

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037513**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.06

(21) Номер заявки
201892095

(22) Дата подачи заявки
2017.03.17

(51) Int. Cl. **A61K 31/7064** (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
C07H 19/11 (2006.01)
C07H 19/213 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/310,364; 62/355,382; 62/396,140**

(32) **2016.03.18; 2016.06.28; 2016.09.17**

(33) **US**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/US2017/023093**

(87) **WO 2017/161349 2017.09.21**

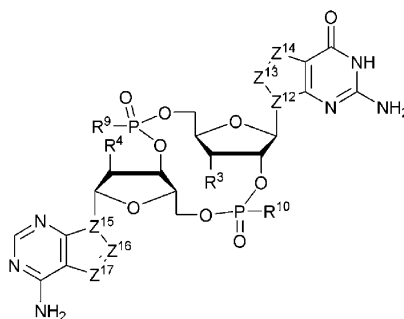
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИММБЮН СЕНСОР, ЭлЭлСи;
ДЗЕ БОРД ОФ РИДЖЕНТС ОФ
ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ ТЕХАС
СИСТЕМ (US)**

(72) Изобретатель:
**Чжун Боюй, Сунь Лицзюнь, Вэй
Ци, Дай Юаньвэй, Чэнь Чо, Чэнь
Чжицзянь, Ши Хэпин (US)**

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

(56) US-A1-20140329889
SHANAHAN et al. "Identification of c-di-GMP Derivatives Resistant to an EAL Domain Phosphodiesterase", Biochemistry, 2013, Vol. 52, p. 365-377, abstract, pg 369, Figure 3B
US-A1-20150010613
WO-A2-2014144666
ZHANG et al. "Cyclic GMP-AMP Containing Mixed Phosphodiester Linkages is an Endogenous High-Affinity Ligand for STING", Molecular Cell, 2013, Vol. 51, p. 226-235

(57) Описанными являются циклические динуклеотидные аналоги цГАМФ формулы Ic, способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, и применение соединений и композиций в медицинской терапии.



Формула Ic

037513 B1

037513

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение является продолжением международной заявки № PCT/US17/023093, поданной 17 марта 2017 г., которая испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/310364, поданной 18 марта 2016 г., предварительной заявки США № 62/355382, поданной 28 июня 2016 г., и предварительной заявки США № 62/396140, поданной 17 сентября 2016 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение с помощью ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым циклическим динуклеотидным цГАМФ аналогам, их фармацевтическим композициям, способам их получения и их применению в медицинской терапии. В частности, соединения настоящего изобретения усиливают иммунную реакцию тела активацией STING (стимулятор генов интерферонов) и являются пригодными для иммунотерапии рака, инфекционных заболеваний и иммунных расстройств. Соединения являются также пригодными в качестве вспомогательных лекарственных веществ для разработки вакцин против рака и инфекционных заболеваний.

Уровень техники

Цитозольная ДНК активирует интерфероны I типа и другие цитокины, которые являются важными для иммунной защиты от микробной инфекции и злокачественных клеток, но которые могут приводить в результате к аутоиммунной реакции. Данный ДНК сигнальный путь требует адаптерного белка STING (стимулятор генов интерферонов) и фактора транскрипции IRF3, но механизм обнаружения ДНК оставался до последнего времени неясным. WO 2014/099824 университета Техаса описывает, что цитозольные экстракты млекопитающих синтезировали циклический ГМФ-АМФ (цГАМФ) *in vitro* из АТФ и ГТФ в присутствии ДНК, но не РНК. Трансфекция ДНК или заражение вирусной ДНК клеток млекопитающего также запускает синтез цГАМФ. цГАМФ, связанный с STING, приводит к активации IRF3 и активации интерферонов I типа, включая интерферон- β (IFN- β). Таким образом, цГАМФ представляет собой первый циклический динуклеотид у животных, и он функционирует как эндогенный вторичный мессенджер, который запускает синтез интерферонов в ответ на цитозольную ДНК.

Посредством биохимического фракционирования и количественной масс-спектрометрии, изобретатели WO 2014/099824 также обнаружили цГАМФ синтазу (цГАС), которая принадлежит к семейству нуклеотидилтрансфераз. Сверхэкспрессия цГАС активировала транскрипционный фактор IRF3 и активировала IFN зависимым от STING способом. Нокаут цГАС ингибировал активацию IRF3 и стимулирование IFN трансфекцией ДНК или заражением вирусной ДНК. цГАС связывалась с ДНК в цитоплазме и катализировала синтез цГАМФ. Данные результаты показывают, что цГАС представляет собой цитозольный ДНК сенсор, который активирует интерфероны синтезом вторичного мессенджера цГАМФ. Изобретатели WO 2014/099824 также определили, что вторичный мессенджер цГАМФ, который они выделили и получили, содержит две фосфодиэфирных связи, одна между 2'-ОН ГМФ и 5'-фосфатом АМФ и вторая между 3'-ОН АМФ и 5'-фосфатом ГМФ; данную молекулу называют 2'3'-цГАМФ.

С тех пор в данной области было опубликовано несколько дополнительных патентных заявок:

US 20140205653 и US 20140341976 Aduro Biotech описывают циклические динуклеотидные (ЦДН) соединения, которые активируют и ингибируют STING соответственно. В частности, ЦДН настоящего изобретения обеспечивают в виде композиции, содержащей один или более циклических пуриновых динуклеотидов, которые активируют или ингибируют STING-зависимую активацию TBK1 и возникающий в результате синтез интерферона I типа.

WO 2015/077354 A1 университета Техаса описывает способы и композиции для лечения рака внутриопухолевым введением агониста стимулятора генов интерферонов (STING). В некоторых вариантах осуществления обеспечивают композиции и способы, относящиеся к способам лечения рака у субъекта, включающим введение субъекту эффективного количества агониста стимулятора генов интерферонов (STING), где агонист STING вводят внутриопухолево.

WO 2015/161762 Фуданьского университета описывают применение циклического динуклеотида цГАМФ для получения противоопухолевых лекарственных средств, где опухоль представляет собой рак желудка, рак легкого, рак толстой кишки, рак печени, рак простаты или рак поджелудочной железы. Было показано, что цГАМФ ингибирует рост линий опухолевых клеток человека у мышей с нарушенным иммунитетом.

WO 2015/185565 GlaxoSmithKline описывает класс циклических динуклеотидных соединений или их фармацевтически приемлемую соль и таутомеры, композиции, комбинации и лекарственные средства, содержащие указанные соединения, и способы их получения. Настоящее изобретение также относится к применению указанных соединений, комбинаций, композиций и лекарственных средств в лечении заболеваний и расстройств, при которых модулирование STING является полезным, например воспалении, аллергических и аутоиммунных заболеваниях, инфекционных заболеваниях, раке и в качестве вспомогательных веществ вакцин.

WO 2014/179335 мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга описывает композиции, способы, наборы и анализы, относящиеся к применению и/или эксплуатации изомеров цГАМФ, а также структуре фермента цГАС.

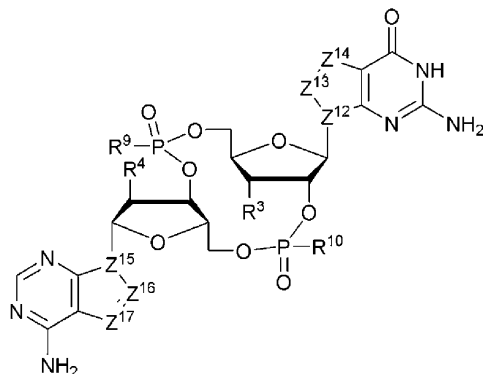
Все еще существует необходимость в обнаружении и разработке новых циклических динуклеотид-

ных цГАМФ аналогов для применения в медицинской терапии. В частности, все еще необходимы цГАМФ аналоги с большей активностью, стабильностью и специфичностью, чем эндогенный цГАМФ. цГАМФ аналоги с превосходной безопасностью и эффективностью в животных моделях человеческих заболеваний, включая рак и инфекционные заболевания, еще предстоит разработать.

Сущность настоящего изобретения

Формула I включает формулу Ic.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы Ic



Формула Ic

где Z^{12} и Z^{15} представляют собой N;

Z^{13} и Z^{16} представляют собой CH;

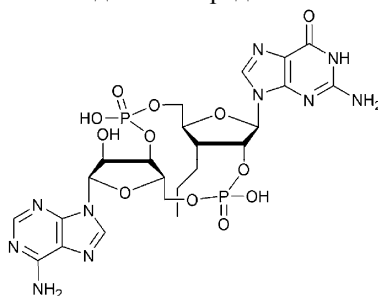
Z^{14} и Z^{17} независимо представляют собой CH или N;

R^3 представляет собой н-пропил или 2,2,2-трифторэтил-О-;

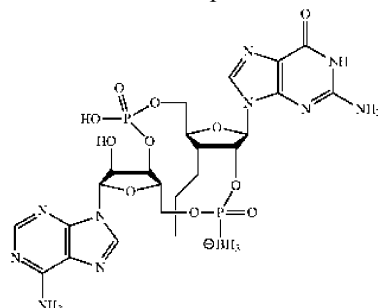
R^4 представляет собой гидроксил;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой гидроксил, тиол или борано ($-BH_3$), или его фармацевтически приемлемой соли.

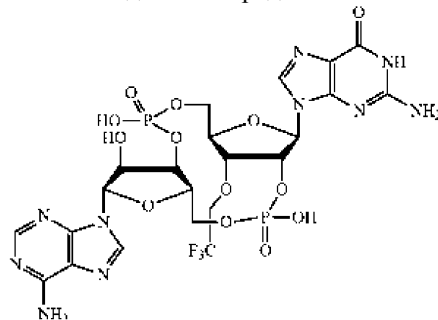
В другом варианте осуществления соединение представляет собой:



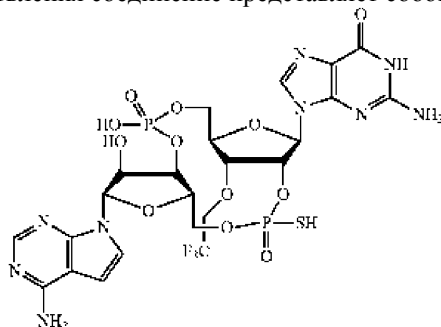
В другом варианте осуществления соединение представляет собой:



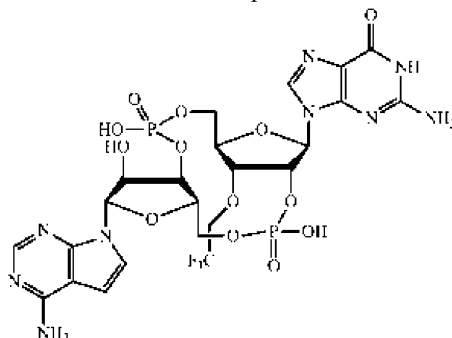
В другом варианте осуществления соединение представляет собой:



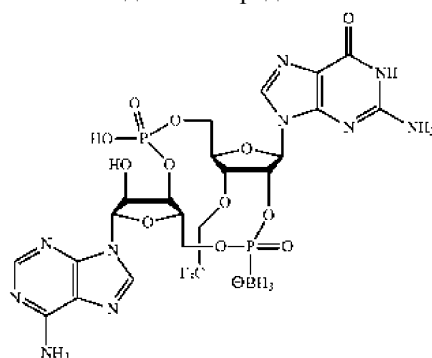
В другом варианте осуществления соединения представляет собой:



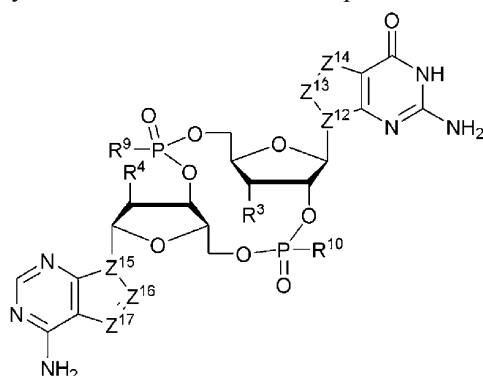
В другом варианте осуществления соединения представляет собой:



В другом варианте осуществления соединения представляет собой:



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Ic



Формула Ic

где Z^{12} и Z^{15} представляют собой N;

Z^{13} и Z^{16} представляют собой CH;

Z^{14} и Z^{17} независимо представляют собой CH или N;

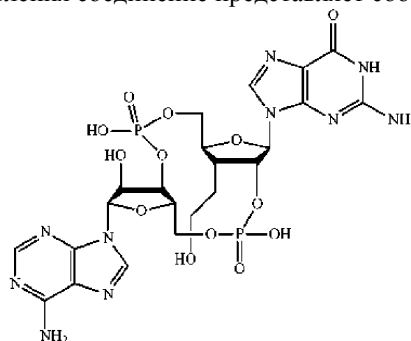
R^3 представляет собой C_2 алкил, функционализированный одной тиольной, амина, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино или гидроксильной группой;

R^4 представляет собой гидроксил;

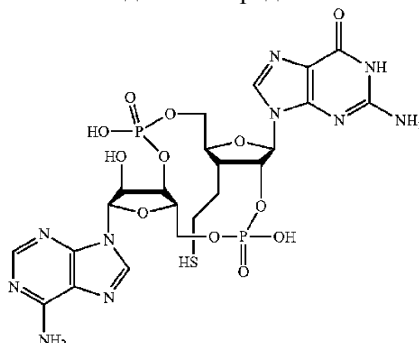
R^9 и R^{10} независимо представляют собой гидроксил или тиол;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления соединение представляет собой:



В другом варианте осуществления соединение представляет собой:



В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы Ic для получения лекарственного средства для стимулирования или активации иммунного ответа у пациента, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы Ic для получения лекарственного средства для лечения рака у пациента, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы Ic в комбинации с ингибитором иммунных контрольных точек для получения лекарственного средства для лечения рака у пациента, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы Ic для получения лекарственного средства для лечения инфекционного заболевания у пациента, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы Ic для получения лекарственного средства для лечения иммунного расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к иммуногенной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию и соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению иммуногенной композиции для получения лекарственного средства для лечения заболевания у пациента, нуждающегося в этом.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к новым аналогам цГАМФ, их фармацевтическим композициям и их применению в терапии. 2'3'-цГАМФ представляет собой эндогенный вторичный мессенджер, продуцируемый клетками млекопитающих. Он представляет собой лиганд с высоким сродством к STING, вызывая в нем конформационные изменения, и эффективный индуктор интерферонов I типа. цГАС и цГАС-цГАМФ путь являются важными для запуска воспалительных реакций на свою и чужеродную ДНК. Как таковой, цГАС является важной для иммунной защиты против микробных патогенов, которые содержат ДНК и требуют ДНК в их жизненных циклах. Данные патогены включают ДНК вирусы, ретровирусы, включая ВИЧ, бактерии, включая микобактерию туберкулеза, грибы и паразиты. цГАС может также обнаруживать опухолевую ДНК и является важной для врожденного иммунитета тела против раковых клеток. Активация цГАС-цГАМФ-STING пути является важной для иммунотерапии рака.

В качестве эффективного индуктора интерферонов I типа цГМФ (и, следовательно, цГМФ аналоги настоящего изобретения) обеспечивают рациональный иммуномодулятор. Как таковое, соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в качестве вспомогательного вещества вакцины, в частности с мукозальными вакцинами, и его можно формулировать с иммуногенами и доставлять в виде циклического ди-ГМФ и циклического ди-АМФ в качестве вспомогательных веществ вакцин (см., например, Pedersen, et al. PLoS ONE, Nov 2011, 6, 11, e26973; Ebensen et al., Vaccine 29, 2011, 5210-5220; Chen et al., Vaccine 28, 2010, 3080-3085). Действительно, данные вспомогательные вещества являются часто более эффективными, поскольку цГМФ (и цГМФ аналоги настоящего изобретения) являются более эффективными, чем циклический ди-ГМФ при стимулировании интерферонов.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой соединение формулы Ic. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой соединение формулы Ic в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, который включает, но не ограничивается, ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как антитела к PD-1, PD-L1 или CTLA-4. Терапевтический агент, применяемый в комбинации с соединением формулы Ic, также включает облучение опухолей или химиотерапевтический агент, мишенью которого являются опухолевые клетки.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве вспомогательного вещества и иммуногена для целевого патогена.

Как применяют в настоящем изобретении:

Термин "C₁₋₆алкил", отдельно или в комбинации с другими группами, относится к моновалентным алкильным группам с линейной или разветвленной цепью, содержащим 1-6 атомов углерода. Примеры C₁₋₆алкильных групп включают, но не ограничиваются, метильную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, втор-бутильную и трет-бутильную группы. Предпочтительными являются C₁₋₄алкилы.

Термин "соединение настоящего изобретения" или "соединение формулы Ic" включает все полиморфы, радиомеченные производные, таутомеры, стереоизомеры и оптические изомеры соединений формулы Ic и их солей, если не указано иначе.

Термин "эффективное количество" обозначает количество лекарственного средства или фармацевтического агента, который будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, которого добивается, например, исследователь или врач-клиницист.

Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает любое количество, которое по сравнению с соответствующим субъектом, который не получает данное количество, приводит в результате к улучшенному лечению, выздоровлению, предотвращению или облегчению заболевания, расстройства или побочного эффекта, или снижению скорости развития заболевания или расстройства. Термин также включает в свой объем количества, эффективные для улучшения нормальной физиологической функции.

Термин "профилактика" включает предотвращение и относится к мере или способу, который предполагается для предотвращения, а не вылечивания и лечения заболевания. Предотвращение относится к снижению риска приобретения или развития заболевания, вызывающего по меньшей мере один клинический симптом заболевания, не развивающегося у субъекта, который может подвергаться воздействию агента, вызывающего заболевание, или субъекта, предрасположенного к заболеванию, перед возникновением заболевания.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, материалам, композициям и лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и животного без избыточной токсичности, раздражения или другой проблемы или осложнения, в соответствии с приемлемым соотношением риск/польза.

Термин "фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества" включают все разбавители, носители, связующие, регуляторы сыпучести и другие компоненты фармацевтических составов, с которыми вводят соединение настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут быть в твердой или жидкой форме. В твердой форме соединение настоящего изобретения может быть в виде большого количества твердых состояний от полностью аморфных до полностью кристаллических.

Термин "аморфный" относится к состоянию, в котором у материала отсутствует дальний порядок на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, и он может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно, данные материалы не дают характерные рентгеновские дифракционные картины и, проявляя свойства твердого вещества, более формально описываются как жидкости. При нагревании возникает изменение свойств твердого вещества на свойства жидкости, которое характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка ("фазовый переход второго рода").

Термин "кристаллический" относится к твердой фазе, в которой материал имеет регулярную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает характерную рентгеновскую дифрак-

ционную картину с определенными пиками. Данные материалы при достаточном нагревании будут также проявлять свойств жидкости, но изменение из твердого состояния до жидкого характеризуется фазовым изменением, обычно первого порядка ("температура плавления").

Соединения настоящего изобретения могут обладать способностью кристаллизоваться в виде более чем одной формы, характеристика, которая известна как полиморфизм, и ясно, что данные полиморфные формы ("полиморфы") включены в объем настоящего изобретения. Полиморфизм обычно может возникать как ответ на изменения температуры или давления или обоих и может также быть результатом изменения способа кристаллизации. Полиморфы можно отличать по различным физическим характеристикам, известным в данной области техники, таким как дифракционные рентгенограммы, растворимость и температура плавления.

Также следует отметить, что некоторые соединения могут образовывать таутомеры. "Таутомеры" относятся к соединениям, которые представляют собой взаимопревращающиеся формы структуры конкретного соединения и которые отличаются перестановкой атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут быть в равновесии в результате перемещения электронов и атома (обычно H). Например, енолы и кетоны представляют собой таутомеры, поскольку они легко взаимопревращаются обработкой их кислотой или основанием. Ясно, что все таутомеры и смеси таутомеров соединений настоящего изобретения включены в объем соединений настоящего изобретения.

Соединения формулы Ic могут быть в форме соли. Обычно соли настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли. Соли, включенные в термин "фармацевтически приемлемые соли", относятся к нетоксичным солям соединений настоящего изобретения. Для обзора подходящих солей, смотри, например, Berge et al, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли присоединения кислоты. Фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты можно получить реакцией соединений формулы Ic с подходящей неорганической или органической кислотой (такой как бромистоводородная, хлористоводородная, серная, азотная, фосфорная, п-толуолсульфо, бензолсульфо, метансульфо, этансульфо, нафтилинсульфо, такой как 2-нафталинсульфо), необязательно в подходящем растворителе, таком как органический растворитель, получая соль, которую обычно выделяют, например, кристаллизацией и фильтрованием. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты соединения формулы Ic может представлять собой, например, гидробромидную, гидрохлоридную, сульфатную, нитратную, фосфатную, п-толуолсульфонатную, бензолсульфонатную, метансульфонатную, этансульфонатную или нафталинсульфонатную (например, 2-нафталинсульфонатную) соль. Можно применять другие фармацевтически неприемлемые соли, например трифторацетаты, например, при выделении соединений настоящего изобретения, и они включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает в свой объем все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы соединений формулы Ic.

Хотя и возможно для применения в терапии вводить соединение настоящего изобретения в виде неочищенного вещества, можно предоставлять соединение настоящего изобретения в виде активного ингредиента в фармацевтической композиции. Данные композиции можно получить способом, хорошо известным в фармацевтической области техники, и они содержат по меньшей мере одно активное соединение. Соответственно, настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение настоящего изобретения и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Вспомогательное вещество (вещества) должны быть совместимыми, в смысле быть совместимыми с другими ингредиентами композиции и невредными для их реципиента. Согласно другому аспекту настоящего изобретения также обеспечивают способ получения фармацевтической композиции, содержащей агент или его фармацевтически приемлемые соли, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтическая композиция может быть для применения в лечении и/или профилактике любого из заболеваний, описанных в настоящем изобретении.

Обычно соединение настоящего изобретения вводят в фармацевтически эффективном количестве. Фактически вводимое количество соединения будет обычно определять лечащий врач, в свете соответствующих обстоятельств, включая заболевание, которое лечат, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов у пациента и подобные. Фармацевтические композиции могут присутствовать в виде единичных лекарственных форм, содержащих заранее определенное количество активного ингредиента на единичную дозу. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единичная доза содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для того, чтобы вызывать требуемый терапевтический эффект, в сочетании с фармацевтическим вспомогательным веществом, средой или носителем. Стандартные единичные лекарственные формы включают заранее заполненные, предварительно измеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюли, таблетки, капсулы или подобные, в случае твердых композиций.

Предпочтительные композиции единичных доз представляют собой композиции, содержащие дневную дозу или поддозу, или подходящую ее часть, активного ингредиента. Данные единичные дозы,

следовательно, можно вводить один раз или более одного раза в день. Данные фармацевтические композиции можно получить любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

Фармацевтические композиции можно приспособлять для введения любым подходящим путем, например пероральным (включая буккальный или сублингвальный), ректальным, ингаляцией, интраназальным, местным (включая буккальный, сублингвальный или трансдермальный), вагинальным или парентеральным (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный или внутрикожный) путем. Данные композиции можно получить любым способом, известным в области фармацевтики, например, смешением активного ингредиента с носителем (носителями) или вспомогательным веществом (веществами).

Фармацевтические композиции, приспособленные для перорального введения, можно предоставлять в виде дискретных единиц, таких как капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; пищевые пены или крема или жидкие эмульсии масло-в-воде или жидкие эмульсии вода-в-масле.

