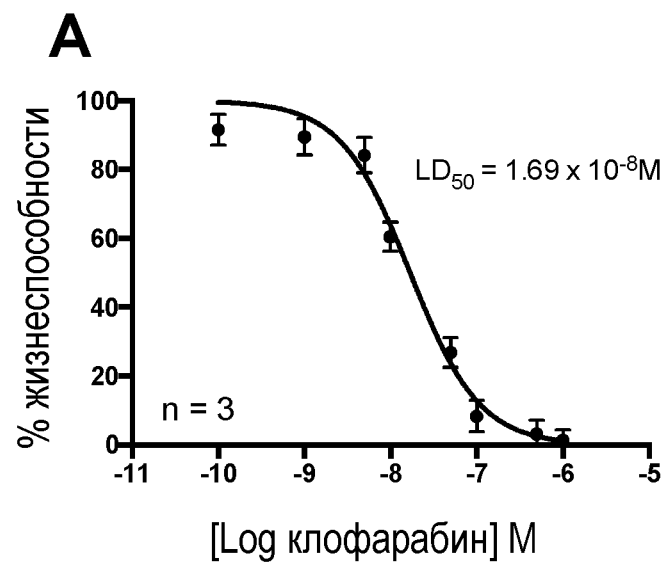
29. Соединение для применения по п. 28, в котором рак представляет собой лейкемию, выбранную из группы, состоящей из острой миелоидной лейкемии (ОМЛ), острой лимфоидной лейкемии (ОЛЛ), хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ), хронической лимфоидной лейкемии (ХЛЛ) и острой бифенотипической лейкемии (BAL).

30. Соединение для применения по п. 28, в котором рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-25 и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