Например, для перорального введения в виде таблетки или капсулы активный лекарственный компонент можно комбинировать с пероральным, нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным вспомогательным веществом, таким как этанол, глицерин, вода и подобные. Порошки получают измельчением соединения до подходящего мелкого размера и смешением с полученным аналогично фармацевтическим вспомогательным веществом, таким как пищевой углевод, такой как, например, крахмал или маннитол. Могут также присутствовать ароматизаторы, консерванты, диспергаторы и красители.

Капсулы получают приготовлением порошковой смеси, как описано выше, и заполнением формованных желатиновых оболочек.

Вспомогательные вещества, включая регуляторы сыпучести и смазывающие агенты, такие как коллоидный оксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль, можно добавлять к порошковой смеси перед операцией заполнения. Разрыхлитель или агент, увеличивающий растворимость, такой как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия, можно добавлять, увеличивая доступность лекарственного средства при проглатывании капсулы.

Более того, при желании или необходимости, вспомогательные вещества, включая подходящие связующие, регуляторы сыпучести, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, разрыхлители и красители, можно также вводить в данную смесь. Подходящие связующие включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воски и подобные. Смазывающие агенты, применяемые в данных лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и подобные. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и подобные. Таблетки формулируют, например, получением порошковой смеси, гранулированием или комкованием, добавлением смазывающего вещества и разрыхлителя и прессованием таблеток. Порошковую смесь получают смешением соединения, подходящим образом измельченного, с разбавителем или основой, как описано выше, и, необязательно, со связующим, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, агентом, замедляющим растворение, таким как парафин, ускорителем поглощения, таким как четвертичная соль, и/или абсорбирующим агентом, таким как бентонит, каолин или фосфат дикальция. Порошковую смесь можно гранулировать смачиванием связующим, таким как патока, крахмальная паста, экстракт слизи Акейдия или растворы целлюлозных или полимерных материалов, и продавливанием через сита. В качестве альтернативы гранулированию порошковую смесь можно прогонять через таблетировочную машину, и полученные в результате неидеальные куски разбивать до гранул. Гранулы можно смазывать для предотвращения слипания с формовочной головкой таблетующей машины посредством добавления стеариновой кислоты, стеаратной соли, талька или минерального масла. Затем смазанную смесь прессуют до таблеток. Соединения настоящего изобретения можно также смешивать с сыпучим инертным носителем и прессовать до таблеток непосредственно без осуществления стадий гранулирования или комкования. Можно добавлять прозрачное или непрозрачное защитное покрытие, состоящее из герметизирующего слоя шеллака, покрытия из сахара или полимерного материала и полировочного покрытия из воска. Красящие вещества можно добавлять к данным покрытиям для того, чтобы различать различные единичные дозы.

Пероральные жидкости, такие как раствор, суспензии, сиропы и эликсиры, можно получить в виде единичной лекарственной формы так, чтобы указанное количество содержало предварительно определенное количество соединения. Сиропы можно получить растворением соединения в подходящим образом ароматизированном водном растворе, тогда как эликсиры получают применением нетоксичной спиртовой среды. Суспензии можно формулировать диспергированием соединения в нетоксичной среде. Можно также добавлять солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленсорбитольные эфиры, консерванты, ароматизирующую добавку, такую как масло мяты перечной, или натуральные подсластители или сахарин, или другие искусственные красители, и подобные.

Если потребуется, композиции единичных доз для перорального введения можно микроинкапсули-

ровать. Композицию можно также получить для пролонгированного или задержанного высвобождения, например, нанесением покрытия или включением материала в виде частиц в полимер, воск или подобные.

Соединения настоящего изобретения можно также вводить в виде липосомных систем доставки, таких как небольшие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и многослойный везикулы. Липосомы можно получить из ряда фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. Фармацевтические композиции, приспособленные для трансдермального введения, можно предоставлять в виде дискретных пластырей, предназначенных для нахождения в тесном контакте с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени.

Фармацевтические композиции, приспособленные для местного введения, можно формулировать в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Для обработки глаз или других внешних тканей, например рта и кожи, композиции предпочтительно наносят в виде местной мази или крема. При формулировании в виде мази активный ингредиент можно применять или с парафиновой или смешиваемой с водой основой для мази. Альтернативно, активный ингредиент можно формулировать в виде крема с основой для крема масло-в-воде или основой вода-в-масле.

Фармацевтические композиции, приспособленные для местных введений на глаз, включают глазные капли, где активный ингредиент растворяют или суспендируют в подходящем носителе, особенно водном растворе.

Фармацевтические композиции, приспособленные для местного введения в рот, включают таблетки для рассасывания, пастилки и средства для полоскания рта.

Фармацевтические композиции, приспособленные для ректального введения, можно предоставлять в виде суппозитория или в виде клизм.

Лекарственные формы для назального или ингаляционного введения можно удобно формулировать в виде аэрозолей, растворов, суспензий, капель, гелей или сухих порошков.

Композиции для интраназального введения включают водные композиции, вводимые в нос в виде капель, или насос под давлением. Подходящие композиции содержат воду в качестве разбавителя или носителя для данной цели. Композиции для введения в легкое или нос могут содержать один или более вспомогательных веществ, например один или более суспендирующих агентов, один или более консервантов, один или более поверхностно-активных веществ, один или более агентов, регулирующих тоничность, один или более сорастворителей, и могут содержать компоненты для контролирования pH композиции, например буферную систему. Кроме того, композиции могут содержать другие вспомогательные вещества, такие как антиоксиданты, например метабисульфит натрия, и агенты, исправляющие вкус лекарственного средства. Композиции можно также вводить в нос или другие области дыхательных путей распылением. Интраназальные композиции могут обеспечивать доставку соединения (соединений) формулы Iс или (а) его фармацевтически приемлемой соли (солей) во все области носовой полости (целевая ткань) и, кроме того, могут обеспечивать сохранение контакта соединения (соединений) формулы Iс или (а) его фармацевтически приемлемой соли (солей) с целевой тканью в течение более длительного периода времени. Подходящий режим дозирования для интраназальных композиций заключается в медленном вдыхании пациентом через нос после очистки носовой полости. В процессе вдыхания композицию можно вводить в одну ноздрю при сдавливании рукой другой ноздри. Затем данный способ можно повторить для другой ноздри. Обычно, одну или две струи в одну ноздрю можно вводить способом выше один, два или три раза в день, идеально один раз в день. Особенный интерес представляют интраназальные композиции, пригодные для введения один раз в день.

Суспендирующий агент (агенты), если он включен, будет обычно присутствовать в количестве 0,1-5% (вес./вес.), таком как 1,5-2,4% (вес./вес.), относительно суммарного веса композиции. Примеры фармацевтически приемлемых суспендирующих агентов включают, но не ограничиваются, авицеф (микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия), карбоксиметилцеллюлозу натрия, вигум, трагакант, бентонит, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбопол и полиэтиленгликоли.

Композиции для введения в легкое или нос могут содержать один или более вспомогательных веществ, и их можно защищать от микробного или грибкового инфицирования и роста включением одного или более консервантов. Примеры фармацевтически приемлемых антимикробных агентов или консервантов включают, но не ограничиваются, четвертичные аммониевые соединения (например, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, цетримид, хлорид цетилпиридиния, хлорид лауралкония и хлорид миристилпиколиния), ртутные агенты (например, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути и тимеросал), спиртовые агенты (например, хлорбутанол, фенилэтиловый спирт и бензиловый спирт), антибактериальные эфиры (например, эфиры парагидроксибензойной кислоты), хелатирующие агенты, такие как эдетат натрия (EDTA) и другие антимикробные агенты, такие как хлоргексидин, хлоркрезол, сорбиновая кислота и ее соли (такие как сорбат калия) и полимиксин. Примеры фармацевтически приемлемых противогрибковых агентов или консервантов включают, но не ограничиваются, бензоат натрия, сорбиновую кислоту, пропионат натрия, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен. Консервант (консерванты), если он включен, может присутствовать в количестве 0,001-1% (вес./вес.), таком как 0,015-

0,5% (вес./вес.) относительно суммарного веса композиции. Композиции (например, когда по меньшей мере одно соединение находится в суспензии) могут содержать один или более поверхностно-активных веществ, которые действуют, облегчая растворение частиц лекарственного средства в водной фазе композиции. Например, количество применяемого поверхностно-активного вещества представляет собой количество, которое не будет вызывать пенообразования при смешении. Примеры фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ включают жирные спирты, сложные эфиры и эфиры, такие как монолеат полиоксиэтилен (20) сорбитана (полисорбат 80), эфиры макрогола и полоксамеры. Поверхностно-активное вещество может присутствовать в количестве приблизительно 0,01-10% (вес./вес.), таком как 0,01-0,75% (вес./вес.), например, приблизительно 0,5% (вес./вес.) относительно суммарного веса композиции.

Один или более агентов, регулирующих тоничность, можно включать для достижения тоничности с жидкостями тела, например, жидкостями полости носа, приводя в результате к сниженной степени раздражения. Примеры фармацевтически приемлемых агентов, регулирующих тоничность, включают, но не ограничиваются, хлорид натрия, декстрозу, ксилитол, хлорид кальция, глюкозу, глицерин и сорбитол. Агент, регулирующий тоничность, если он присутствует, можно включать в количестве 0,1-10% (вес./вес.), таким как 4,5-5,5% (вес./вес.), например, приблизительно 5,0% (вес./вес.) относительно суммарного веса композиции.

Композиции настоящего изобретения можно забуферить добавлением буферных агентов, таких как цитрат натрия, лимонная кислота, триметамол, фосфаты, такие как фосфат динатрия (например, додекагидратная, гептагидратная, дигидратная и безводная форма), или фосфат натрия и их смеси.

Буферный агент, если он присутствует, можно включать в количестве 0,1-5% (вес./вес.), например, 1-3% (вес./вес.) относительно суммарного веса композиции.

Примеры веществ, исправляющих вкус лекарственного средства, включают сукралозу, сахарозу, сахарин или его соль, фруктозу, декстрозу, глицерин, кукурузный сироп, аспартам, ацесульфам-К, ксилитол, сорбитол, эритритол, глицирризинат аммония, тауматин, неотам, маннитол, ментол, эвкалиптовое масло, камфору, натуральный ароматизирующий агент, искусственный ароматизирующий агент и их комбинации.

Один или более сорастворителей можно включать для облегчения растворимости лекарственного соединения (соединений) и/или других вспомогательных веществ. Примеры фармацевтически приемлемых сорастворителей включают, но не ограничиваются, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, этиленгликоль, глицерин, этанол, полиэтиленгликоли (например, PEG300 или PEG400) и метанол. В одном варианте осуществления, сорастворитель представляет собой пропиленгликоль.

Сорастворитель (сорастворители), если они присутствуют, можно включать в количестве 0,05-30% (вес./вес.), таком как 1-25% (вес./вес.), например, 1-10% (вес./вес.) относительно суммарного веса композиции.

Композиции для введения ингаляцией включают водные, органические или водные/органические смеси, сухой порошок или кристаллические композиции, вводимые в дыхательные пути насосом под давлением или ингалятором, например, резервуарным ингалятором сухого порошка, однократным ингалятором сухого порошка, многодозовым ингалятором сухого порошка с отмеренными дозами, назальными ингаляторами или аэрозольными ингаляторами под давлением, небулайзерами или инсуффляторами. Подходящие композиции содержат воду в качестве разбавителя или носителя для данной цели, и их можно обеспечивать с общепринятыми вспомогательными веществами, такими как буферные агенты, регуляторы тоничности и подобные. Водные композиции можно также вводить в нос и другие области дыхательных путей распылением. Данные композиции могут представлять собой водные растворы или суспензии или аэрозоли, доставляемые из упаковок под давлением, таких как ингалятор отмеренных доз, с применением подходящего сжиженного пропеллента.

Композиции для введения местно в нос (например, для лечения ринита) или в легкое включают аэрозольные композиции под давлением и водные композиции, доставляемые в полость носа насосом под давлением. Композиции, которые не находятся под давлением и являются пригодными для введения местно в полость носа, являются особенно интересными. Подходящие композиции содержат воду в качестве разбавителя или носителя для данной цели. Водные композиции для введения в легкое или нос можно обеспечивать с общепринятыми вспомогательными веществами, такими как буферные агенты, регуляторы тоничности и подобными. Водные композиции можно также вводить в нос распылением.

Распылитель жидкости можно обычно применять для доставки жидкой композиции в полости носа. Жидкая композиция может быть водной или неводной, но обычно является водной. Данный распылитель жидкости может иметь дозирующее сопло или дозирующее отверстие, через которое распределяют отмеренную дозу жидкой композиции после приложения пользователем силы на насосный механизм распылителя жидкости. Данные распылители жидкости обычно обеспечивают с резервуаром с несколькими отмеренными дозами жидкой композиции, причем дозы можно наносить последовательным нажатием на насос. Дозирующее сопло или отверстие можно конфигурировать для вставки в ноздри пользователя для дозирования спрея жидкой композиции в полость носа.

Порошковые композиции для местной доставки в легкое ингаляцией можно, например, предостав-

лять в виде капсул и картриджей, например, из желатина или блистерной упаковки, например из слоистой алюминиевой фольги, для применения в ингаляторе или инсуффляторе. Композиции в виде порошковых смесей обычно содержат порошковую смесь для ингаляции соединения формулы Iс или его фармацевтически приемлемой соли и подходящей порошковой основы (носителя/разбавителя/вспомогательного вещества), такой как моно-, ди- или полисахариды (например, лактоза или крахмал). Композиции в виде сухого порошка могут также содержать, в дополнение к лекарственному средству и носителю, дополнительное вспомогательное вещество (например, трехкомпонентный агент, такой как эфир сахара, например, октаацетат целлобиозы, стеарат кальция или стеарат магния).

Фармацевтические композиции, приспособленные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекции, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители. Композиции могут присутствовать в однодозовых или многодозовых контейнерах, например герметичных ампулах и пробирках, и их можно хранить в лиофилизированном состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии можно получить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Ясно, что в дополнение к ингредиентам, приведенным, в частности, выше, композиции могут содержать другие агенты, общепринятые в данной области техники, учитывая тип рассматриваемого состава, например агенты, пригодные для перорального введения могут содержать ароматизаторы.

Соединения формулы Iс и его фармацевтически приемлемые соли можно также формулировать с другими адъювантами, регулируя их активность. Данные композиции могут содержать антитело (антитела) или фрагмент (фрагменты) антител или антигенный компонент, включая, но не ограничиваясь, белок, ДНК, живые или мертвые бактерии и/или вирусы или вирусоподобные частицы, вместе с одним или более компонентами с адъювантной активностью, включая, но не ограничиваясь, соли алюминия, масляные и водные эмульсии, белки теплового шока, препараты и производные липида А, гликолипиды, другие TLR агонисты, такие как CpG ДНК или аналогичные агенты, цитокины, такие как GM-CSF или IL-12, или аналогичные агенты.

Терапевтически эффективное количество агента будет зависеть от ряда факторов, включая, например, возраст и вес субъекта, точное заболевание, требующее лечения, и его тяжесть, свойства состава и путь введения, и оно будет, в конце концов, на усмотрение лечащего врача или ветеринара. В частности, субъект, которого лечат, представляет собой млекопитающее, в частности человека.

Агент можно вводить в виде дневной дозы. Данное количество можно вводить в виде единичной дозы в день или более обычно в виде ряда (такого как две, три, четыре, пять или шесть) поддозов в день так, чтобы суммарная дневная доза была аналогичной.

Соответственно, количество соединения настоящего изобретения, вводимое согласно настоящему изобретению, будет представлять собой количество, выбранное из от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1 г в день (рассчитанное в виде свободного соединения или соединения, высвобожденного из солевой формы).

Соединения формулы Iс и их фармацевтически приемлемые соли можно применять отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и другой фармацевтически активный агент (агенты) можно вводить вместе или отдельно и при введении отдельно введение можно осуществлять одновременно или последовательно, в любом порядке, общепринятым путем в отдельных или комбинированных фармацевтических композициях. Количество соединения (соединений) формулы Iс или их фармацевтически приемлемой соли (солей) и другого фармацевтически активного агента (агентов) и относительный график введения будут выбирать так, чтобы достигать требуемого комбинированного терапевтического эффекта. Соединение (соединение) формулы Iс или его фармацевтически приемлемую соль (соли) и дополнительный терапевтический агент (агенты) можно вводить в комбинации одновременным введением в одной фармацевтической композиции, содержащей оба соединения. Альтернативно, комбинацию можно вводить отдельно в различных фармацевтических композициях, причем каждая содержит одно из соединений последовательным способом, где, например, соединение настоящего изобретения вводят первым и другое соединение вводят вторым, и наоборот. Данное последовательное введение может быть близким по времени (например, одновременно) или разделенным во времени. Кроме того, не имеет значения, вводят ли соединения в одной лекарственной форме, например одно соединение можно вводить местно и другое соединение можно вводить перорально. Удобно, чтобы оба соединения вводились перорально.

Комбинации можно предоставлять в виде комбинационного набора. Под термином "комбинационный набор" "или набор частей", как применяют в настоящем изобретении, подразумевают фармацевтическую композицию или композиции, которые применяют для введения комбинации согласно настоящему изобретению. Когда оба соединения вводят одновременно, комбинационный набор может содержать оба соединения в одной фармацевтической композиции, такой как таблетка, или в отдельных фармацевтических композициях. Когда соединения не вводят одновременно, комбинационный набор будет

содержать каждое соединение в отдельных фармацевтических композициях или в одной упаковке или в отдельных фармацевтических композициях в отдельных упаковках. Комбинационный набор можно также снабжать инструкцией, такой как инструкции о дозировании и введении. Данные инструкции о дозировании и введении могут быть типа, который обеспечивает доктор, например этикетка лекарственного продукта, или они могут быть типа, который обеспечивает доктор, такого как инструкции для пациента.

Когда комбинацию вводят отдельно последовательным способом, где первое вводят первым, и второе вторым или наоборот, данное последовательное введение может быть близким во времени или разделенным во времени. Например, включено введение другого агента через от нескольких минут до нескольких дюжин минут после введения первого агента, и введение другого агента через от нескольких часов до нескольких дней после введения первого агента, где промежуток времени не ограничен. Например, один агент можно вводить один раз в день, и другой агент можно вводить 2 или 3 раза в день или один агент можно вводить один раз в неделю, и другой агент можно вводить один раз в день и подобными. Специалисту в данной области техники ясно, что, если потребуется, другой терапевтический ингредиент (ингредиенты) можно применять в виде солей, например в виде солей щелочных металлов или аминов, или в виде солей присоединения кислоты, или пролекарств, или в виде эфиров, например низших алкильных эфиров, или в виде сольватов, например гидратов, оптимизируя активность и/или растворимость и/или физические характеристики, такие как растворимость, терапевтического ингредиента. Также ясно, что, если потребуется, терапевтические ингредиенты можно применять в оптически чистой форме.

При комбинировании в одной композиции ясно, что два соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и другими компонентами композиции и их можно формулировать для введения. При формулировании отдельно их можно предоставлять в любой удобной композиции, в целях удобства, таким способом, который является известным для данных соединений в данной области техники.

Когда соединение формулы Ic применяют в комбинации со вторым терапевтическим агентом, активным относительно того же заболевания, состояния или расстройства, доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда применяют одно соединение. Специалисту в данной области техники нетрудно определить подходящие дозы.

В одном варианте осуществления пациент в способах и применениях настоящего изобретения представляет собой млекопитающее. В другом варианте осуществления пациент представляет собой человека. Соединения настоящего изобретения являются пригодными в лечении заболеваний и состояний, при которых является полезным модулирование STING, включая рак. В качестве модуляторов иммунного ответа соединения формулы Ic и их фармацевтически приемлемые соли могут быть также пригодными, отдельно, в комбинации или в качестве адъювантов, в лечении заболеваний и расстройств, при которых является полезным модулирование STING.

В одном аспекте заболевание или состояние, которое лечат, представляет собой рак. Примеры раковых заболеваний и состояний, при которых соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемые соли могут обладать потенциально полезными противоопухолевыми эффектами, включают рак легкого, костной ткани, поджелудочной железы, кожи, головы, шеи, матки, яичников, желудка, толстой кишки, молочной железы, пищевода, тонкой кишки, кишечника, эндокринной системы, щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечной железы, уретры, простаты, полового члена, яичек, мочеочника, мочевого пузыря, почек или печени; рак прямой кишки; рак анальной области; рак фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы, почечных лоханок, почечных клеток; саркому мягких тканей; миксому; рабдомиому; фиброму; липому; тератому; холангиокарциному; гепатобластому; ангиосаркому; гемагиому; гепатому; фибросаркому; хондросаркому; миелому; хронический или острый лейкоз; лимфоцитарную лимфому; первичную лимфому ЦНС; неоплазмы ЦНС; опухоли спинной оси; плоскоклеточный рак; синовиальную саркому; злокачественную мезотелиому плевры; глиому ствола головного мозга; аденому гипофиза; аденому бронхов; хондроматозную гамартому; мезотелиому; болезнь Ходжкина; или комбинацию одного или более из вышеупомянутых типов рака.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы Ic или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении рака.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы Ic или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения рака.

Соединение настоящего изобретения можно применять с другими терапевтическими способами лечения рака, например в противоопухолевой терапии, комбинационной терапии с ингибиторами иммунных контрольных точек, другими химиотерапевтическими, гормональными агентами, агентами на основе антител, а также хирургическим и/или радиационным лечением.

Недавно было показано, что ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как гуманизированные антитела к PD-1, PD-L1 и CTLA4, являются крайне успешными в лечении нескольких типов метастатических раков, включая меланому, немелкоклеточный рак легких, рак почек и рак мочевого пузыря (Sharma and Allison, 2015, Science, 348, 56). Однако еще только небольшой процент пациентов с раком

получают пользу от терапии с применением ингибиторов контрольной точки, отчасти, поскольку недостаточное количество противоопухолевых иммунных клеток, таких как CD8 Т-клетки, генерируется и/или проникает в опухоли. Активация цГАС-STING пути активирует противоопухолевый иммунитет, включая продукцию и инфильтрацию опухолеспецифических CD8 Т-клеток. Следовательно, предполагается, что цГАМФ аналоги будут функционировать синергически с ингибиторами иммунных контрольных точек и комбинационные терапии, вероятно, будут давать терапевтическую пользу большему проценту пациентов с раком.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один ингибитор иммунных контрольных точек, в получении лекарственного средства для лечения рака.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы Ic или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере один ингибитор иммунных контрольных точек и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

Облучение опухолей, особенно высокодозированное облучение, такое как стереотаксическая терапия (SBRT), уничтожает опухолевые клетки с высокой степенью точности. Мертвые опухолевые клетки не только обеспечивают опухолевые антигены, генерируя специфические для опухоли цитотоксические Т-клетки, но также высвобождает опухолевую ДНК в антигенпрезентирующие клетки, активируя цГАС-STING путь (Deng et al., 2014, Immunity, 41, 843). Следовательно, предполагают, что цГАМФ аналоги будут функционировать синергически с радиационными терапиями, принося пользу большему проценту пациентов с раком.

Соединения формулы Ic можно получить способами, известными в области органического синтеза, как показано на схемах ниже и/или в конкретных примерах, описанных ниже. Во всех из данных способов ясно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп можно применять, при необходимости, согласно общим принципам химии. С защитными группами манипулируют согласно стандартным способам органического синтеза (T.W. Green and P.G.M. Wuts (1999), Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons). Данные группы удаляют на подходящей стадии получения соединений, применяя способы, которые являются известными специалисту в данной области техники. Выбор способов, а также условий реакций и порядка их выполнения, должны соответствовать получению соединений формулы Ic.

Ясно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, приведены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в их свете будут приходить в голову специалисту в данной области техники, и их следует включить в сущность и сферу действия данной заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

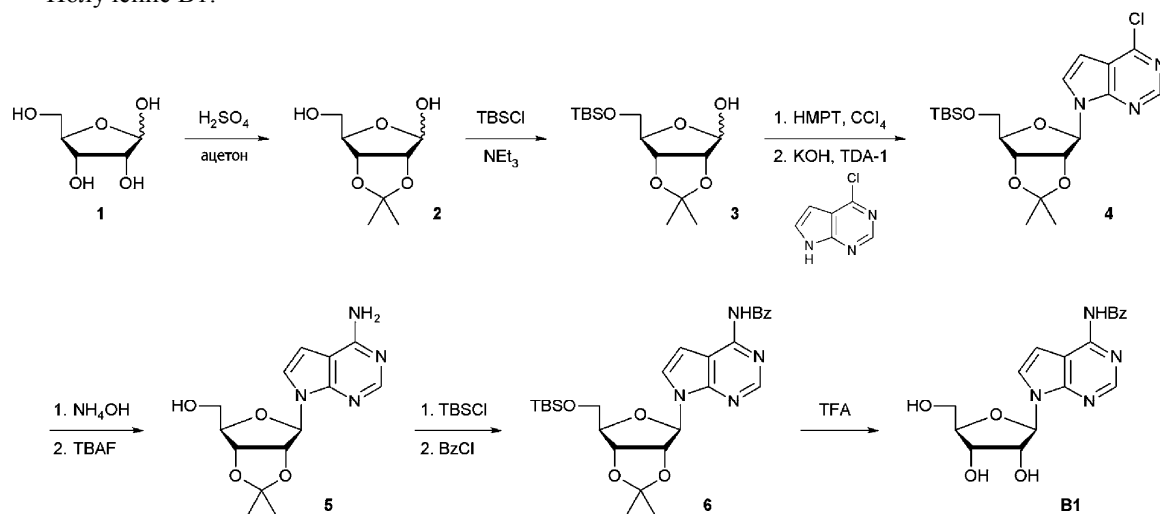
Следующий список обеспечивает определения определенных сокращений, как применяют в настоящем изобретении. Ясно, что список не является исчерпывающим, но значение данных сокращений, не определенных ниже в настоящем изобретении, будут очевидны специалисту в данной области техники:

Ac представляет собой ацетил;
 AcOH представляет собой уксусную кислоту;
 Ac₂O представляет собой уксусный ангидрид;
 AIBN представляет собой 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил;
 Bn представляет собой бензил;
 BSA представляет собой N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид;
 BSTFA представляет собой N,O-бис-(триметилсилил)трифторацетамид;
 Bu представляет собой бутил;
 Bz представляет собой бензоил;
 CAN представляет собой нитрат церия аммония;
 CE представляет собой 2-цианозтил;
 DCA представляет собой дихлоруксусную кислоту;
 DCM представляет собой дихлорметан;
 DDTT представляет собой 1,2,4-дигидро-5-тион;
 DEAD представляет собой диэтилазодикарбоксилат;
 DIAD представляет собой диизопропилазодикарбоксилат;
 DIPEA представляет собой N,N-диизопропилэтиламин;
 DMAP представляет собой 4-(диметиламино)пиридин;
 DMF представляет собой N,N-диметилформамид;
 DMOCP представляет собой 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринана 2-оксид;
 DMSO представляет собой диметилсульфоксид;
 DMTr представляет собой 4,4'-диметокситритил;
 EtOAc представляет собой этилацетат;

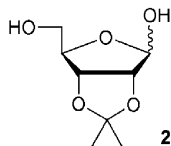
EtOH представляет собой этанол;
 HMPT представляет собой триамид гексаметилфосфора;
 HPLC представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию;
 ibu представляет собой изобутирил;
 IBX представляет собой 2-йодоксибензойную кислоту;
 Imid представляет собой имидазол;
ⁱPr представляет собой изопропил;
 KOH представляет собой гидроксид калия;
 Me представляет собой метил;
 MeCN представляет собой ацетонитрил;
 MeOH представляет собой метанол;
 MTBE представляет собой метил трет-бутиловый эфир;
 Ms представляет собой метансульфонил;
 Pd/C представляет собой палладий на активированном угле;
 NIS представляет собой N-йодсукцинимид;
 NPE представляет собой 2-(4-нитрофенил)этил;
 PE представляет собой петролейный эфир;
 Ph представляет собой фенил;
 PMB представляет собой п-метоксибензил;
 PPh₃ представляет собой трифенилфосфин;
 Py представляет собой пиридин;
 TBAF представляет собой фторид тетра-н-бутиламмония;
 TBAI представляет собой йодид тетрабутиламмония;
 TBDPS представляет собой трет-бутилдифенилсилил;
 TBHP представляет собой трет-бутилгидропероксид;
 TBS представляет собой трет-бутилдиметилсилил;
 TCDI представляет собой 1,1'-тиокарбонилдимидазол;
 TDA-1 представляет собой трис-[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин;
 TEA представляет собой триэтиламин;
 Tf представляет собой трифторметансульфонил;
 TFA представляет собой трифторуксусную кислоту;
 TFE представляет собой 2,2,2-трифторэтил;
 THF представляет собой тетрагидрофуран;
 TIPS представляет собой триизопропилсилил;
 TLC представляет собой тонкослойную хроматографию;
 TMS представляет собой триметилсилил;
 TMSOTf представляет собой триметилсилилтрифторметансульфонат;
 Tol представляет собой п-толуол;
 Tt представляет собой тритил.

Получение промежуточных веществ

Получение B1:

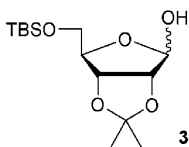


Стадия 1. Ацетонид 2



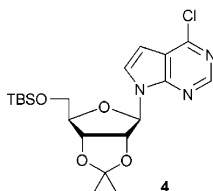
К суспензии D-рибозы (1) (160 г, 1,07 моль) в ацетоне (2,0 л) добавляли концентрированную серную кислоту (10,7 г, 107 ммоль, 5,8 мл) при 27°C по каплям. После перемешивания в течение 12 ч добавляли твердый бикарбонат натрия (100 г). Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая неочищенный 2 (215,0 г).

Стадия 2. Силиловый эфир 3



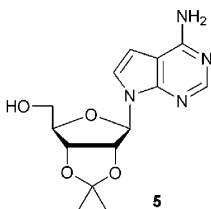
К раствору неочищенного 2 (215 г, 1,13 моль) в DCM (1,5 л) добавляли TBSCl (170 г, 1,13 моль) и TEA (172 г, 1,69 моль) при 0°C. После перемешивания при 27°C в течение 12 ч смесь фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/100-1/50), получая 3 в виде бесцветного масла (285 г, 83% выход).

Стадия 3. Деазапурин 4



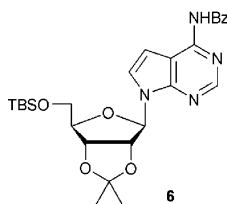
К раствору 3 (60,0 г, 197,08 ммоль) и тетрахлорида углерода (67,3 г, 438 ммоль, 42 мл) в THF (1,2 л) добавляли HMPT (63,0 г, 386 ммоль, 70 мл) по каплям при -78°C и перемешивали при 27°C в течение 2 ч. К другому раствору 6-хлор-7-деазапурина (24,2 г, 158 ммоль) и KOH (16,6 г, 296 ммоль) в MeCN (1,2 л) добавляли TDA-1 (6,37 г, 19,7 ммоль) при 27°C с последующим добавлением THF раствора, полученного выше. После перемешивания при 27°C в течение 12 ч реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/50-1/10), получая 4 в виде желтого масла (15,3 г, 18% выход).

Стадия 4. Аденин 5



Раствор 4 (28,6 г, 64,9 ммоль) в диоксане (150 мл) и водный раствор гидроксида аммония (500 мл) перемешивали при 120°C в течение 30 ч в герметичном автоклаве. Затем летучие компоненты удаляли, и водный раствор экстрагировали EA (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и частично очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/DCM = 1/1), получая желтую пену (9,65 г). Затем данный остаток растворяли в THF (50 мл) и обрабатывали тригидратом TBAF (10,9 г, 34,4 ммоль) при 27°C. После перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/DCM = 1/1-7/1), получая 5 (5,56 г, 79% выход) в виде желтого твердого остатка.

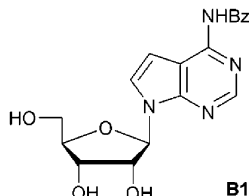
Стадия 5. Бензоат 6



К раствору 5 (7,26 г, 23,7 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли Imid (4,84 г, 71,1 ммоль) и TBSCl (5,36 г, 35,6 ммоль) при 27°C. После перемешивания при 27°C в течение 1,5 ч добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали DCM (200 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили над

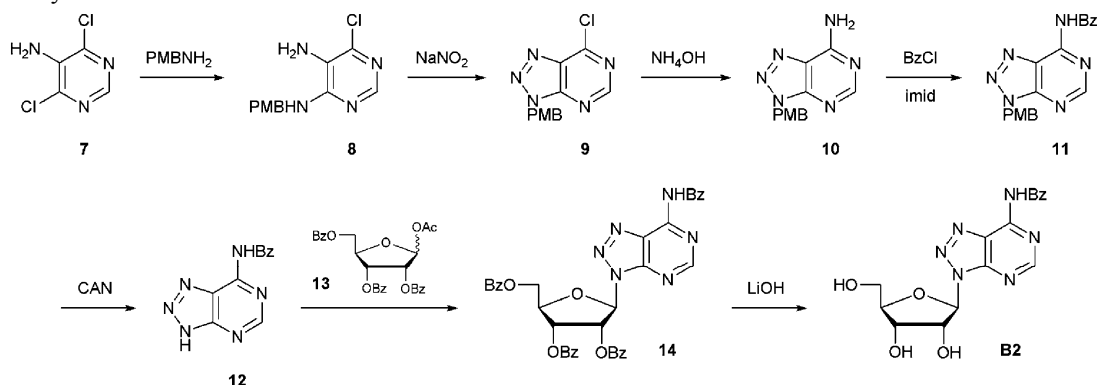
безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, получая неочищенный TBS-5. К раствору неочищенного TBS-5, полученного выше в DCM (100 мл), добавляли бензоилхлорид (5,14 г, 36,6 ммоль) при 27°C. После перемешивания в течение 12 ч добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали DCM (500 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/50-1/10), получая 6 в виде желтой пены (8,12 г, 64% выход).

Стадия 6. B1

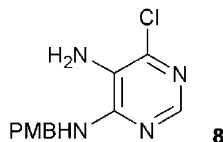


Раствор 6 (15,2 г, 28,9 ммоль) в TFA (90 мл) и DCM (20 мл) перемешивали при 27°C в течение 12 ч. Затем летучие компоненты удаляли, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/100-1/10) до B1 в виде желтого твердого остатка (10,16 г, 95% выход).

Получение B2:

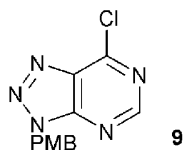


Стадия 1. Анилин 8



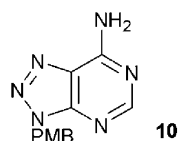
К раствору 5-амино-4,6-дихлорпиримидина (63,0 г, 384 ммоль) в n-BuOH (300,0 мл) добавляли п-метоксибензиламин (58,0 г, 423 ммоль, 55 мл) и DIPEA (99,3 г, 768 ммоль, 134 мл). После перемешивания при 100-110°C в течение 15 ч летучие компоненты удаляли перед добавлением МТВЕ (100 мл). Твердый остаток собирали фильтрованием и промывали EA, получая 8 в виде грязно-белого твердого остатка (55,0 г, 54% выход). (MS: $[M+H]^+$ 265,0).

Стадия 2. Азапурин 9



К раствору 8 (10,0 г, 37,8 ммоль) в смеси DCM (200 мл), AcOH (100 мл) и воды (100 мл) добавляли нитрит натрия (2,87 г, 41,6 ммоль, 2,3 мл) при 0°C. После перемешивания при 0-25°C в течение 1 ч добавляли DCM (30 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Затем слои разделяли, и водную фазу экстрагировали DCM (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/3), получая 9 в виде светло-желтого твердого остатка (6,0 г, 88% выход). (MS: $[M+H]^+$ 276,0).

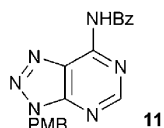
Стадия 3. Азааденин 10



К раствору 9 (6,0 г, 21,8 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли водный раствор гидроксида аммония (30 мл). После перемешивания при 30-40°C в течение 5 ч твердый остаток собирали фильтрованием,

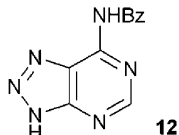
получая 10 в виде белого твердого остатка (4,0 г, 70% выход). (MS: $[M+H]^+$ 257,1).

Стадия 4. Азааденин 11



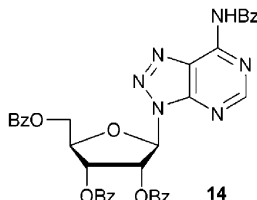
К раствору 10 (17,0 г, 66,3 ммоль) в Py (100 мл) добавляли DMAP (8,92 г, 73,0 ммоль), Imid (13,6 г, 199 ммоль) и бензоилхлорид (14,0 г, 99,5 ммоль, 11,6 мл). После перемешивания при 110-120°C в течение 18 ч летучие компоненты удаляли и добавляли DCM (300 мл) и воду (300 мл). Слои разделяли, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1:1), получая 11 в виде грязно-белого твердого остатка (17,0 г, 68% выход). (MS: $[M+H]^+$ 361,2).

Стадия 5. Азааденин 12



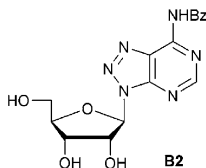
К суспензии 11 (6,40 г, 17,8 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляли раствор CAN (29,2 г, 53,3 ммоль) и бикарбоната натрия (1,49 г, 17,76 ммоль) в воде (60 мл) при 0°C. После перемешивания при 0-25°C в течение 12 ч смесь нейтрализовали бикарбонатом натрия до ~pH 7. Твердый остаток собирали фильтрованием, получая 12 (2,6 г, 57% выход). (MS: $[M+H]^+$ 241,1).

Стадия 6. Азааденозин 14



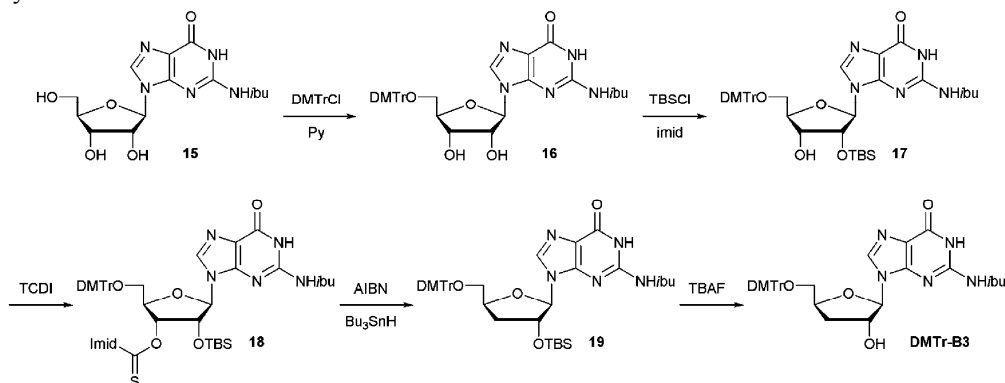
К раствору 12 (9,30 г, 38,7 ммоль) и 13 (20,5 г, 40,7 ммоль) в MeCN (350 мл) добавляли хлорид олова(IV) (30,3 г, 116 ммоль, 13,6 мл) при 0°C. После перемешивания при 0-25°C в течение 24 ч реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (300 мл). Твердый остаток отфильтровывали и промывали водой (100 мл). Фильтрат экстрагировали DCM (4×150 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/DCM = 1/10), получая 14 в виде грязно-белой смолы (6,10 г, 21% выход). (MS: $[M+H]^+$ 684,9).

Стадия 7. B2

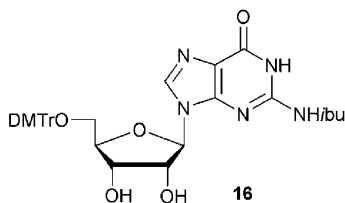


К раствору 14 (6,1 г, 8,9 ммоль) в смеси THF (35 мл) и MeOH (28 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (1 М, 16,0 мл) при 0°C. После перемешивания при 0-25°C в течение 3 ч смесь нейтрализовали водным раствором уксусной кислоты (1 М) до ~pH 7 и затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20), получая B2 в виде грязно-белого твердого остатка (2,9 г, 87% выход). (MS: $[M+H]^+$ 373,1).

Получение DMT-B3:

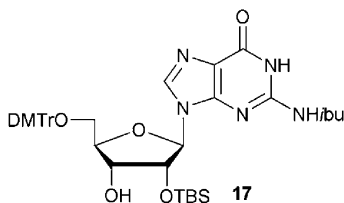


Стадия 1. Диол 16



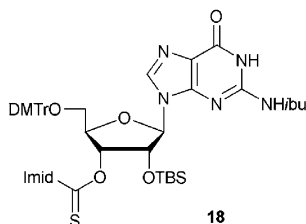
К раствору 15 (880 мг, 2,5 ммоль) в Py (10 мл) добавляли раствор DMTrCl (940 мг, 2,6 ммоль) в Py (5 мл). После перемешивания в течение 3 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20-1/10), получая 16 в виде белой пены (1,23 г, 75% выход). (MS: $[M+H]^+$ 656,2).

Стадия 2. Спирт 17



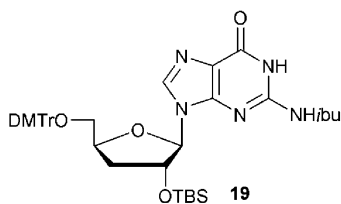
К раствору 16 (900 мг, 1,4 ммоль) и Imid (280 мг, 4,15 ммоль) в Py (15 мл) добавляли TBSCl (310 мг, 2,05 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч летучие компоненты удаляли и остаток растворяли в DCM (50 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/толуол = 1/3-2/3), получая 17 в виде белого твердого остатка (480 мг, 45% выход). (MS: $[M+H]^+$ 770,2).

Стадия 3. Тиокарбамат 18



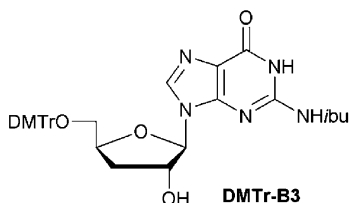
К раствору 17 (500 мг, 0,65 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли TCDI (350 мг, 1,94 ммоль). После перемешивания в течение 2 дней добавляли EA (40 мл) и воду (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом 3 (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), соляным раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая неочищенный 18. (MS: $[M+H]^+$ 880,2).

Стадия 4. Силиловый эфир 19



К дегазированному раствору неочищенного 18 в толуоле (10 мл) при 110°C добавляли дегазированный раствор AIBN (57 мг, 0,34 ммоль), гидрид трибутилолова (0,51 мл, 1,94 ммоль) в толуоле (3 мл) в течение 30 мин. После перемешивания при 110°C в течение 6 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/гексан = 1/5-2/1), получая 19 в виде желтого масла (195 мг, 40% выход на две стадии). (MS: $[M+H]^+$ 754,2).

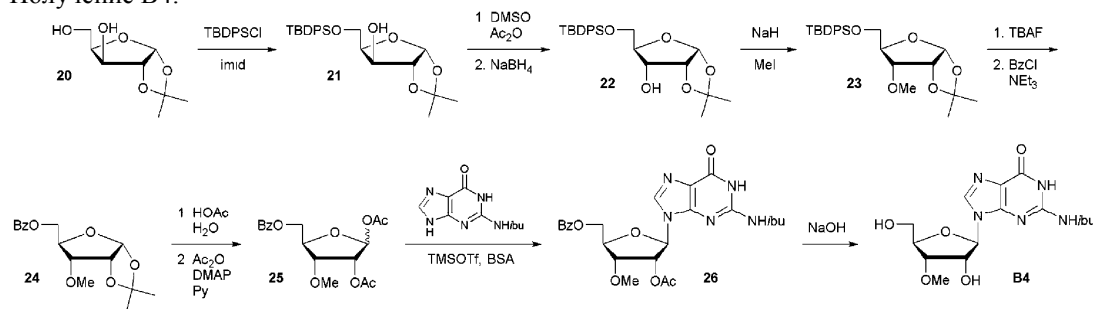
Стадия 5. DMTr-B3



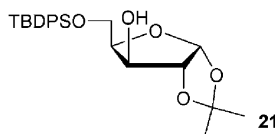
К раствору 19 (190 мг, 0,252 ммоль) в THF (5 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 0,50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали

ЕА (3×8 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20), получая DMT-B3 в виде белого твердого остатка (132 мг, 82% выход). (MS: $[M+H]^+$ 640,2).

Получение B4:

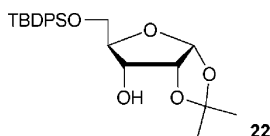


Стадия 1. Спирт 21



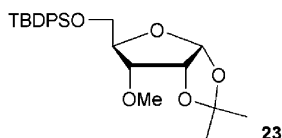
К раствору 20 (12,8 г, 67,0 ммоль) в Py (300 мл) добавляли TBDPSCl (21,0 мл, 80,4 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч добавляли MeOH (25 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (200 мл), промывали водным раствором бикарбоната натрия (10%, 100 мл) и водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (диэтиловый эфир/PE = 1/2), получая 21 в виде белого твердого остатка (27,2 г, 95% выход). (MS: $[M+Na]^+$ 451,2).

Стадия 2. Спирт 22



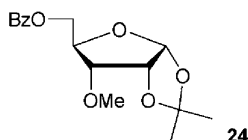
Раствор 21 (27,2 г, 63,7 ммоль) в DMSO (200 мл) и Ac₂O (50 мл) перемешивали в течение 16 ч перед выливанием на ледяную воду (200 мл). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали водным раствором бикарбоната натрия (10%, 100 мл) и водой (100 мл) и концентрировали. Затем остаток растворяли в MeOH (250 мл) и DCM (250 мл) при 0°C с последующим добавлением боргидрида натрия (12,0 г) 10 порциями. После перемешивания в течение 5 мин добавляли воду (100 мл) и слои разделяли. Затем органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (диэтиловый эфир/PE = 1/2), получая 22 в виде белого твердого остатка (20,4 г, 75% выход на две стадии). (MS: $[M+Na]^+$ 451,2).

Стадия 3. метиловый эфир 23



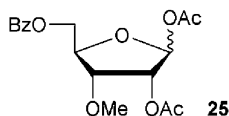
К раствору 22 (4,0 г, 9,33 ммоль) в DMF (45 мл) добавляли гидрид натрия (484 мг, 12,1 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин перед медленным добавлением метилиодида (0,64 мл, 10,3 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч добавляли воду (3 мл) и летучие компоненты удаляли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/10), получая 23 в виде белого твердого остатка (3,8 г, 92% выход). (MS: $[M+Na]^+$ 465,2).