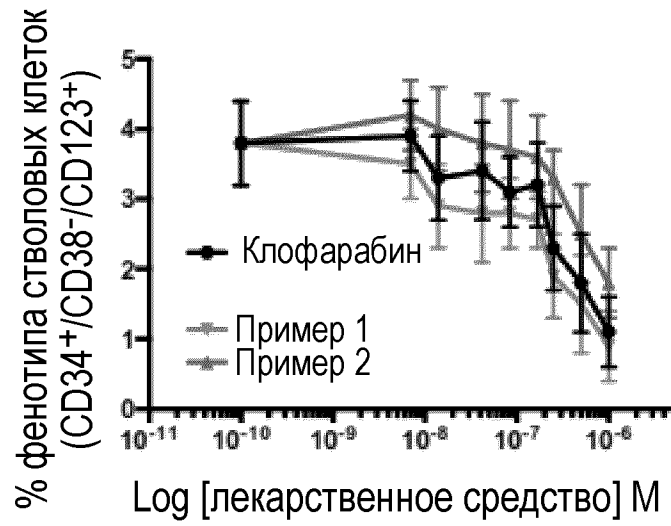
По доверенности

ФИГ.1

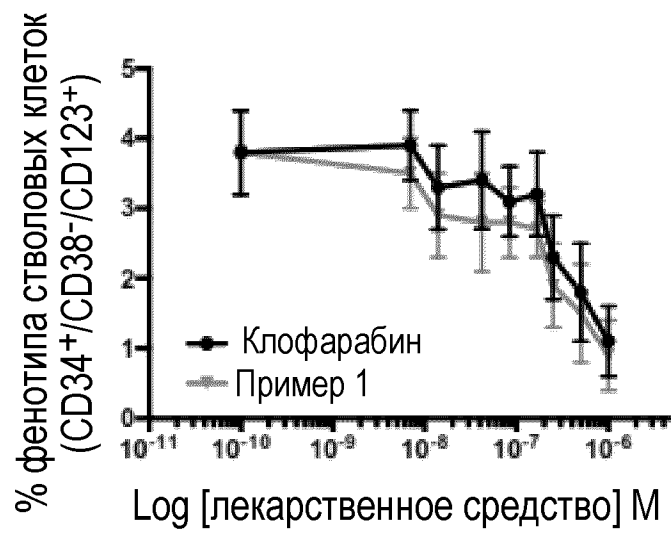


ФИГ.2

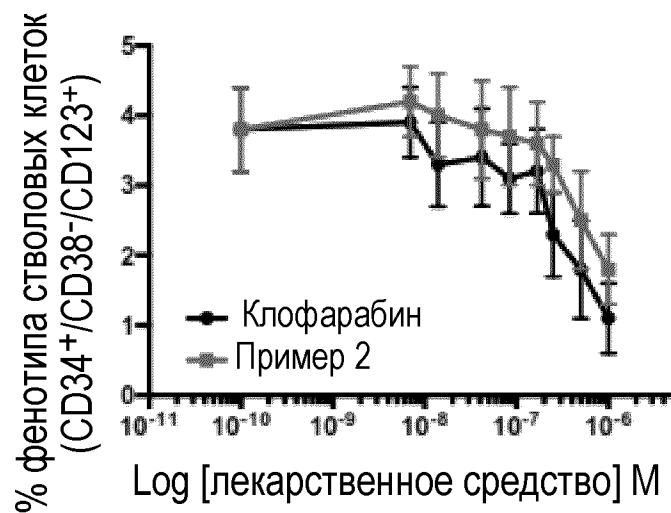