Стадия 4. Бензоат 24



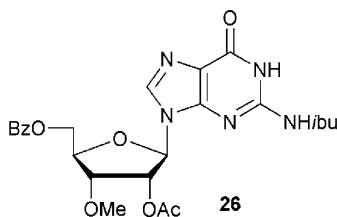
К раствору 23 (3,1 г, 7,0 ммоль) в THF (50 мл) добавляли TBAF (8,4 мл, 8,4 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре добавляли воду (5 мл) и ЕА. Слои разделяли и органический слой промывали водой и соляным раствором, концентрировали и полученный в результате остаток растворяли в DCM с последующим добавлением TEA (4,9 мл, 35 ммоль) и бензоилхлорида (0,98 мл, 8,4 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли воду (3 мл) и летучие компоненты удаляли. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/5), получая 24 в виде белого твердого остатка (1,9 г, 88% выход). (MS: $[M+Na]^+$ 331,0).

Стадия 5. Ацетат 25



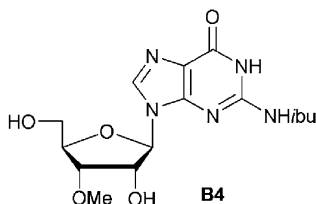
Раствор 24 (0,71 г, 2,3 ммоль) в HOAc (14 мл) и воде (6 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали с толуолом (4×10 мл) и полученный в результате остаток растворяли в Py/Ac₂O (10/1 об./об., 10 мл) с последующим добавлением DMAP (50 мг, 0,46 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/3), получая 25 в виде белого твердого остатка (0,75 г, 92% выход). (MS: [M+Na]⁺ 375,0).

Стадия 6. Гуанозин 27



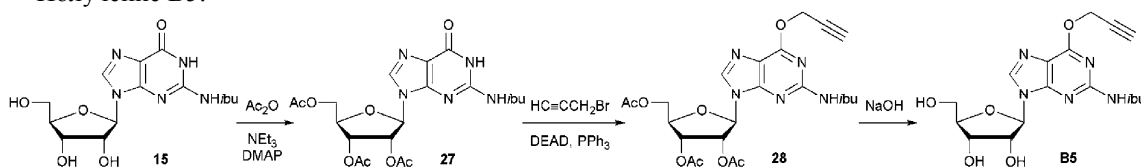
К суспензии 25 (500 мг, 1,42 ммоль) и N²-изобутирилгуанина (500 мг, 2,13 ммоль) в DCM (20 мл) при 80°C добавляли BSA (1,8 мл, 7,4 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч перед добавлением TMSOTf (0,77 мл, 4,26 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 3 ч смесь охлаждали до комнатной температуры перед добавлением водного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Затем смесь экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20-1/10), получая 26 в виде белого порошка (624 мг, 85% выход). (MS: [M+H]⁺ 514,2).

Стадия 7. B4

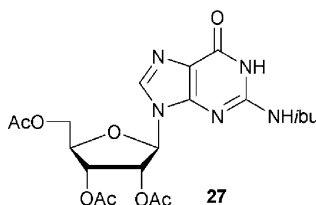


К раствору 27 (0,49 г, 0,96 ммоль) в MeOH/THF/вода (4/5/1 об./об./об., 20 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (10 М, 0,25 мл, 2,5 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин добавляли HOAc и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/10-1/5), получая B4 в виде масла (322 мг, 92% выход). (MS: [M+H]⁺ 368,2).

Получение B5:

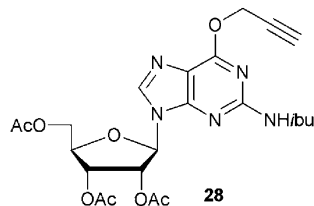


Стадия 1. Ацетат 28



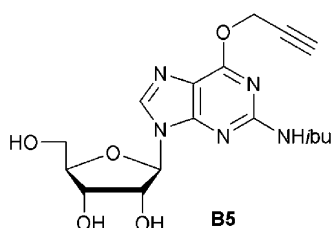
К раствору 15 (7,0 г, 20 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли DMAP (1,2 г, 10 ммоль) и Ac₂O (7,5 мл, 80 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20-1/10), получая 27 в виде белого твердого остатка (8,77 г, 92% выход). (MS: [M+H]⁺ 480,0).

Стадия 2. Пропаргильовый эфир 29



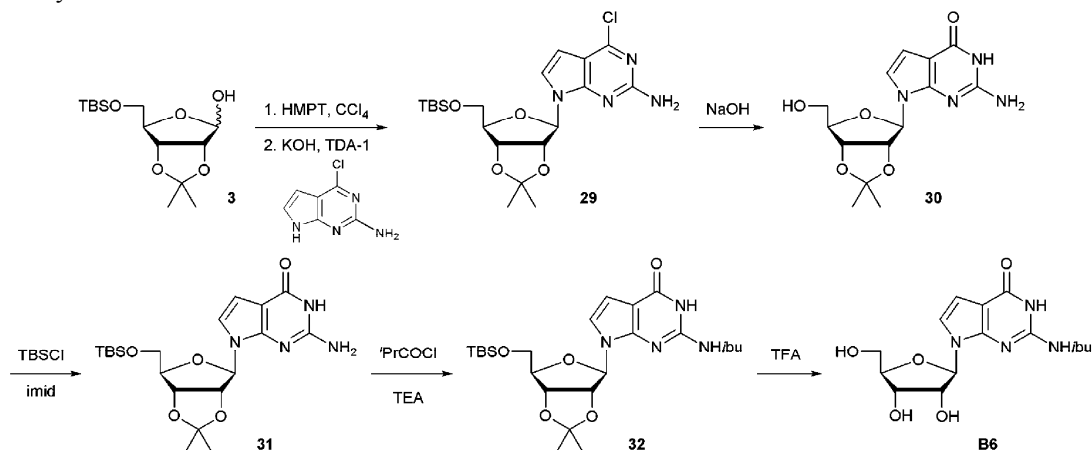
К раствору 27 (480 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли PPh_3 (656 мг, 2,5 ммоль), пропаргилбромид (0,15 мл, 2 ммоль) и раствор DEAD (0,49 мл, 2,5 ммоль) в диоксане (1 мл) при 0°C . После перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/50-1/20$), получая 28 в виде белого твердого остатка (440 мг, 47% выход). (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518,2).

Стадия 3. B5

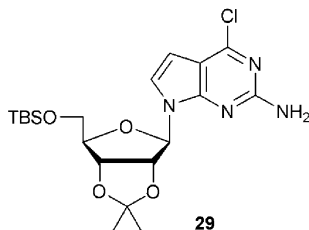


К раствору 28 (150 мг, 0,17 ммоль) в THF (4,5 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 0,5 мл) при 0°C . После перемешивания в течение 1 ч добавляли HOAc (0,1 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/20-1/10$), получая B5 в виде белого твердого остатка (40 мг, 64% выход). (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,0).

Получение B6:

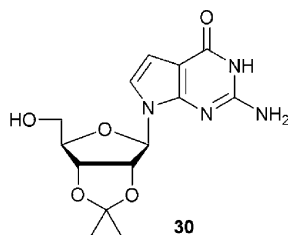


Стадия 1. Деазапурин 29



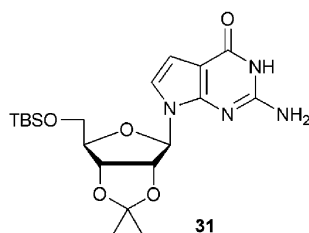
К раствору 3 (40,0 г, 131 ммоль) и тетрагалоид углерода (33,6 г, 218 ммоль, 21 мл) в THF (500 мл) при -78°C добавляли HMPT (22,5 г, 138 ммоль, 25 мл) в течение 15 мин. После перемешивания в течение 2 ч с короткими периодами небольшого нагревания для предотвращения образования геля смесь концентрировали до приблизительно 70 мл. К суспензии KOH (25,8 г, 460 ммоль) в MeCN (600 мл) добавляли TDA-1 (4,25 г, 13,14 ммоль, 4,2 мл). После перемешивания при 25°C в течение 10 мин добавляли 2-амино-6-хлор-7-деазапурин (22,2 г, 131 ммоль). Смесь перемешивали в течение следующих 10 мин перед добавлением THF раствора, полученного выше. После перемешивания в течение 2 ч смесь фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EA}/\text{PE} = 3/17$), получая 29 (9,20 г, 15% выход). (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455,3).

Стадия 2. Спирт 30



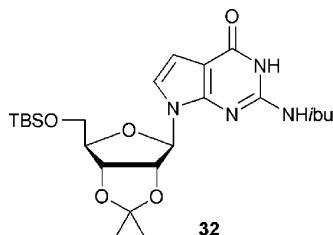
К смеси 29 (13,7 г, 30,1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (11,7 г, 291 ммоль) в воде (100 мл) при 25°C. После перемешивания при 80°C в течение 64 ч смесь охлаждали до 0°C, нейтрализовали AcOH до ~pH 7 и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 30. (MS: $[M+1]^+$ 323,1).

Стадия 3. Силиловый эфир 31



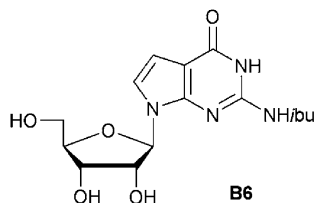
К раствору неочищенного 30 (9,7 г, 30,1 ммоль) и Imid (4,1 г, 60,3 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TBSCl (9,08 г, 60,3 ммоль) при 25°C. После перемешивания в течение 16 ч смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали соляным раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/4-1/1, затем MeOH/DCM = 1/50), получая 31 (9,0 г, 68% выход) в виде твердого остатка. (MS: $[M+H]^+$ 437,2).

Стадия 4. Изобутират 32



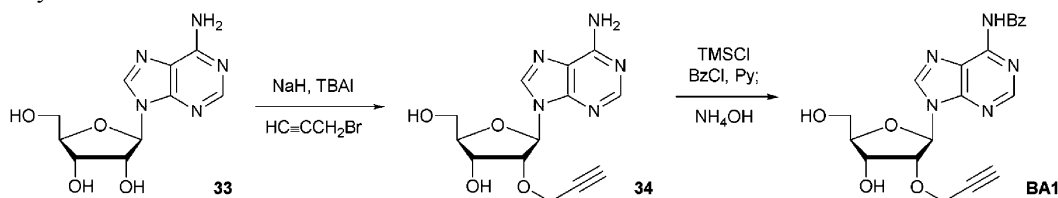
К раствору 31 (9,0 г, 20,6 ммоль) и TEA (4,2 г, 41,2 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли изобутирил-хлорид (3,29 г, 30,9 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 16 ч смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/5-1/2), получая 32 в виде белого твердого остатка (4,2 г, 40% выход). (MS: $[M+H]^+$ 507,2).

Стадия 5. B6

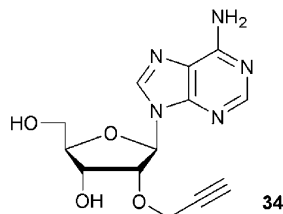


Раствор 32 (4,2 г, 8,29 ммоль) в DCM (6 мл) и TFA (24 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч перед концентрированием. Затем остаток обрабатывали хлороводородной кислотой (4 М в MeOH, 10 мл) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 10 мин смесь концентрировали, получая неочищенный B6 в виде белого твердого остатка (2,92 г, 99% выход). (MS: $[M+H]^+$ 353,0).

Получение BA1:

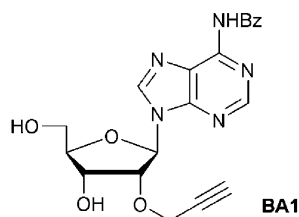


Стадия 1. Пропаргиловый эфир 34



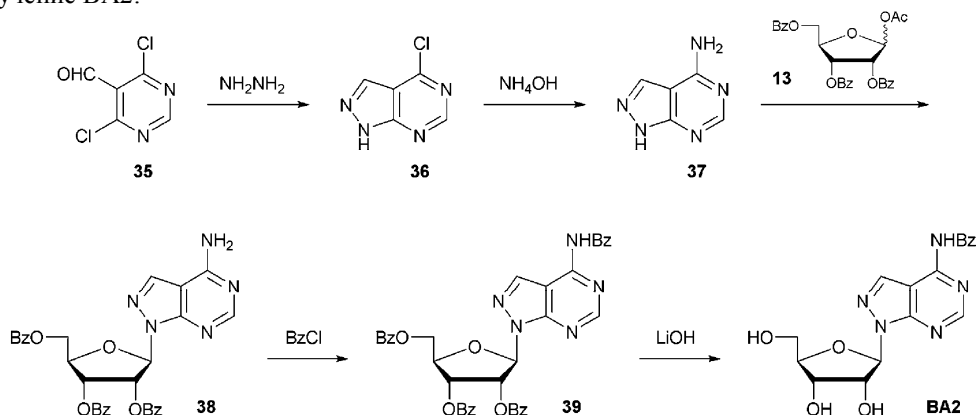
К раствору аденозина (33) (5,0 г, 18,7 ммоль) в DMF (200 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,0 г, 25 ммоль), с последующим добавлением TBAI (1,5 г, 4,06 ммоль) и пропаргилбромида (2,12 мл, 20,9 ммоль). После перемешивания при 55°C в течение 2 дней смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 7/93) с последующей перекристаллизацией из этанола, получая 34 в виде бледно-желтого твердого остатка (2,56 г, 45%).

Стадия 2. BA1

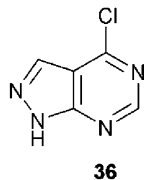


К раствору 34 (1,4 г, 4,59 ммоль, упаренному дважды с Р_у) в Р_у (20 мл) добавляли TMSCl (2,4 мл, 18,9 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли бензоилхлорид (0,7 мл, 6,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч перед добавлением воды (10 мл) и водного раствора гидроксида аммония (15 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 20 мин при комнатной температуре смесь экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 5:95), получая BA1 в виде белой пены (1,73 г, 92%). (MS: [M+H]⁺ 410,2).

Получение BA2:

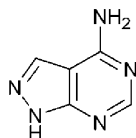


Стадия 1. Пиразолопиримидин 36



К раствору 35 (10,0 г, 56,5 ммоль) в THF (80 мл) добавляли DIPEA (7,3 г, 56,5 ммоль, 9,9 мл). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин добавляли раствор гидразина (1,81 г, 56,5 ммоль, 2,0 мл) в THF (20 мл). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч перед концентрированием. После добавления к остатку DCM (100 мл) и H₂O (100 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/15-1/8), получая 36 в виде желтого твердого остатка (3,10 г, 35% выход). (MS: [M+H]⁺ 155,1).

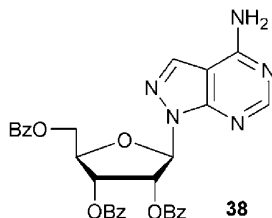
Стадия 2. Пиразолопиримидин 37



37

К раствору 36 (200 мг, 1,29 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли гидроксид аммония (2,0 мл). После перемешивания при 20-30°C в течение 2 ч смесь концентрировали, растирали с MeCN (0,5 мл) и собирали фильтрованием, получая 37 в виде красного твердого остатка (100 мг, 57% выход).

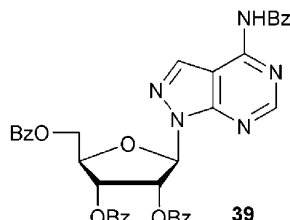
Стадия 3. Трибензоат 38



38

К суспензии 37 (20,0 г, 148 ммоль) и 13 (101 г, 200 ммоль) в MeCN (1,2 л) добавляли диэтилэфират трифторида бора (30,5 г, 215 ммоль, 26,5 мл). После перемешивания при 75-85°C в течение 2 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/5-2/1), получая 38 в виде желтого твердого остатка (35,0 г, 40% выход). (MS: $[M+H]^+$ 580,3).

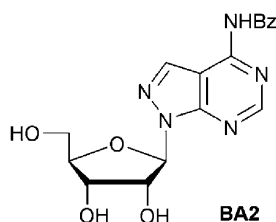
Стадия 4. Бензамид 39



39

К раствору 38 (10,0 г, 17,3 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли DMAP (421 мг, 3,45 ммоль) и TEA (5,24 г, 51,8 ммоль, 7,2 мл) с последующим добавлением по каплям бензоилхлорида (2,91 г, 20,7 ммоль, 2,4 мл). После перемешивания при 20-25°C в течение 8 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/5-11/), получая 39 в виде белого твердого остатка (9,0 г, 76% выход). (MS: $[M+H]^+$ 684,1).

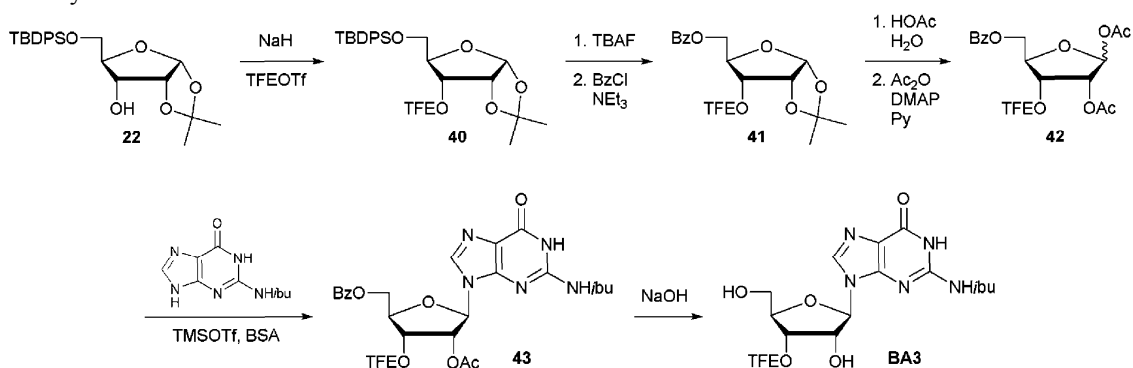
Стадия 5. BA2



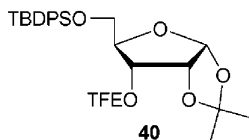
BA2

К раствору 39 (1,0 г, 1,46 ммоль) в THF (1,5 мл), MeOH (1,2 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (5 M, 0,53 мл). После перемешивания при 0-25°C в течение 2 ч смесь нейтрализовали лимонной кислотой (1 M) до ~pH 7 перед удалением летучих компонентов. Затем твердый остаток в водном растворе собирали фильтрованием, получая BA2 в виде грязно-белого твердого остатка (300 мг, 54% выход). (MS: $[M+H]^+$ 372,2).

Получение BA3:

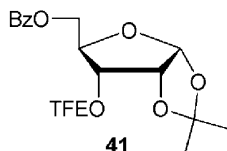


Стадия 1. Трифторэтиловый эфир 40



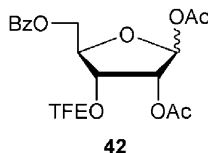
К раствору 22 (0,4 г, 0,93 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли гидрид натрия (48 мг, 1,12 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин перед медленным добавлением 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (0,165 мл, 1,12 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 3 ч добавляли воду (3 мл) смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/гексан = 1/10), получая 40 в виде белого твердого остатка (218 мг, 46% выход).

Стадия 2. Бензоат 41



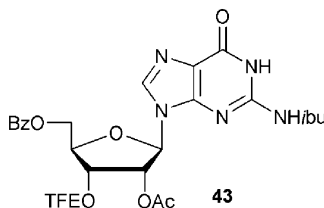
К раствору 40 (1,4 г, 2,74 ммоль) в THF (25 мл) добавляли TBAF (3,3 мл, 3,3 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч добавляли воду (2 мл) и смесь экстрагировали EA. Органический слой промывали водой и соляным раствором, и концентрировали. Затем остаток растворяли в DCM с последующим добавлением TEA (1,92 мл, 13,8 ммоль) и бензоилхлорида (0,42 мл, 3,6 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли воду (1 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/5), получая 41 в виде белого твердого остатка (0,795 г, 77% выход).

Стадия 3. Ацетат 42



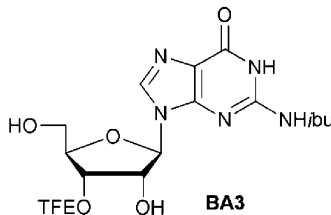
Раствор 41 (0,79 г, 2,1 ммоль) в HOAc (17,5 мл) и воде (7,5 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин перед охлаждением до комнатной температуры и упариванием с толуолом (4×10 мл). Затем остаток растворяли в Py (12 мл) с последующим добавлением Ac₂O (0,8 мл, 8,4 ммоль). После перемешивания в течение 6 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/4), получая 42 в виде белого твердого остатка (0,82 г, 91% выход).

Стадия 4. Гуанозин 43



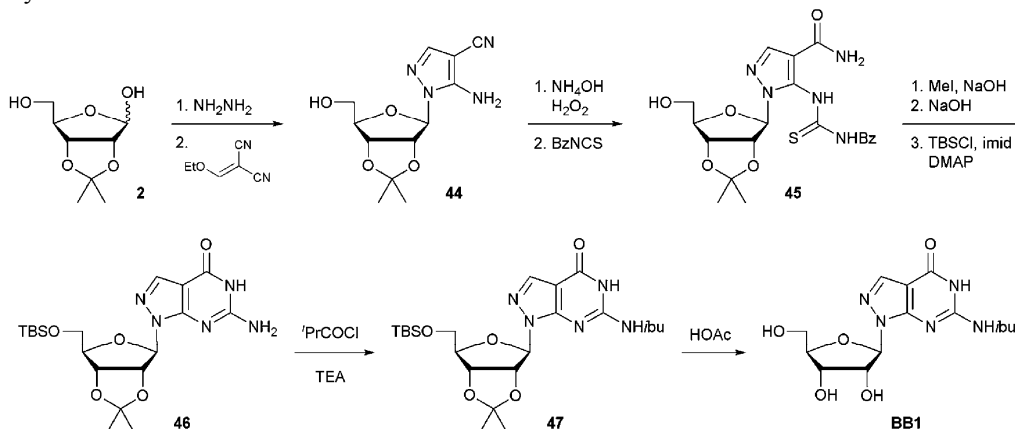
К суспензии 42 (800 мг, 1,9 ммоль) и N²-изобутирилгуанина (633 мг, 2,86 ммоль) в дихлорэтано (25 мл) при 80°C добавляли BSA (2,74 мл, 10,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч перед добавлением TMSOTf (1,03 мл, 5,7 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при 100°C смесь выливали в водный раствор бикарбоната натрия (60 мл) и экстрагировали DCM (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20-1/10), получая 43 в виде белого твердого остатка (938 мг, 85% выход).

Стадия 5. BA3

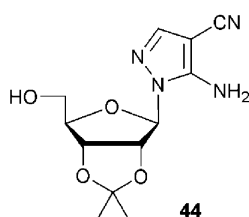


К раствору 43 (0,5 г, 0,86 ммоль) в MeOH (8 мл), THF (10 мл) и воде (2 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (10 М, 0,34 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин добавляли HOAc и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/10-1/5), получая BA3 в виде масла (348 мг, 93% выход).

Получение BB1

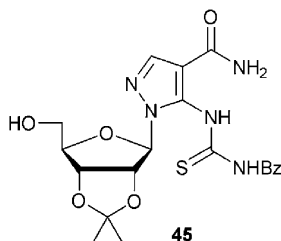


Стадия 1. Пиразол 44



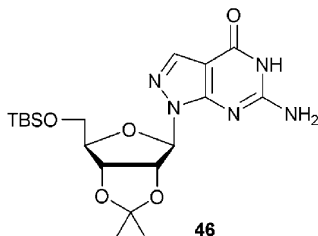
К раствору **2** (75 г, 395 ммоль) в MeOH (600 мл) добавляли гидразингидрат (120 мл) при 25°C . После перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOH (600 мл) перед добавлением (этоксиметил)малонитрила (110 г, 901 ммоль). После перемешивания при 78°C в течение 30 мин смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EA/PE} = 1/20-1/15$), получая **44** в виде бледно-желтого твердого остатка (42 г, 38% выход).

Стадия 2. Тиомочевина 45



К раствору **44** (16,0 г, 57 ммоль) в MeOH (75 мл) и воде (25 мл) добавляли гидроксид аммония (280 мл) и пероксид водорода (150 мл). После перемешивания при 25°C в течение 16 ч смесь выливали в водный раствор сульфита натрия (2 л) и затем экстрагировали EA (3×700 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем остаток растворяли в ацетоне (90 мл) перед добавлением бензоилизотиоцианата (6,96 г, 42,7 ммоль, 5,75 мл) при 25°C . После перемешивания при 60°C в течение 4 ч смесь концентрировали, получая неочищенный **45** в виде желтого твердого остатка.

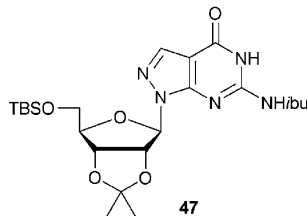
Стадия 3. Пиразолопиримидинон 46



К раствору неочищенного **45**, полученного выше, в MeOH (150 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,7 М, 80 мл) с последующим добавлением метилиодида (6,8 г, 47,9 ммоль, 3,0 мл). После перемешивания при 20°C в течение 2 ч смесь нейтрализовали HOAc до $\sim\text{pH } 6$ с последующим добавлением воды (80 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем остаток растворяли в MeOH (30 мл) и добавляли водный раствор гидроксида натрия (1,4 М, 250 мл). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч смесь концентрировали и остаток упаривали с толуолом (3×200 мл) и растворяли в DCM (500 мл). Затем добавляли Imid (18,5 г, 271 ммоль), DMAP (1,66 г, 13,6 ммоль) и TBSCl (40,9 г,

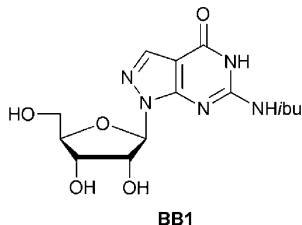
271 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 18 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 л) и смесь экстрагировали EA (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/60-1/30), получая 46 в виде белого твердого остатка (8,50 г, 34% выход на пять стадий).

Стадия 4. Изобутират 47



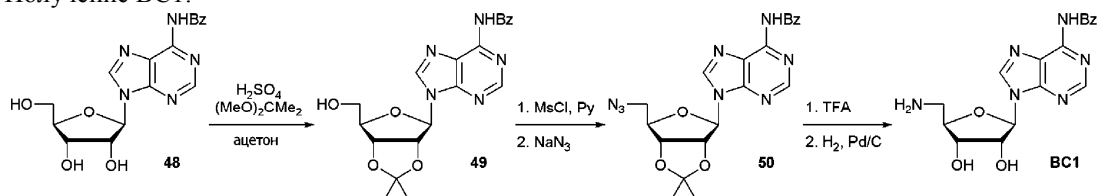
К раствору 46 (23,4 г, 53,5 ммоль) в Py (120 мл) добавляли изобутирилхлорид (11,4 г, 107 ммоль, 11,2 мл) при 25°C. После перемешивания при 25°C в течение 16 ч добавляли гидроксид аммония (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин перед концентрированием. Затем остаток растворяли в EtOAc (1,5 л), промывали насыщенным водным раствором гидроксида аммония (3×500 мл) и соляным раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/10-1/3), получая 47 в виде светло-желтого твердого остатка (24,0 г, 88% выход). (MS: $[M+Na]^+$ 530,1).

Стадия 5. BB1

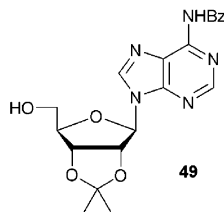


Раствор 47 (10,0 г, 19,7 ммоль) в HOAc (6 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и растирали с DCM (15 мл). Твердый остаток собирали фильтрованием, получая неочищенный BB1 в виде белого твердого остатка (4,0 г). (MS: $[M+H]^+$ 354,0).

Получение BC1:

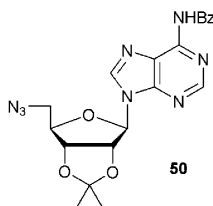


Стадия 1. Ацетонид 49



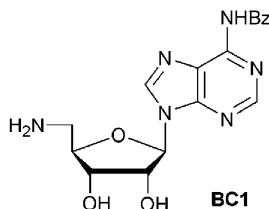
К раствору 48 (50 г, 135 ммоль) в ацетоне (500 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (85 г, 816 ммоль, 100 мл) и концентрированную серную кислоту (1,32 г, 13,5 ммоль, 0,72 мл). После перемешивания при 25°C в течение 30 мин добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Раствор фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/200-1/50), получая 49 в виде белого твердого остатка (35 г, 63% выход). (MS: $[M+H]^+$ 412,1).

Стадия 2. Азид 50



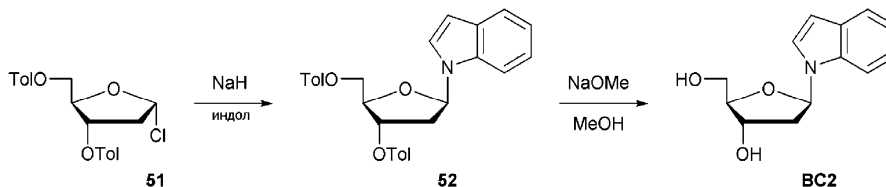
К раствору 49 (5,0 г, 12,2 ммоль) в Py (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (2,1 г, 18 ммоль, 1,4 мл) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч добавляли DCM (200 мл) и раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с последующей промывкой соляного раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Затем остаток растворяли в DMF (50 мл) с последующим добавлением азидата натрия (3,4 г, 52,3 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение 16 ч добавляли DCM (400 мл). Смесь промывали водой (300 мл), соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/1), получая 50 в виде светло-желтого твердого остатка (4,0 г). (MS: $[M+H]^+$ 437,1).

Стадия 3. BC1

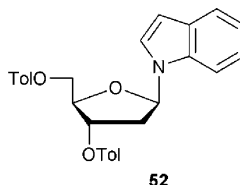


Раствор 50 (50 г, 115 ммоль) в TFA (125 мл) и воде (125 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 ч перед концентрированием, дважды упаривали с толуолом и растворяли в MeOH (50 мл). Затем смесь нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия (1%) и растирали с MTBE. Твердый остаток собирали, промывали MTBE, сушили и растворяли в DMF (400 мл). Затем добавляли Pd/C (10% вес./вес., 10 г) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 пси) при 25°C в течение 6 ч перед фильтрованием и концентрированием, получая неочищенный BC1 в виде желтого масла (39 г). (MS: $[M+H]^+$ 371, 1).

Получение BC2:

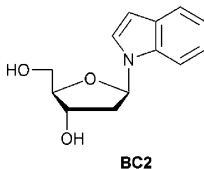


Стадия 1. Индол 52



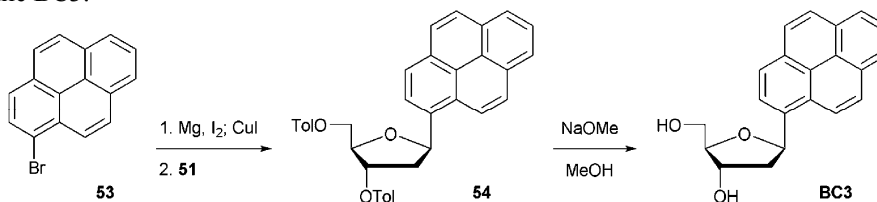
К раствору индола (305 мг, 2,6 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли гидрид натрия (160 мг, 4,0 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин перед добавлением 51 (1,0 г, 2,6 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и смесь экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/гексан = 1/4), получая 52 в виде желтого масла (886 мг, 71% выход). (MS: $[M+H]^+$ 470,2).

Стадия 2. BC2

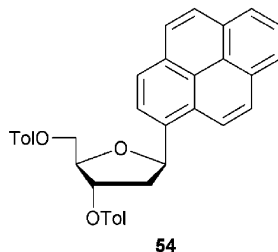


К раствору 52 (610 мг, 1,3 ммоль) в MeOH (9 мл) добавляли метоксид натрия (5,4 М в метаноле, 0,54 мл). После перемешивания в течение 1 ч добавляли хлористоводородную кислоту (5 М, 0,5 мл) при 0°C, и раствор перемешивали в течение 10 мин перед концентрированием и очисткой колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/9), получая требуемый продукт в виде белого твердого остатка (197 мг, 92% выход). (MS: $[M+H]^+$ 234,1).

Получение BC3:

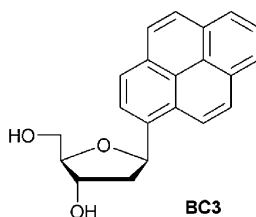


Стадия 1. Пирен 54



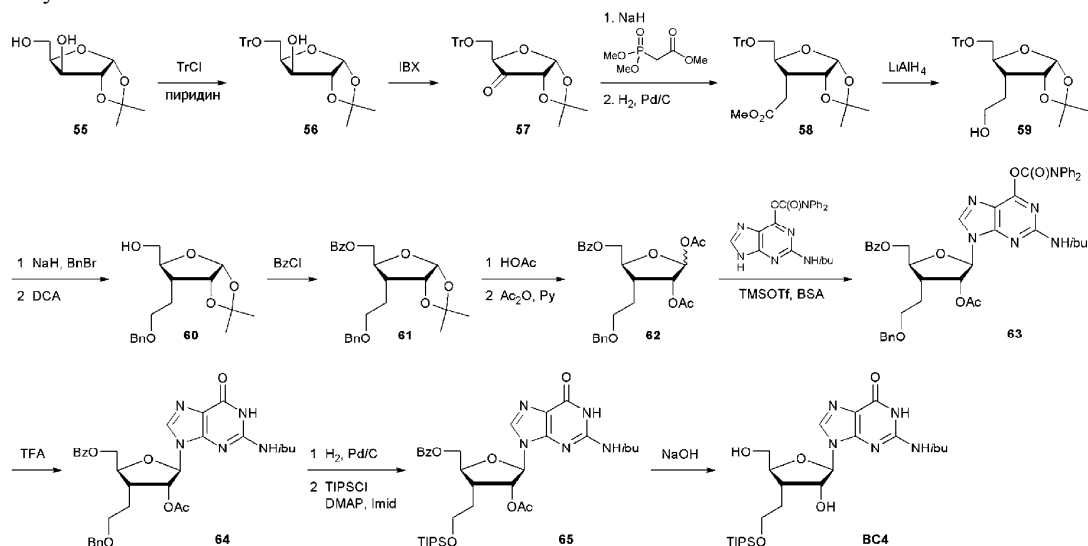
К раствору 53 (560 мг, 2 ммоль) в THF добавляли магний (54 мг, 2,3 ммоль), с последующим добавлением небольшого количества йода. После перемешивания при 55°C в течение 3 ч добавляли йодид меди(I) (213 мг, 1,1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин перед добавлением 51 (367 мг, 0,98 ммоль) при 40°C. После перемешивания в течение 2 ч добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл) и DCM (20 мл). Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/гексан = 1/10-1/5), получая 54 в виде белого твердого остатка (52 мг, 10%).

Стадия 2. BC3

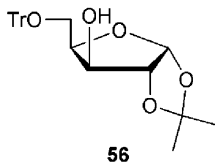


К раствору 54 (230 мг, 0,4 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли метоксид натрия (30% в MeOH, 0,23 мл, 1,2 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч добавляли насыщенный хлорид аммония (5 мл) и смесь экстрагировали EA (3×10 мл). Органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая неочищенный BC3 в виде белого твердого остатка (150 мг).

Получение BC4:



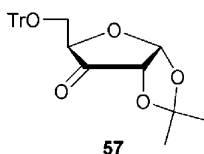
Стадия 1. Спирт 56



К раствору 55 (91,4 г, 481 ммоль) в Py (600 мл) добавляли тритилхлорид (160,7 г, 577 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 16 ч смесь концентрировали и упаривали с толуолом три раза. Остаток распределяли между DCM (400 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (750 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2×400 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/10-1/5), получая 56 в виде белого твердого остатка (180,5 г, 87% вы-

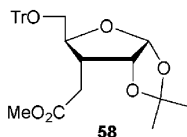
ход). (MS: $[M+Na]^+$ 455,0).

Стадия 2. Кетон 57



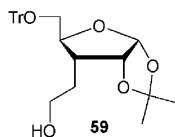
К раствору 56 (176 г, 407 ммоль) в MeCN (1,0 л) добавляли IBX (228 г, 814 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 6 ч смесь фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 57 в виде светло-желтого масла (175 г). (MS: $[M+Na]^+$ 453,0).

Стадия 3. Эфир 58



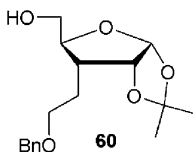
К раствору гидрида натрия (20,1 г, 502 ммоль) в THF (1,0 л) добавляли метил 2-диметоксифосфорилацетат (96,3 г, 529 ммоль, 76,5 мл) при 0°C по каплям в течение 15 мин. После перемешивания в течение 60 мин добавляли неочищенный 57 (175 г), полученный выше, в THF (500 мл) по каплям при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 16 ч добавляли воду (50 мл) при 0°C и летучие компоненты удаляли и добавляли соляной раствор (500 мл). Затем смесь экстрагировали DCM (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем остаток (198 г из 216 г, полученных выше) растворяли в EA (500 мл) и добавляли Pd/C (10% вес./вес., 10 г). После перемешивания в атмосфере водорода (20 пси) при 25°C в течение 16 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/15-1/10), получая 58 в виде белого твердого остатка (120 г, 66% выход) (MS: $[M+Na]^+$ 511,1).

Стадия 4. Спирт 59



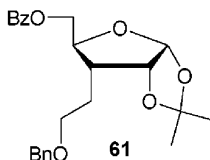
К раствору литийалюмогидрида (6,21 г, 164 ммоль) в THF (200 мл) добавляли 58 (20,0 г, 40,9 ммоль) в THF (50 мл) медленно при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 16 ч реакцию прекращали последовательным добавлением воды (6,2 мл), водного раствора гидроксида натрия (15%, 6,2 мл) и воды (18,6 мл). Затем смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/10-1/4), получая 59 в виде белого твердого остатка. (MS: $[M+Na]^+$ 483,2).

Стадия 5. Спирт 60



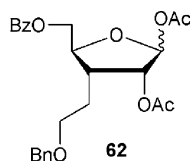
К раствору гидрида натрия (60% вес./вес., 6,95 г, 174 ммоль) в THF (200 мл) добавляли 59 (20,0 г, 43,4 ммоль) в THF (80 мл) при -20°C по каплям в течение 5 мин. После перемешивания при 25°C в течение 2 ч добавляли по каплям бензилбромид (22,3 г, 130 ммоль, 15,5 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч перед добавлением воды (2 мл) при 0°C. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали DCM (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем остаток растворяли в DCM (200 мл) и добавляли DCA (5,48 г, 42,5 ммоль, 12,0 мл). После перемешивания при 25°C в течение 3 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия при 0°C. Затем смесь экстрагировали DCM (3×150 мл). Объединенный органический растворитель сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/5-1/2), получая 60 в виде желтого масла (12,1 г, 90% выход).

Стадия 6. Бензоат 61



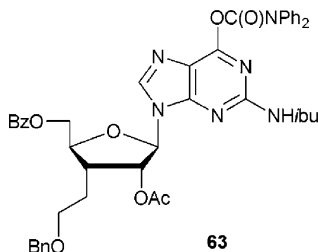
К раствору 60 (24,0 г, 78 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли бензоилхлорид (16,4 г, 116,7 ммоль, 13,6 мл) и TEA (23,6 г, 233,5 ммоль, 32,4 мл). После перемешивания при 25°C в течение 16 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/15-1/10), получая 61 в виде светло-желтого масла (30,0 г, 93% выход). (MS: $[M+Na]^+$ 435,1).

Стадия 7. Ацетат 62



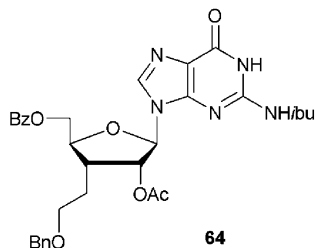
Смесь 61 (29,0 г, 70,3 ммоль) и воды (3,0 мл) в HOAc (220 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч перед добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Затем смесь экстрагировали DCM (3×400 мл). Объединенные органические слои концентрировали и остаток растворяли в Py (30 мл), с последующим добавлением Ac₂O (28,5 г, 280 ммоль, 26 мл). После перемешивания при 20°C в течение 16 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и затем смесь экстрагировали DCM (3×500 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/10-1/5), получая 62 в виде белого твердого остатка (31,1 г, 97% выход). (MS: $[M+Na]^+$ 479,1).

Стадия 8. Пурин 63



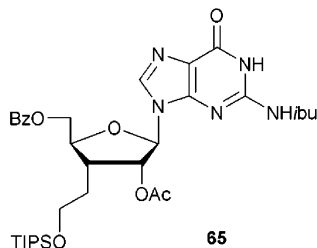
К суспензии O⁶-дифенилкарбамоил-N²-изобутирилгуанина (5,47 г, 13,1 ммоль) в MeCN (150 мл) добавляли BSA (11,6 г, 57,0 ммоль, 14,1 мл) при 20°C. После перемешивания при 63°C в течение 30 мин летучие компоненты удаляли и остаток растворяли в MeCN (200 мл) перед добавлением 62 (5,00 г, 11,0 ммоль) в MeCN (50 мл) и TMSOTf (3,65 г, 16,4 ммоль, 3,0 мл) при -15°C. После перемешивания при 63°C в течение 50 мин смесь охлаждали до 0°C, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали EA (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/3-1/1), получая 63 в виде белого твердого остатка. (MS: $[M+H]^+$ 813,1).

Стадия 9. Гуанозин 64



Раствор 63 (16,2 г, 19,9 ммоль) в 90% водном растворе TFA (60 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 мин перед выливанием в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия при 0°C и экстрагированием EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/1-1/0), получая 64 в виде белого твердого остатка (11,4 г, 93% выход). (MS: $[M+H]^+$ 618,1).

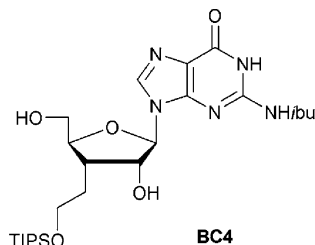
Стадия 10. Силиловый эфир 65



К раствору 64 (15,0 г, 24,3 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли Pd/C (10% вес./вес., 2,0 г) и концен-

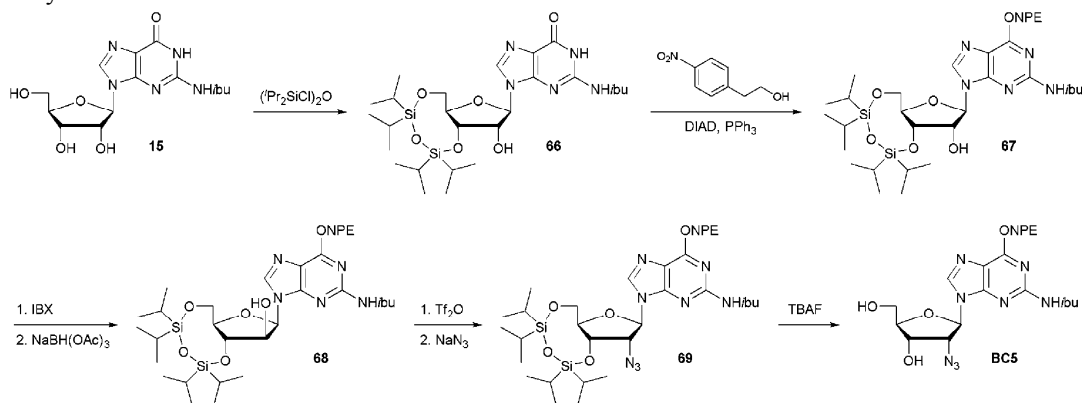
трированную хлористоводородную кислоту (10 капель). После перемешивания при 50°C в атмосфере водорода (44 пси) в течение 15 ч смесь фильтровали и твердый остаток промывали EtOH (3×100 мл). Фильтрат концентрировали и одну треть остатка растворяли в DMF (60 мл) с последующим добавлением Imid (1,57 г, 23,0 ммоль), DMAP (46,9 мг, 0,38 ммоль) и триизопропилсиллхлорида (2,22 г, 11,5 ммоль, 2,5 мл). После перемешивания при 20°C в течение 16 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и воду (100 мл). Затем смесь экстрагировали EA (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/5-2/1), получая 65 в виде белого твердого остатка (4,52 г, 8 6% выход). (MS: $[M+H]^+$ 684,4).

Стадия 11: BC4

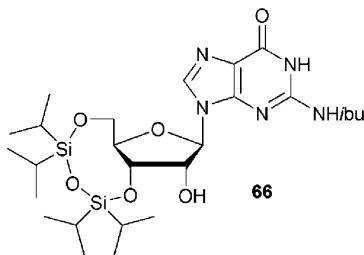


К раствору 65 (3,0 г, 4,4 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 М, 31 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин смесь нейтрализовали добавлением раствора хлористоводородной кислоты (1N) и HOAc при 0°C. Затем добавляли толуол (30 мл) и смесь концентрировали, получая неочищенный BC4 в виде белого твердого остатка (3,0 г). (MS: $[M+H]^+$ 538,2).

Получение BC5:

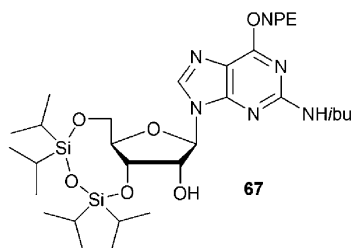


Стадия 1. Спирт 66



К раствору 15 (2,0 г, 5,66 ммоль) в Py (56 мл) при 0°C медленно добавляли 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисиоксан (1,79 г, 5,66 ммоль, 1,8 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин и 25°C в течение 12 ч раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20), получая 66 (1,6 г, 47% выход). (MS: $[M+H]^+$ 596,3).

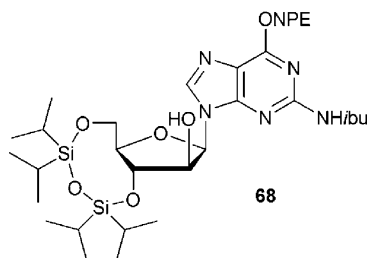
Стадия 2. Пурин 67



К раствору 66 (8,0 г, 13,5 ммоль) и 2-(4-нитрофенил)этанола (3,37 г, 20,2 ммоль) в THF (100 мл) медленно добавляли DIAD (6,81 г, 33,7 ммоль, 6,6 мл) и PPh₃ (8,83 г, 33,7 ммоль) при 25°C. После пере-

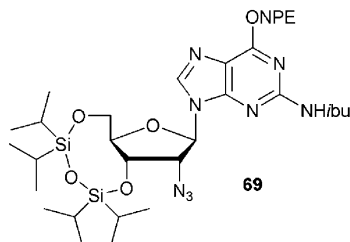
мешивания при 25°C в течение 12 ч добавляли воду (5 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20), получая 67 в виде бледно-желтого твердого остатка (4,5 г, 44% выход). (MS: $[M+H]^+$ 745,3).