А



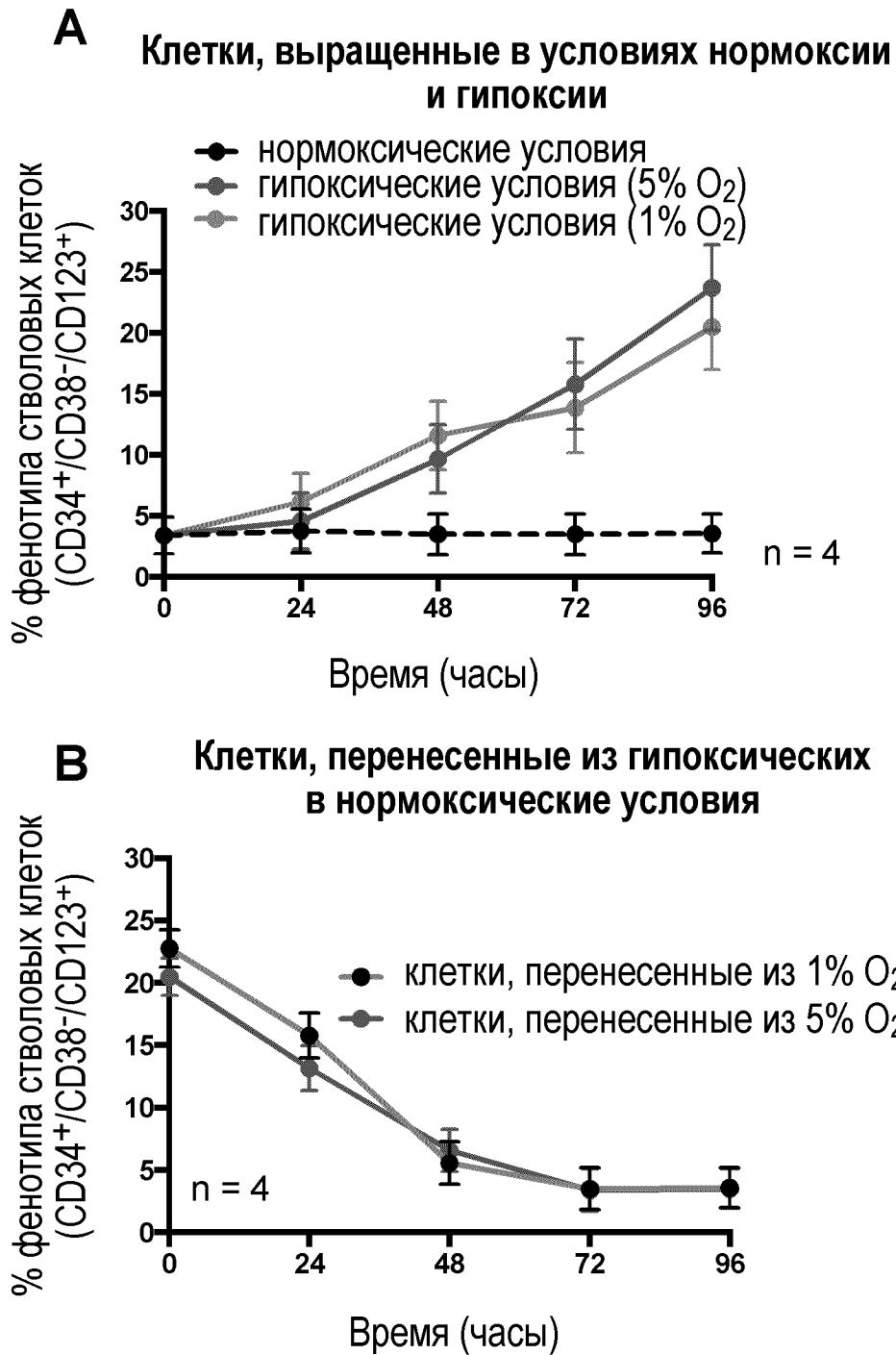
В



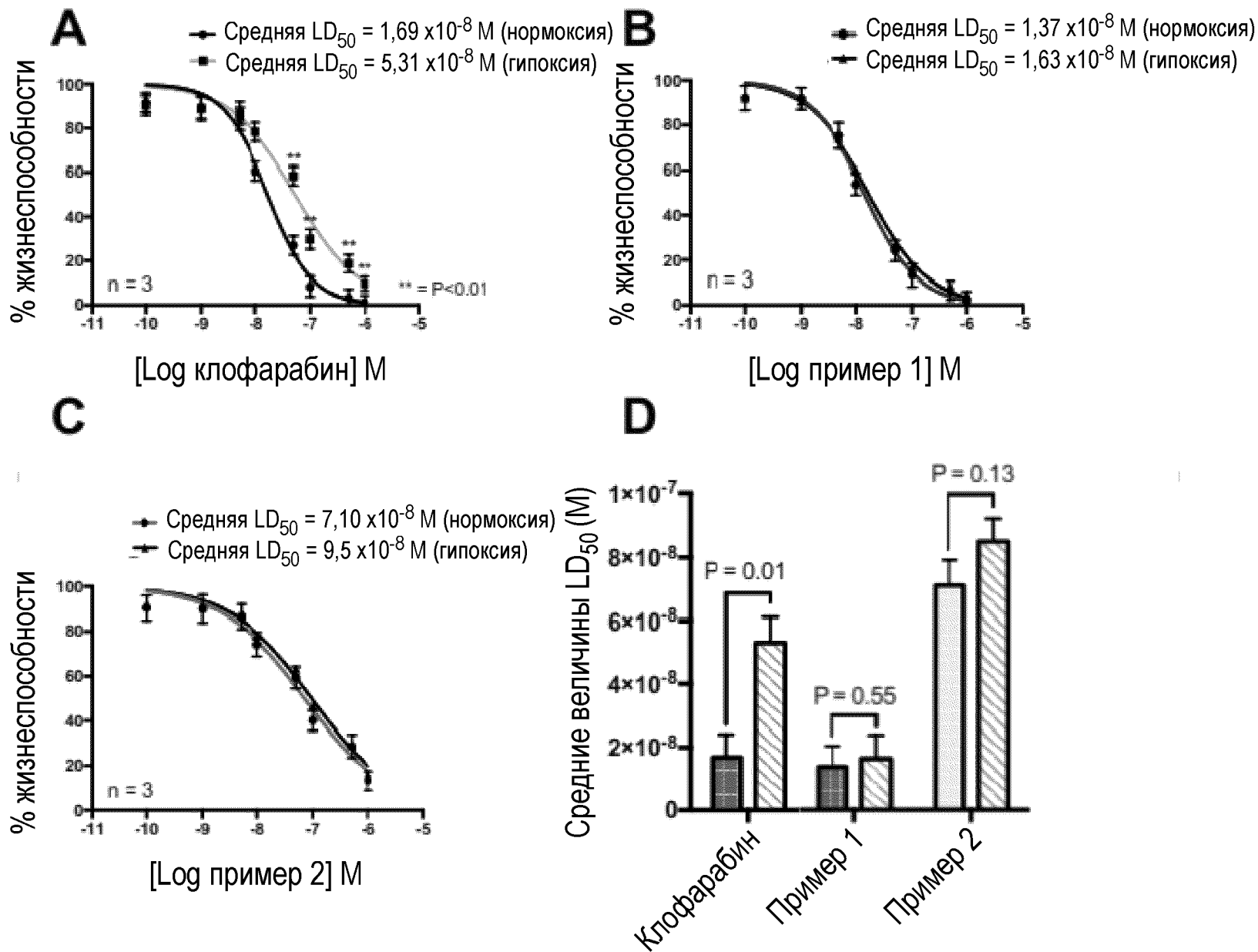
С



ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5