Стадия 3. Спирт 68



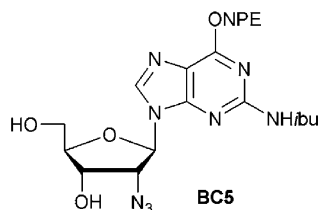
К раствору 67 (4,20 г, 5,64 ммоль) в MeCN (40 мл) при 25°C добавляли IBX (3,16 г, 11,3 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 12 ч смесь фильтровали и концентрировали и растворяли в THF (50 мл). Затем медленно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,7 г, 27,0 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 6 ч добавляли воду (5 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20), получая 68 в виде бледно-желтого масла (1,0 г, 33% выход). (MS: $[M+H]^+$ 745,3).

Стадия 4. Азид 69



К раствору 68 (2,2 г, 2,95 ммоль) и DMAP (1,44 г, 11,8 ммоль) в DCM (140 мл) и Py (10 мл) медленно добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (1,33 г, 4,72 ммоль, 0,78 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1,5 ч смесь концентрировали. Затем остаток растворяли в DMF (10 мл) и добавляли азид натрия (0,49 г, 7,53 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 6 ч раствор концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (MeOH/вода с 0,1% HCOOH: 40-100%), получая 69 в виде бледно-желтого твердого остатка (1,50 г, 79% выход). (MS: $[M+H]^+$ 770,4).

Стадия 5. BC5



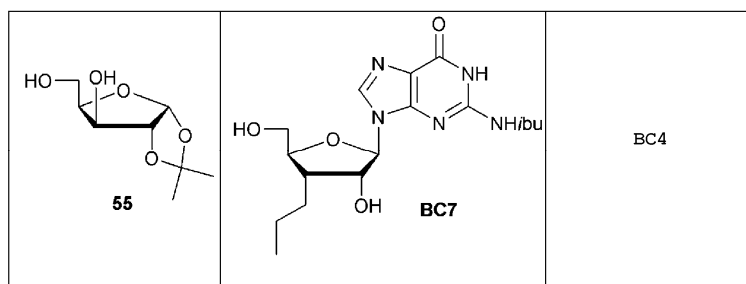
К раствору 69 (2,50 г, 3,25 ммоль) в THF (12 мл) медленно добавляли TBAF (13,1 г, 50,1 ммоль) и HOAc (1,50 г, 25,0 ммоль, 1,43 мл) при 15°C. После перемешивания при 15°C в течение 12 ч смесь концентрировали. Затем остаток растворяли в DCM (20 мл), промывали водой (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/20), получая BC5 в виде бледно-желтого твердого остатка (900 мг, 53% выход). (MS: $[M+H]^+$ 528,2).

Следующие соединения получали, по существу способом промежуточных соединений BC3 и BC4 выше.

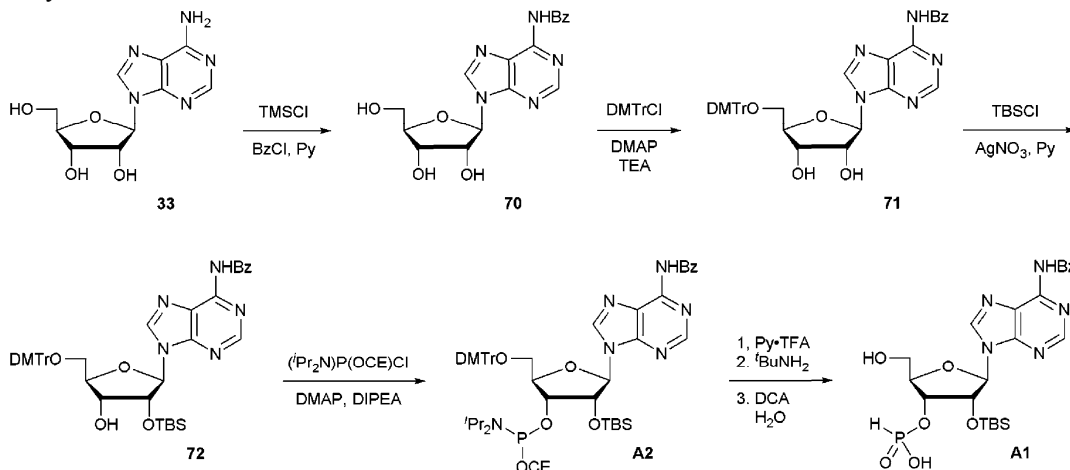
Таблица 1

Промежуточные соединения BC6 и BC7

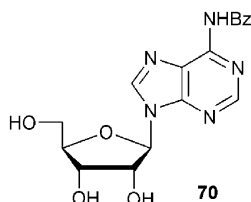
Исходное соединение	Продукт	Ссылка для получения
51	BC6	BC3



Получение A1 и A2:

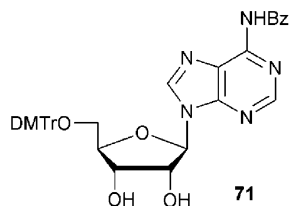


Стадия 1. Бензоат 70



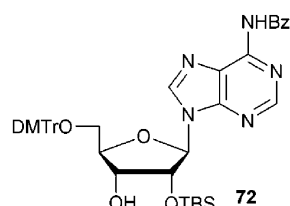
К раствору 33 (120 г, 449 ммоль) в Py (1,0 л) добавляли TMSCl (390 г, 3,59 моль, 454 мл). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч добавляли по каплям бензоилхлорид (316 г, 2,25 моль, 261 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч перед охлаждением до 0°C. Затем добавляли воду (240 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин перед добавлением гидроксида аммония (460 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали, получая 70 в виде белого твердого остатка (150 г, 90% выход).

Стадия 2. Диол 71



К раствору 70 (150 г, 404 ммоль) в Py (500 мл) добавляли DMTrCl (274 г, 808 ммоль), TEA (81,8 г, 808 ммоль, 112 мл) и DMAP (4,93 г, 40,4 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 16 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 л) и смесь экстрагировали EtOAc (600 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE 1/4-1/2, затем MeOH/DCM 1/100-1/20), получая 71 в виде белого твердого остатка (65,0 г, 24% выход).

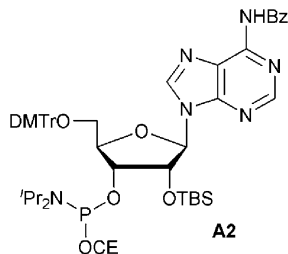
Стадия 3. Силиловый эфир 72



К раствору 71 (65,0 г, 96,5 ммоль) в Py (500 мл) добавляли нитрат серебра (32,8 г, 193 ммоль) и

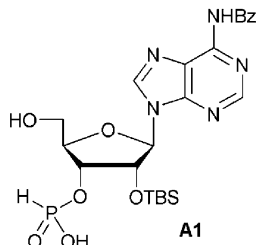
TBSCl (29,1 г, 193 ммоль) при 25°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 л) и смесь экстрагировали EtOAc (3×600 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/4-1/1), получая 72 в виде белого твердого остатка (20,0 г, 26% выход).

Стадия 4. A2



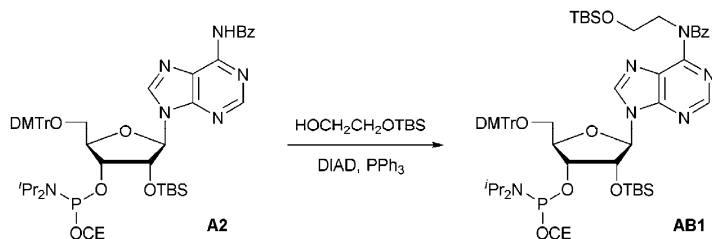
К раствору 72 (12,0 г, 15,2 ммоль) в DIPEA (15 мл) и DCM (30 мл) добавляли DMAP (744 мг, 6,09 ммоль) и 2-цианоэтил N,N- диизопропилхлорфосфoramидит (5,41 г, 22,9 ммоль) при 25°C. После перемешивания в течение 2 ч смесь непосредственно очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле (EA/PE = 1/4-1/1), получая A2 в виде белого твердого остатка (13,0 г, 86% выход).

Стадия 5. A1



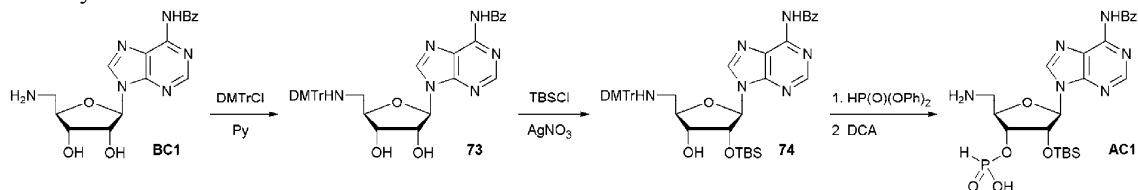
К раствору A2 (3,8 г, 3,9 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли воду (0,1 мл) и трифторацетат пиридиния (1,1 г, 5,8 ммоль) при 25°C и перемешивали в течение 5 мин перед добавлением трет-бутиламина (14,0 г, 0,19 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин, летучие компоненты удаляли и остаток растворяли в DCM (20 мл). Затем добавляли раствор DCA (1,9 г, 14,6 ммоль) в DCM (20 мл). После перемешивания в течение 30 мин добавляли TEA (3 мл) и смесь концентрировали и очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-100%), получая A1·TEA соль в виде белого твердого остатка (1,5 г, 71% выход). (MS: $[M+H]^+$ 549,2).

Получение AB1:

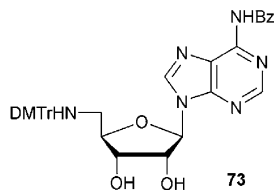


К раствору A2 (494 мг, 0,5 ммоль), трифенилфосфина (197 мг, 0,75 ммоль) и 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этанола (132 мг, 0,75 ммоль) в THF (5 мл) добавляли DIAD (0,15 мл, 0,75 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/гексан = 1/9-1/4), получая AB1 в виде белого твердого остатка (230 мг, 40% выход).

Получение AC1:

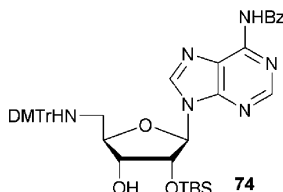


Стадия 1. Диол 73



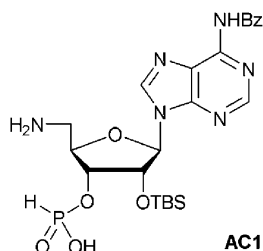
К раствору неочищенного BC1 (39 г) в Py (40 мл) добавляли DMTrCl (35,9 г, 106 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 16 ч добавляли MeOH (50 мл) и смесь концентрировали. Затем остаток растворяли в DCM (600 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/100-1/50), получая 73 в виде бледно-желтого твердого остатка (34,0 г, 48% выход на две стадии). (MS: $[M+H]^+$ 673,2).

Стадия 2. Силиловый эфир 74



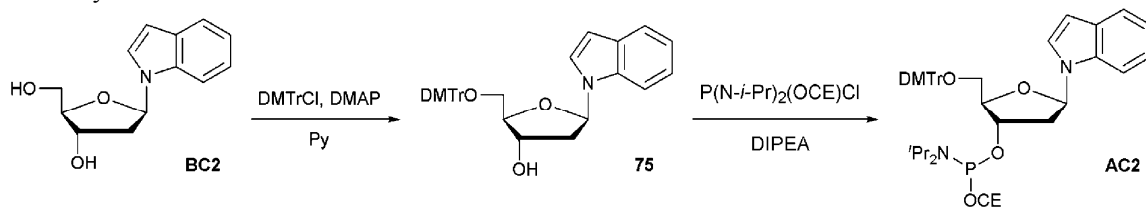
К раствору 73 (1,0 г, 1,49 ммоль) в Py (10 мл) добавляли нитрат серебра (380 мг, 2,24 ммоль, 0,38 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 15 мин добавляли TBSCl (270 мг, 1,79 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч перед добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Затем смесь экстрагировали EA (10 мл) и органический слой промывали соляным раствором, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/5), получая 74 в виде бледно-желтого твердого остатка (400 мг, 34% выход). (MS: $[M+H]^+$ 787,3).

Стадия 3. AC1

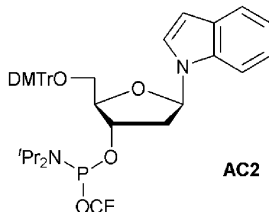


К раствору 74 (1,0 г, 1,27 ммоль) в Py (10 мл) добавляли дифенилфосфит (80%, 744 мг, 2,54 ммоль, 0,61 мл). После перемешивания при 20°C в течение 1 ч добавляли EA (2 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли и органический слой концентрировали. Затем остаток растворяли в DCM (1,0 мл) и добавляли DCA (164 мг, 1,27 ммоль, 0,1 мл). После перемешивания при 25°C в течение 30 мин добавляли TEA (1 мл) и раствор концентрировали и очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-100%), получая AC1 в виде белого твердого остатка (500 мг, 72% выход). (MS: $[M+H]^+$ 549,2).

Получение AC2



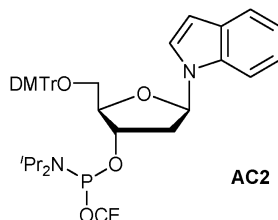
Стадия 1. Спирт 75



К раствору BC2 (348 мг, 1,49 ммоль) в Py (15 мл) добавляли DMAP (18 мг, 0,15 ммоль) и DMTrCl

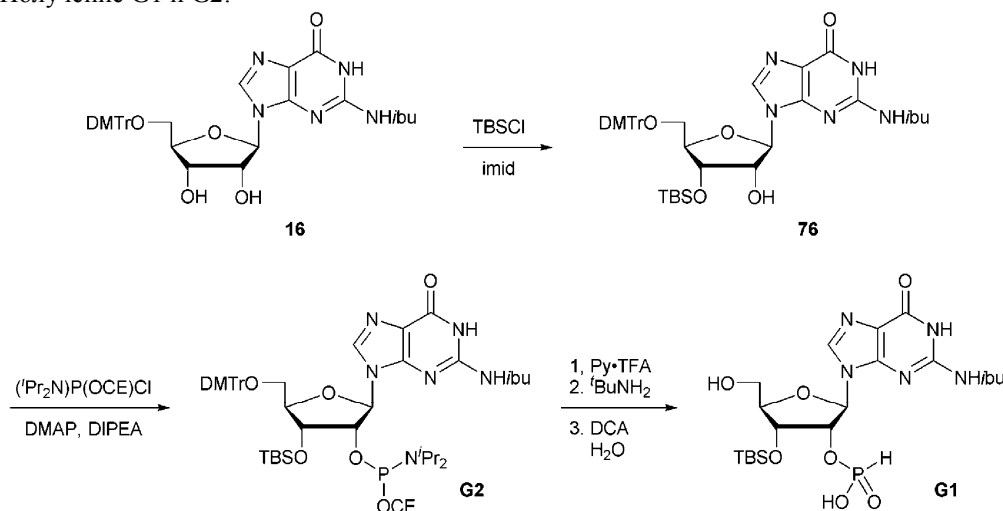
(0,66 г, 1,94 ммоль). После перемешивания в течение ночи добавляли MeOH (3 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/гексан = 1/4), получая 75 (662 мг, 83% выход). (MS: $[M+H]^+$ 536,2).

Стадия 2. AC2

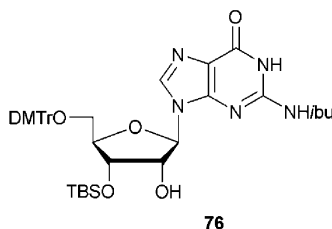


К раствору 75 (0,2 г, 0,37 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли DIEPA (0,15 г, 1,2 ммоль, 0,2 мл) и 2-цианоэтил N,N-диизопропилхлорфосфорамидит (0,14 г, 0,56 ммоль, 0,13 мл). После перемешивания в течение 4 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/гексан с 1% TEA = 1/4), получая AC2 (232 мг, 85% выход). (MS: $[M-N^iPr_2+H_2O]^+$ 653,2).

Получение G1 и G2:

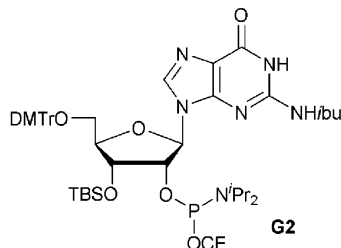


Стадия 1. Силиловый эфир 76



К раствору 16 (11,0 г, 16,8 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли TBSCl (7,59 г, 50,3 ммоль) и Imid (3,43 г, 50,3 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 16 ч добавляли водный раствор бикарбоната натрия (5%, 30 мл) и смесь экстрагировали DCM (60 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле (EA/PE = 1/5-1/1) до 76 в виде белого твердого остатка (2,1 г, 16% выход).

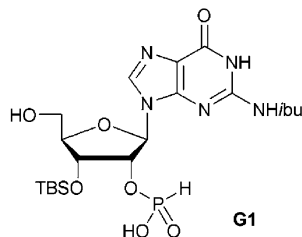
Стадия 2. G2



К раствору 76 (900 мг, 1,17 ммоль) в THF (4,0 мл) и DIEPA (4,0 мл) добавляли DMAP (14,3 мг, 0,12 ммоль), с последующим добавлением 2-цианоэтил N,N-диизопропилхлорфосфорамидита (415 мг, 1,76 ммоль) по каплям при 0°C. После перемешивания при 20-25°C в течение 2 ч добавляли водный раствор бикарбоната натрия (5%, 15 мл) при 0°C. Затем смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали

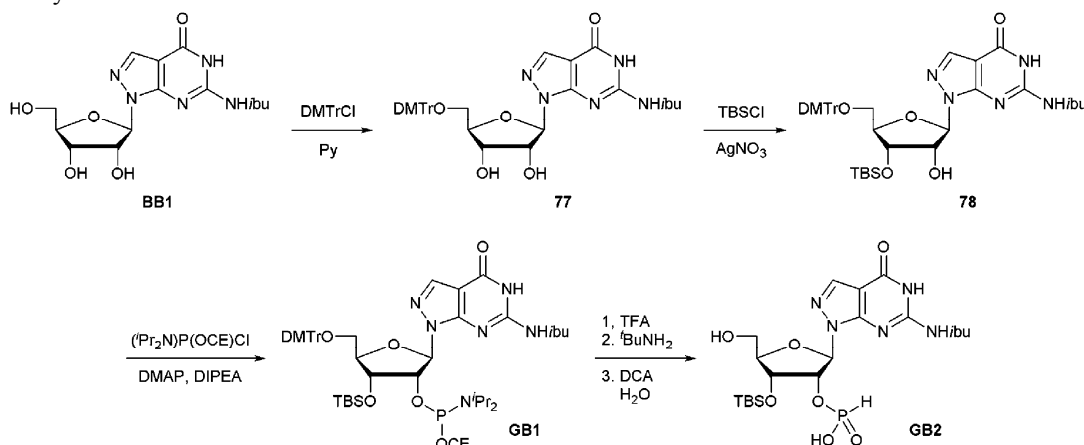
ЕА (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ацетон/РЕ=1/10-1/3), получая G2 в виде белого твердого остатка (600 мг, 53% выход).

Стадия 3. G1

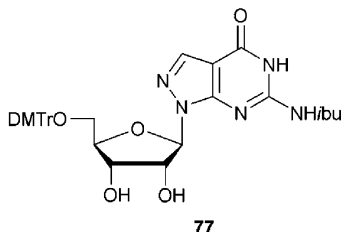


К раствору G1 (7,0 г, 7,22 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли воду (0,11 мл) и трифторацетат пиридина (4,18 г, 21,7 ммоль) при 25°C. После перемешивания при 25°C в течение 15 мин добавляли трет-бутиламин (37 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 45 мин перед концентрированием. Затем остаток растворяли в DCM (30 мл), и добавляли по каплям раствор DCA в DCM (6% об./об., 30 мл). После перемешивания при 20-25°C в течение 30 мин добавляли DCM (30 мл) и TEA (4 мл). Затем смесь концентрировали, растворяли в смеси MeCN (5 мл) и воды (5 мл), и очищали C18 обращено-фазовой жидкостной хроматографией среднего давления (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-60%), получая G1·TEA соль в виде желтого твердого остатка (2,30 г, 56% выход). (MS: $[M+H]^+$ 532,3).

Получение GB1 и GB2:

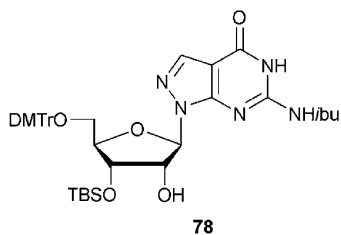


Стадия 1. Диол 77



К раствору двух партий неочищенного BB1 (8,0 г), полученного выше, в Py (50 мл) добавляли DMTTrCl (9,2 г, 27,2 ммоль). После перемешивания при 20-30°C в течение 1 ч добавляли MeOH (10 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ = 1/5-МеОН/DCM = 1/20), получая 77 в виде желтого твердого остатка (11,0 г, 30% выход на две стадии). (MS: $[M+Na]^+$ 678,2).

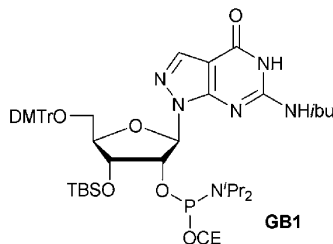
Стадия 2. Силиловый эфир 78



К раствору 77 (9,0 г, 14,0 ммоль) в Py (50 мл) добавляли TBSCl (2,48 г, 16,5 ммоль) и нитрат серебра (5,83 г, 34,3 ммоль). После перемешивания при 25-30°C в течение 30 мин добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Затем смесь экстрагировали DCM (2×200 мл) и объединенные органи-

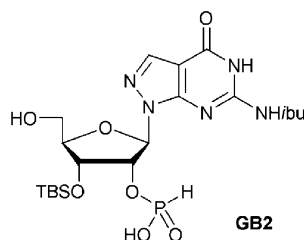
ческие слои промывали водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/10-1/5-1/3), получая 78 в виде белой пены (1,50 г, 14% выход). (MS: $[M+Na]^+$ 792,2).

Стадия 3. GB1



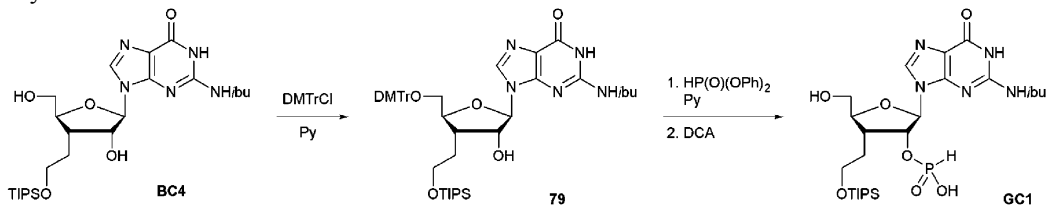
К раствору 78 (2,50 г, 3,3 ммоль) в DIEPA (5 мл) и DCM (5 мл) добавляли DMAP (200 мг, 1,62 ммоль) и 2-цианоэтил N,N-диизопропилхлорфосфорамидит (1,0 г, 4,22 ммоль). После перемешивания при 20-25°C в течение 2 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE = 1/10-1/4), получая GB1 в виде белой пены (2,30 г, 73% выход).

Стадия 4. GB2

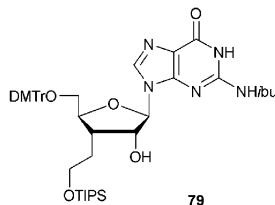


К раствору GB1 (2,30 г, 2,4 ммоль) в MeCN (2,0 мл) добавляли воду (0,11 мл, 6,1 ммоль) и трифтор-ацетат пиридиния (687 мг, 3,56 ммоль) при 25°C. После перемешивания при 25-30°C в течение 30 мин смесь концентрировали и остаток растворяли в MeCN (20 мл) перед добавлением трет-бутиламина (10,5 г, 144 ммоль, 15,0 мл). После перемешивания при 25-30°C в течение 30 мин смесь концентрировали и добавляли DCM (20 мл), с последующим добавлением раствора DCA в DCM (6% об./об., 18,2 мл). Смесь перемешивали при 25-30°C в течение 30 мин перед нейтрализацией TEA до ~pH 7, концентрировали и очищали C18 обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-40%), получая GB2 в виде белого твердого остатка (800 мг, 63% выход). (MS: $[M+H]^+$ 532,0).

Получение GC1

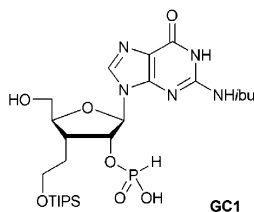


Стадия 1. Спирт 79



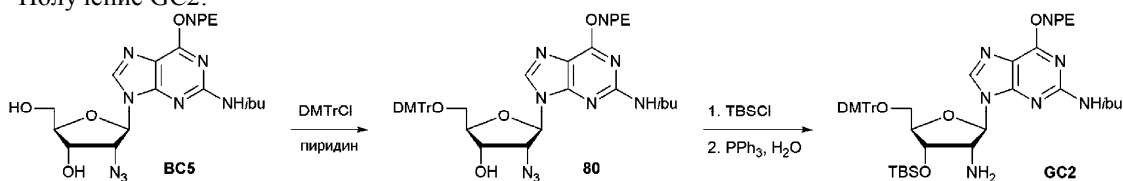
К раствору BC4 (1,97 г, 2,4 ммоль) в Py (20 мл) добавляли DMTrCl (984 мг, 2,90 ммоль) при 25°C. После перемешивания в течение 3 ч добавляли MeOH (30 мл) и смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на основном силикагеле (EA/PE = 1/5-4/1), получая 79 в виде светло-желтого порошка (1,65 г, 82% выход). (MS: $[M+H]^+$ 840,2).

Стадия 2. GC1

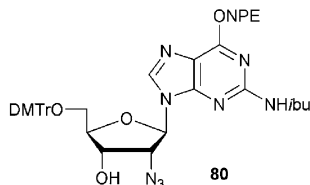


К раствору 79 (2,0 г, 2,38 ммоль) в Py (15 мл) добавляли дифенилфосфит (1,7 г, 7,1 ммоль, 1,4 мл). После перемешивания при 20°C в течение 30 мин добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Затем остаток растворяли в DCM (40 мл) с последующим добавлением воды (0,4 мл) и DCA (6% об./об. в DCM, 40 мл). После перемешивания при 20°C в течение 15 мин смесь нейтрализовали до pH ~7 TEA, концентрировали и очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN/вода=25-90%), получая GC1 в виде белого твердого остатка (1,3 г, 90% выход). (MS: $[M+H]^+$ 602,1).

Получение GC2:

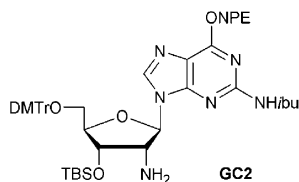


Стадия 1. Спирт 80



К раствору BC5 (900 мг, 1,71 ммоль) в Py (10 мл) добавляли DMTrCl (809 мг, 2,39 ммоль) при 15°C. После перемешивания при 15°C в течение 12 ч добавляли MeOH (0,5 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/50), получая 80 в виде желтого масла (1,0 г, 71% выход). (MS: $[M+H]^+$ 528,2).

Стадия 2. GC2

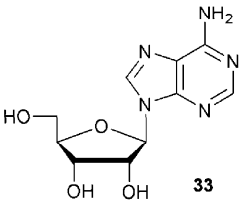
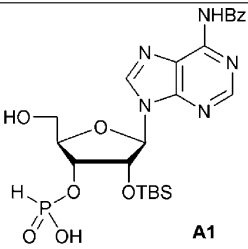
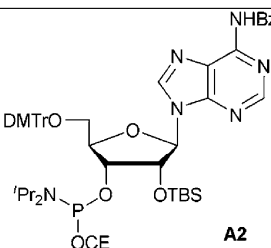
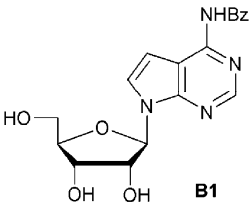
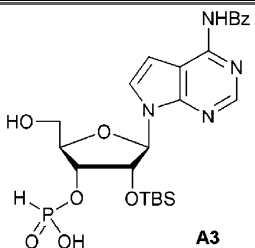
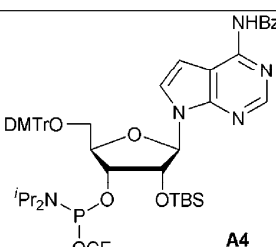
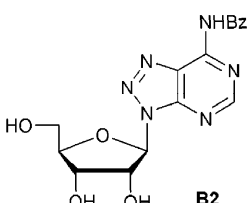
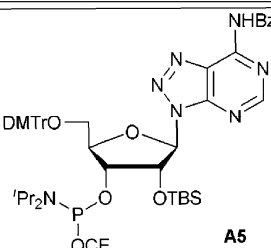
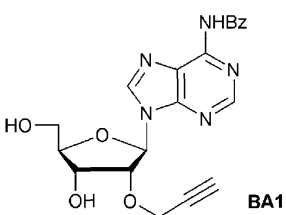
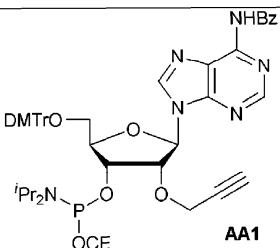


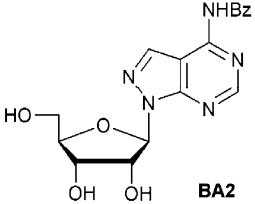
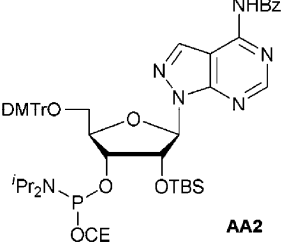
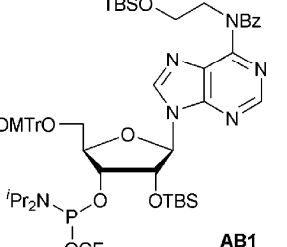
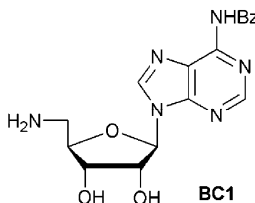
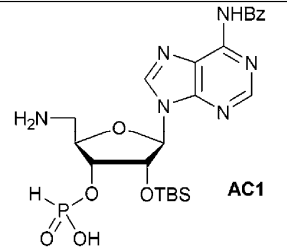
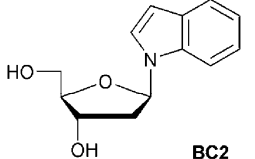
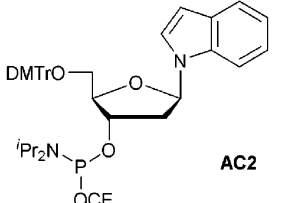
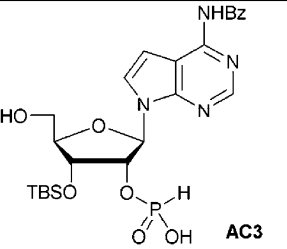
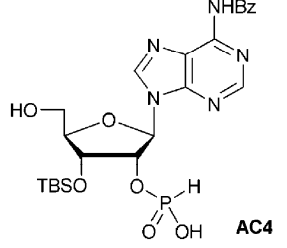
К раствору 80 (2,05 г, 2,47 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли Imid (673 мг, 9,88 ммоль) и TBSCl (745 мг, 4,94 ммоль, 0,61 мл) при 15°C. После перемешивания при 15°C в течение 12 ч смесь концентрировали, и остаток растирали с водой (10 мл). Затем твердый остаток собирали и промывали водой (2×10 мл), PE (2×10 мл), сушили и растворяли в THF (18 мл) перед добавлением PPh₃ (1,11 г, 4,24 ммоль) при 15°C. После перемешивания при 15°C в течение 2,5 ч, добавляли воду (0,16 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Затем раствор концентрировали и очищали обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ (MeOH с 0,1% TEA/вода = 20-80%), получая GC2 в виде белого твердого остатка (900 мг, 58% выход). (MS: $[M+H]^+$ 918,1).

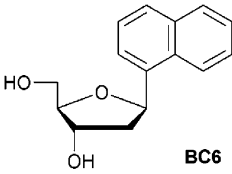
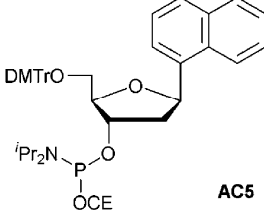
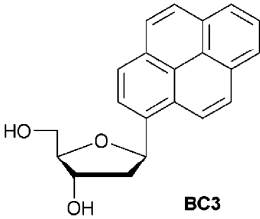
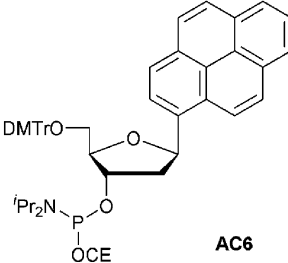
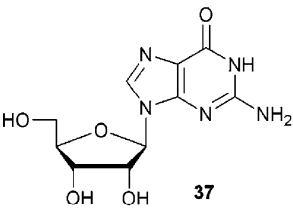
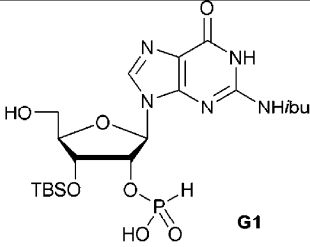
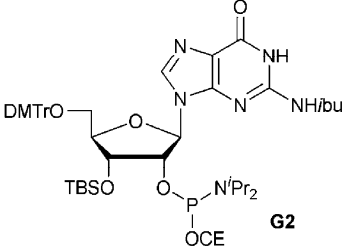
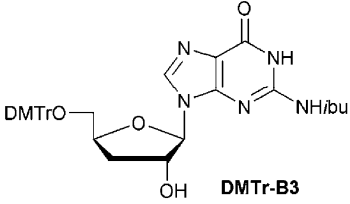
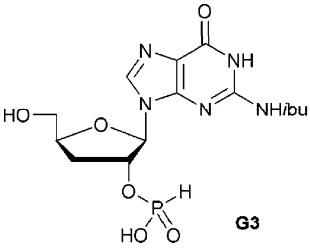
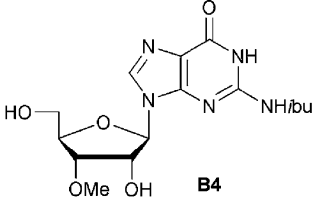
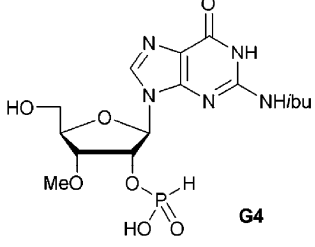
Следующие соединения получали по существу способом для промежуточных соединений A1, A2, AC1, AC2, G1, G2, GC1 и GC2 выше.

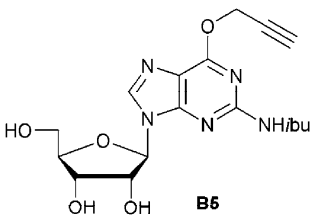
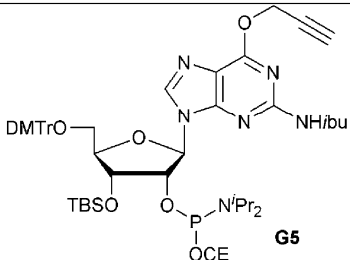
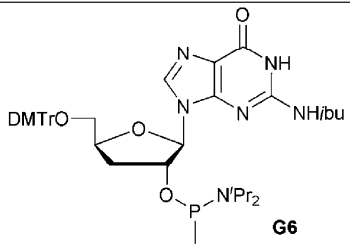
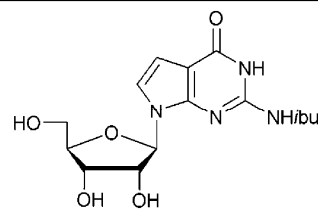
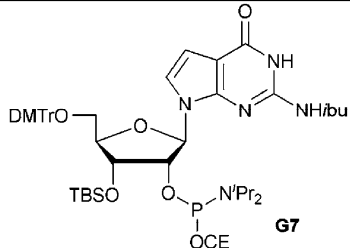
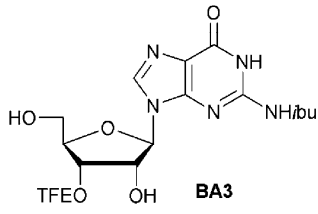
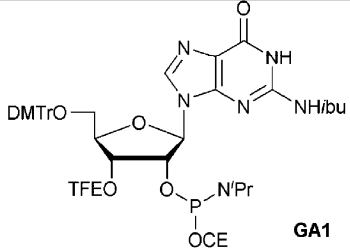
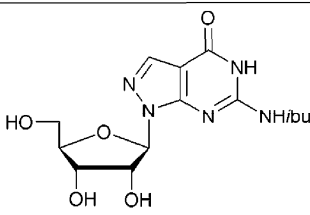
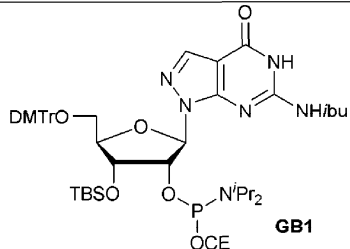
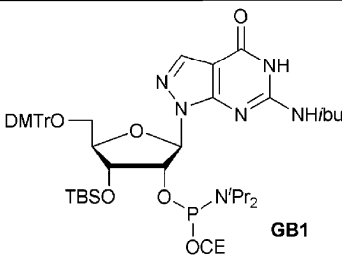
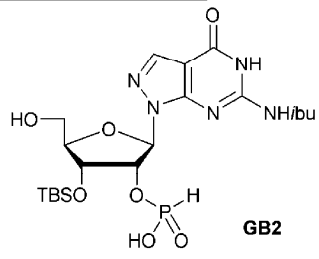
Таблица 2

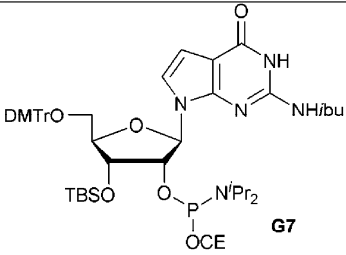
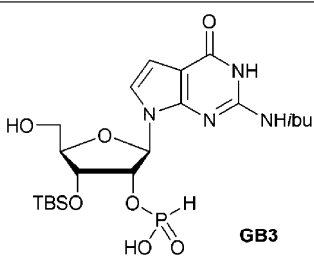
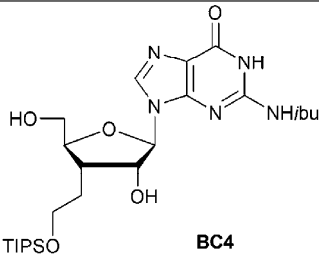
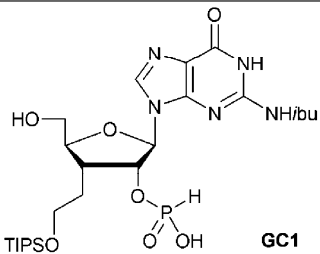
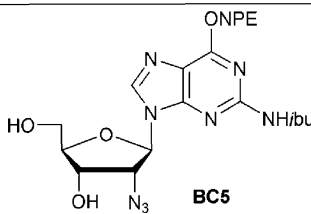
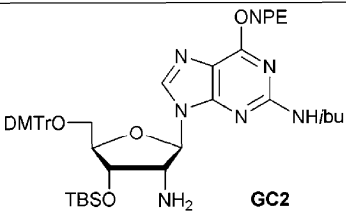
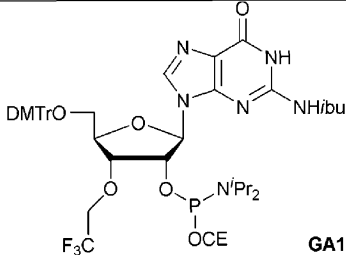
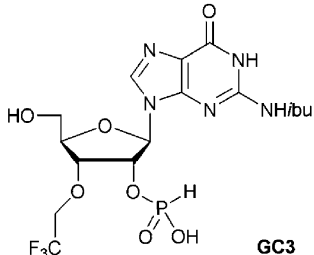
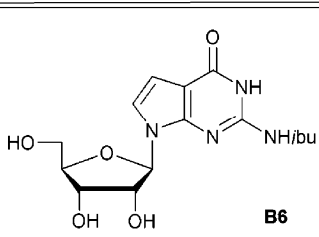
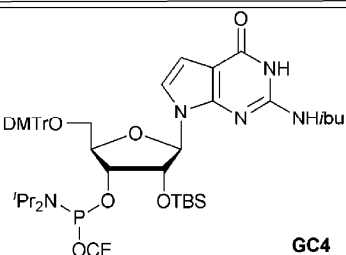
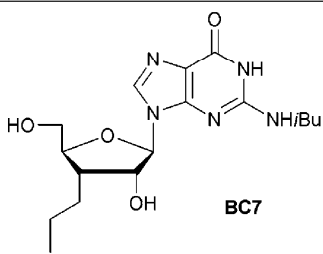
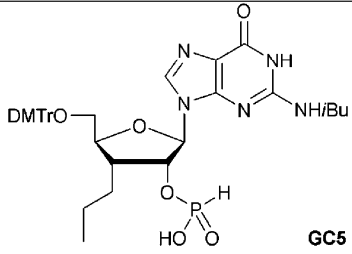
Промежуточные соединения A1-A5, AA1, AA2, AB1, AC1-AC6,
G1-G7, GA1, GB1-GB3 и GC1-GC5

Исходное соединение	Продукт	Ссылка для получения
 33	 A1	A1
33	 A2	A2
 B1	 A3	A1
B1	 A4	A2
 B2	 A5	A2
 BA1	 AA1	A2

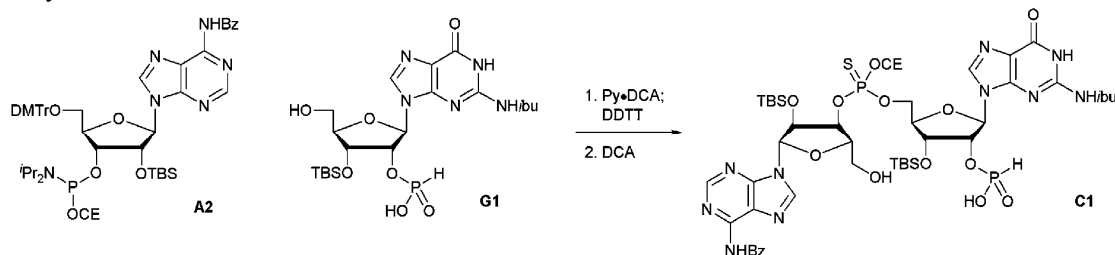
 BA2	 AA2	A2
A2	 AB1	AB1
 BC1	 AC1	AC1
 BC2	 AC2	AC2
B1	 AC3	G1
33	 AC4	G1

 BC6	 AC5	AC2
 BC3	 AC6	AC2
 37	 G1	G1
37	 G2	G2
 DMTr-B3	 G3	G1
 B4	 G4	G1

 B6	 G5	G2
DMTr-B3	 G6	G2
 B6	 G7	G2
 BA3	 GA1	G2
 BB1	 GB1	GB1
 GB1	 GB2	GB2

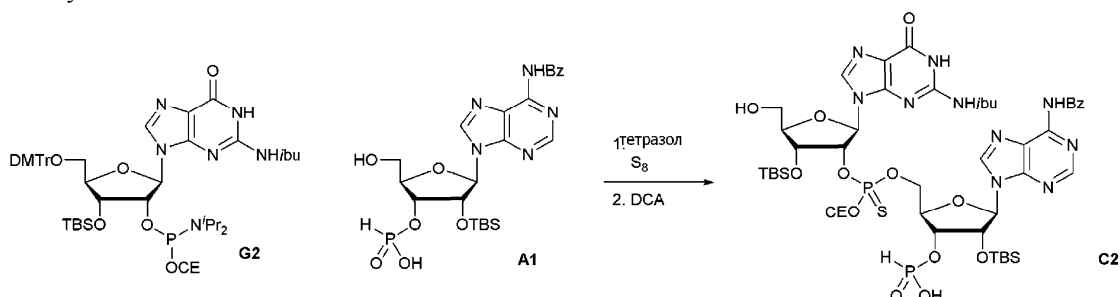
 G7	 GB3	GB2
 BC4	 GC1	GC1
 BC5	 GC2	GC2
 GA1	 GC3	G1
 B6	 GC4	A2
 BC7	 GC5	GC1

Получение C1:



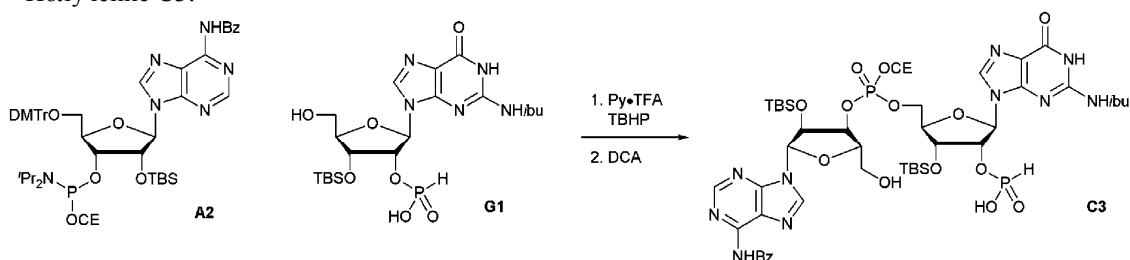
К раствору неочищенного G1 (полученного из 187 мг G2·TEA соли, 0,2 ммоль, содержащей Py·DCA соль) в MeCN (0,5 мл) добавляли раствор A2 (0,26 г, 0,26 ммоль) в MeCN (0,2 мл). После перемешивания в течение 30 мин добавляли DDTT (46 мг, 0,22 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч перед концентрированием. Остаток растворяли в DCM (4,8 мл) и добавляли воду (0,036 мл) и DCA (6% в DCM, 4,8 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли Py (1 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/10-1/5), получая C1·Py соль в виде белого твердого остатка (86 мг, 35% выход). (MS: $[M+H]^+$ 1148,0).

Получение C2



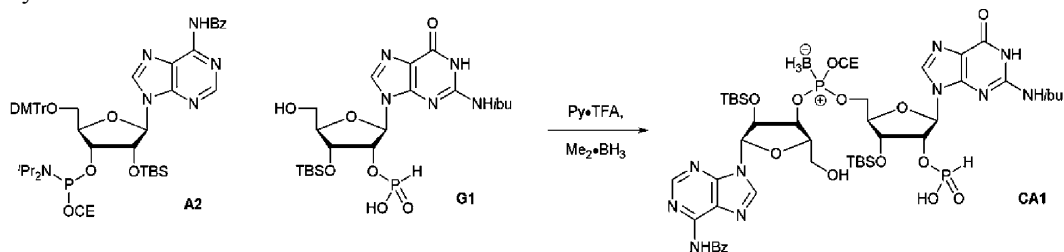
К смеси A1 (1,0 г, 1,82 ммоль, упаренного с MeCN 20 мл×3) и G2 (2,3 г, 2,37 ммоль, упаренного с MeCN 20 мл×3) добавляли тетразол (0,45 М в MeCN, 10 мл) при 25°C и перемешивали в течение 1 ч перед добавлением элементарной серы (1,75 г, 6,84 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли MeCN (20 мл) и смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (100 мл) и добавляли DCA (1,96 г, 15,2 ммоль, 1,25 мл). После перемешивания при 25°C в течение 2 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-100%), получая C2·TEA соль в виде белого твердого остатка (100 мг, 5% выход). (MS: $\{[M+2H]^{2+}\}/2$ 574,6).

Получение C3:



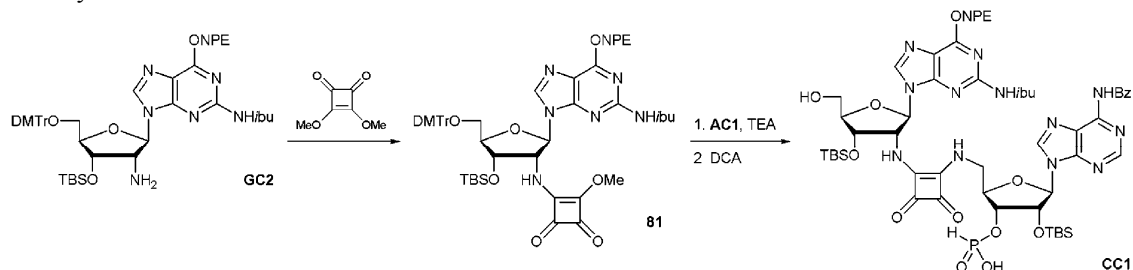
К раствору A2 (510 мг, 0,52 ммоль, упаренному с MeCN 3×5 мл) в MeCN (1 мл), обработанном 3 Å MS (100 мг) в течение 30 мин добавляли смесь G1 (250 мг, 0,47 ммоль, упаренного с MeCN 3×5 мл) и трифторацетата пиридиния (109 мг, 0,56 ммоль, упаренного с MeCN 3×5 мл) в MeCN (1,5 мл), обработанном 3 Å MS (50 мг) в течение 30 мин. После перемешивания в течение 4 ч добавляли TBHP (5,5 М в декане, 0,26 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин перед добавлением водного раствора бисульфита натрия (33%, 0,24 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин перед фильтрованием и концентрированием. Остаток растворяли в DCM (6,2 мл), с последующим добавлением воды (0,09 мл) и DCA (0,37 мл) в DCM (6,2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли Py (0,73 мл, 9,05 ммоль) и DCM (35 мл). Смесь промывали водой (2×10 мл), и объединенные водные слои экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/CH₂Cl₂/Py = 10:89,5:0,5 - 25:74,5:0,5), получая C3 в виде белого твердого остатка (250 мг, 47%). (MS: $[M+H]^+$ 1132,2).

Получение CA1:

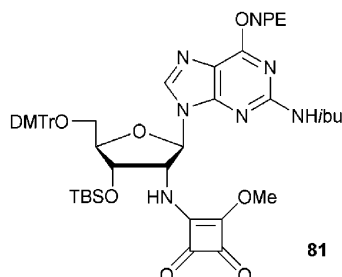


К раствору G1 (500 мг, 0,94 ммоль, упаренному с MeCN 3×10 мл) и трифторацетата пиридиния (218 мг, 1,13 ммоль, упаренного с MeCN 3×10 мл) в MeCN (3 мл), обработанном 3 Å MS (100 мг) в течение 30 мин добавляли раствор A2 (976 мг, 0,99 ммоль, упаренного с MeCN 3×10 мл) в MeCN (2 мл), обработанном 3 Å MS (200 мг) в течение 30 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч смесь концентрировали и упаривали с MeCN (2×10 мл). Затем остаток растворяли в DCM (20 мл), с последующим добавлением по каплям комплекса борана и диметилсульфида (2 М в THF, 0,94 мл, 1,88 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли MeOH (0,17 мл) при 0°C и перемешивали в течение 20 мин перед концентрированием, получая неочищенный CA1.

Получение CC1

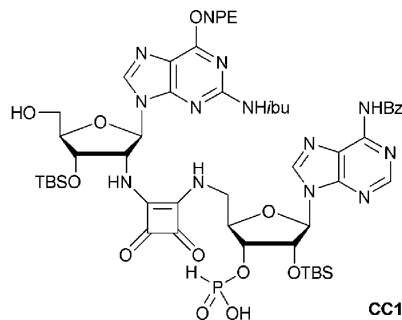


Стадия 1. Скварамид 81



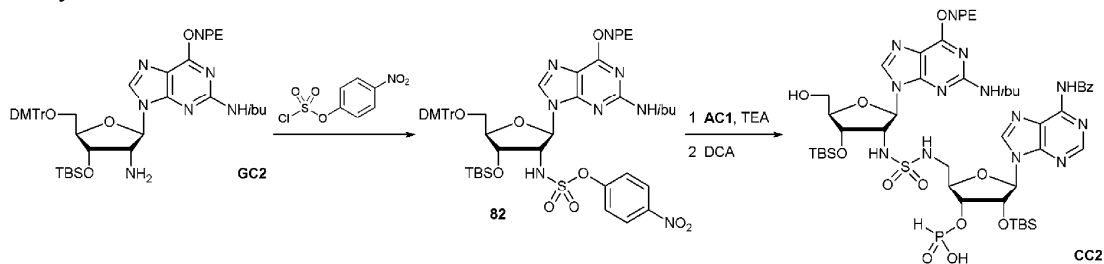
К раствору GC2 (802 мг, 0,87 ммоль) в DMF (5 мл) медленно добавляли 3,4-диметокси-3-циклобутен-1,2-дион (186 мг, 1,31 ммоль) при 15°C. После перемешивания при 15°C в течение 2 ч смесь концентрировали и очищали обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-100%), получая смесь требуемого продукта и неуставленного побочного продукта (0,7 г, чистота приблизительно 84%). (MS: $[M+H]^+$ 1028,4).

Стадия 2. CC1

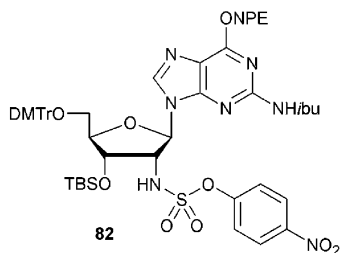


К раствору 81 (чистота приблизительно 84%, 0,6 г), полученному выше, и AC1 (0,64 г, 1,17 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли TEA (177 мг, 1,75 ммоль, 0,24 мл) при 15°C. После перемешивания при 15°C в течение 12 ч смесь концентрировали, и остаток растворяли в DCM (5,0 мл) перед добавлением DCA (470 мг, 3,65 ммоль, 0,3 мл). Затем смесь перемешивали при 15°C в течение 15 мин перед концентрированием. Остаток очищали обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-100%), получая CC1 в виде белого твердого остатка (0,54 г, 40% выход на две стадии). (MS: $[M+H]^+$ 1242,3).

Получение CC2

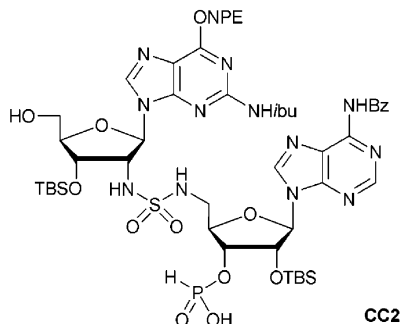


Стадия 1. Сульфатат 82



К раствору 4-нитрофенилхлорсульфата (0,31 г, 1,31 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли раствор GC2 (0,40 г, 0,44 ммоль), 4-нитрофенол (0,61 г, 4,4 ммоль) и TEA (0,73 мл, 5,23 ммоль) в DCM (5 мл) при -78°C . После перемешивания в течение 30 мин смесь нагревали до комнатной температуры, разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (3×20 мл). Объединенные водные слои экстрагировали DCM (2×20 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA/PE с 1% TEA = 1/5-1/2), получая 82 (0,30 г, 59% выход) в виде белого твердого остатка. (MS: $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 1118,9).

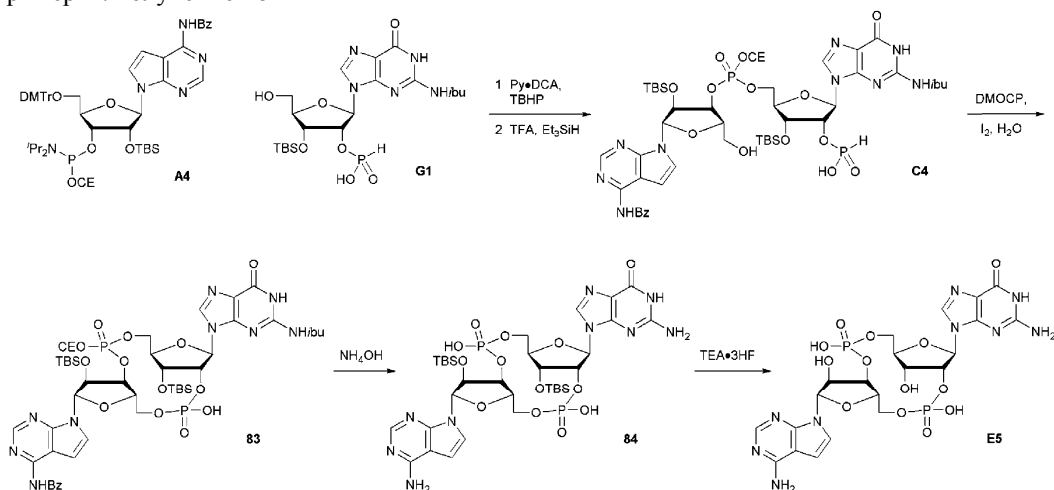
Стадия 2. CC2



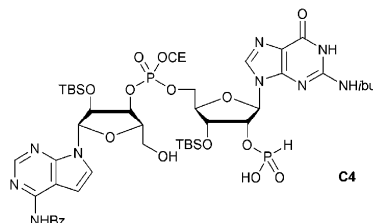
К раствору 82 (0,2 г, 0,18 ммоль) в THF (1,0 мл), 4 Å MS (0,05 г) и TEA (0,12 мл, 0,89 ммоль) добавляли AC1 (0,12 г, 0,21 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч смесь разбавляли THF (2 мл), фильтровали и концентрировали. Затем остаток растворяли в DCM (5,0 мл) перед добавлением воды (0,1 мл) и раствора DCA (0,46 мл) в DCM (5,0 мл). После перемешивания в течение 15 мин смесь нейтрализовали TEA до pH ~7 перед концентрированием и очищали обращено-фазовой Колоночной хроматографией на C18 силикагеле (MeCN с 0,5% TEA/вода = 0-40%), получая CC2 (0,11 г, 44% выход) в виде белого твердого остатка. (MS: $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 1226,0).

Примеры

Пример А. получение E5

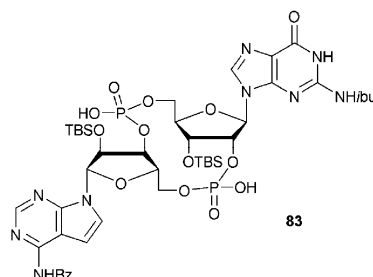


Стадия 1. C4



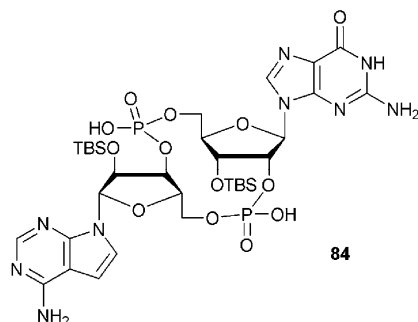
К раствору A4 (1,0 г, 1,01 ммоль) и G1 (1,07 г, 2,02 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли Py•DCA (420 мг, 2,02 ммоль). После перемешивания при 20°C в течение 2 ч добавляли TBHP (70% в воде, 0,65 мл, 5,05 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч перед добавлением водного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), и органический слой промывали соляным раствором (30 мл), сушили с безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем остаток растворяли в смеси DCM (20 мл), TFA (1,0 мл) и триэтилсилана (5,0 мл). После перемешивания в течение 2 ч смесь нейтрализовали твердым бикарбонатом натрия до pH ~7. Затем смесь фильтровали, и твердый остаток промывали EA (3×50 мл). Фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-30%), получая C4•TEA в виде белого твердого остатка (620 мг, 49% выход). (MS: [M+H]⁺ 1131,1).

Стадия 2. Фосфодиэфир 83



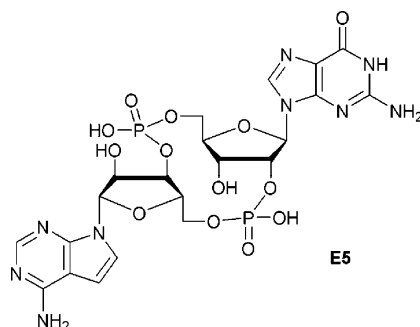
К раствору 4 (583 мг, 0,515 ммоль) в Py (10 мл) добавляли DMOCP (583 мг, 3,16 ммоль) при 20°C. После перемешивания в течение 2 ч добавляли йод (654 мг, 2,58 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч перед добавлением насыщенного водного раствора сульфата натрия (30 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (30 мл). Затем смесь экстрагировали EA (100 мл), промывали соляным раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 20-40%), получая 83•TEA в виде белого твердого остатка (172,0 мг, 31% выход). (MS: [M+H]⁺ 1076,1).

Стадия 3. бис-Фосфодиэфир 84



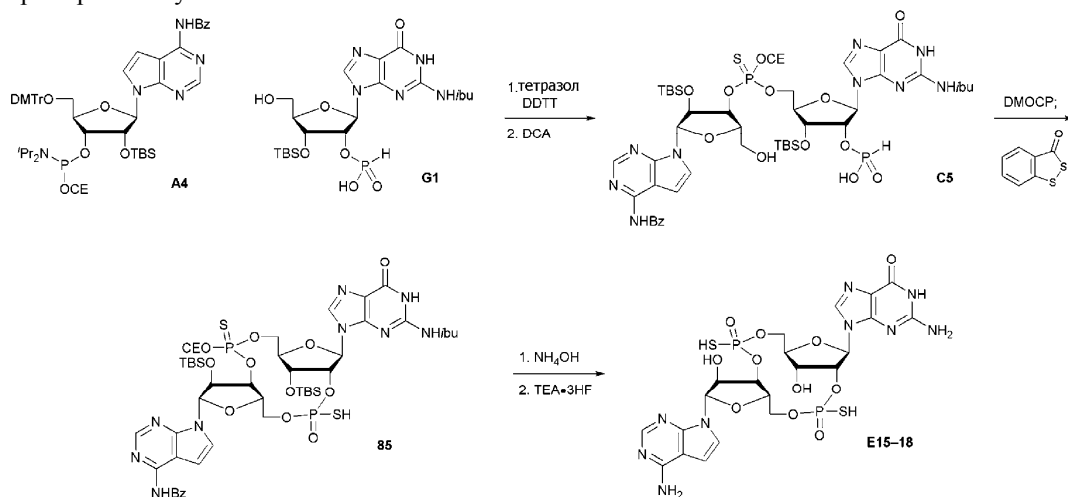
Раствор 83 (100 мг, 0,093 ммоль) в MeOH (1,0 мл) и гидроксид аммония (1,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали и очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 20-40%), получая 84 в виде желтого твердого остатка (27,0 мг, 32% выход). (MS: $[M+H]^+$ 902,5).

Стадия 4. E5

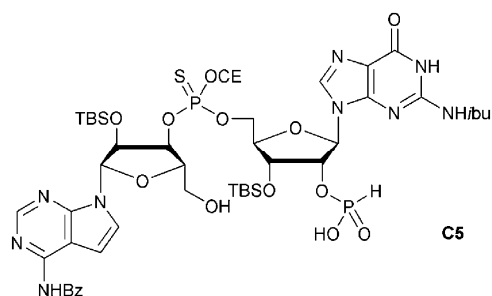


Раствор 84 (27 мг, 0,030 ммоль) в TEA·3HF (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Затем смесь нейтрализовали холодным бикарбонатом триэтиламония до pH ~7, концентрировали и очищали C18 обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-20%), получая E5·TEA в виде белого твердого остатка (5,2 мг, 26% выход). (MS: $[M+H]^+$ 673,7).

Пример В. Получение E15-E18



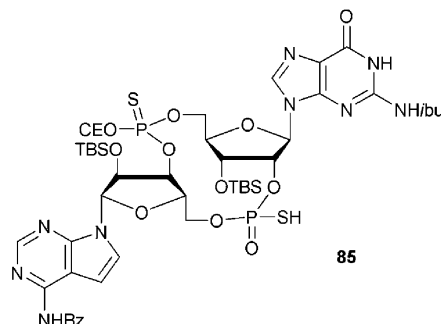
Стадия 1. C5



К смеси A4 (500 мг, 0,50 ммоль, упаренному с MeCN 1×5 мл и толуолом 2×10 мл) и G1 (322 мг,

0,61 ммоль, упаренному с MeCN 1×5 мл и толуолом 2×10 мл) добавляли тетразол (0,45 М в MeCN, 4,0 мл). После перемешивания при 25°C в течение 2 ч добавляли DDTT (240 мг, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч перед фильтрованием и концентрированием. Затем остаток растворяли в DCM (10 мл) с последующим добавлением воды (0,1 мл) и DCA (0,21 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли TEA (1 мл) и смесь концентрировали и очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-100%), получая C5·TEA в виде белого твердого остатка (250 мг, 35% выход). (MS: $([M+2H]^{2+})/2$ 574,6).

Стадия 2. Фосфоритоат 85



К раствору C5 (600 мг, 0,423 ммоль, упаренному с Py 2×3 мл) в Py (5,0 мл) добавляли DMOCP (313 мг, 1,69 ммоль) при 25°C. После перемешивания в течение 2 ч добавляли 3Н-1,2-бензодитиол-3-он (142 мг, 0,85 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч перед добавлением водного раствора бикарбоната натрия (5%, 10 мл). Затем смесь экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили с безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали обращено-фазовой ВЭЖХ (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-100%), получая четыре диастереомера 85·TEA в виде белых твердых остатков:

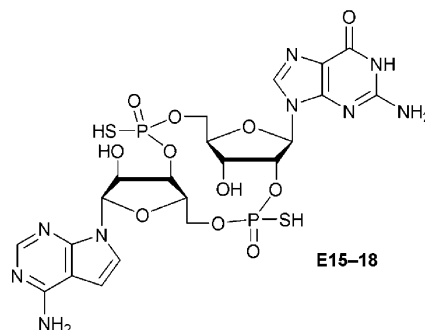
изомер 1 (28 мг) (MS: $[M+H]^+$ 1160,9);

изомер 2 (25 мг) (MS: $[M+H]^+$ 1160,9);

изомер 3 (50 мг) (MS: $[M+H]^+$ 1160,9);

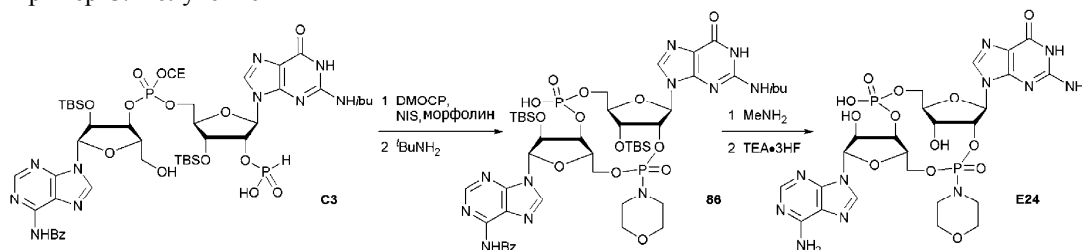
изомер 4 (52 мг) (MS: $[M+1]^+$ 1160,9).

Стадия 3. E15-E18

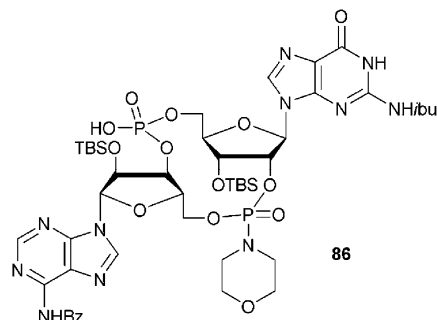


Каждый из изомеров 85·TEA (25 мг, 0,022 ммоль) в гидроксиде аммония (5,6 мл) и MeOH (4,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Затем смесь продували азотом при комнатной температуре в течение 5 мин перед концентрированием. Остаток растворяли в TEA (0,5 мл) и Py (0,2 мл) и добавляли TEA·3HF (0,7 мл). После перемешивания при 50°C в течение 24 ч добавляли водный раствор бикарбонат триэтиламмония (1 М, 5 мл) и смесь очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (MeCN с 0,1% TEA/вода = 0-30%), получая E15-E18 в виде белых твердых остатков.

Пример С. Получение E24

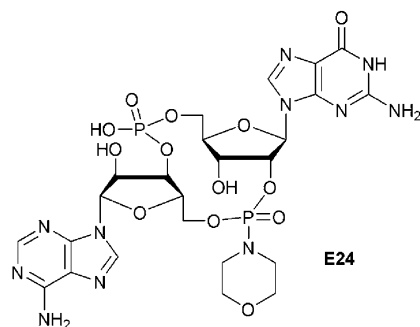


Стадия 1. Фосфорамидат 44



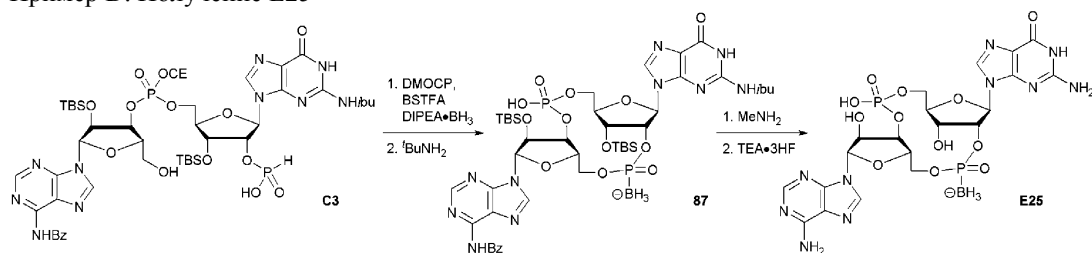
К раствору C3 (16 мг, 0,014 ммоль, упаренному с Р_у 3×1 мл) в Р_у (0,5 мл) добавляли ДМОСР (10,4 мг, 0,056 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли NIS (4,1 мг, 0,0183 ммоль) и морфолин (0,012 мл, 0,141 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч перед добавлением водного раствора бисульфита натрия (0,14%, 1 мл) и бикарбоната натрия (80 мг). Затем смесь экстрагировали DCM (3×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Затем остаток перемешивали в MeCN (0,5 мл) и трет-бутиламине (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 15 мин перед концентрированием. Затем полученный в результате остаток упаривали с MeCN (3×1 мл) и очищали ВЭЖХ, получая 86 в виде белого твердого остатка (2,4 мг, 15%). (MS: [M+H]⁺ 1146,2).

Стадия 2. E24

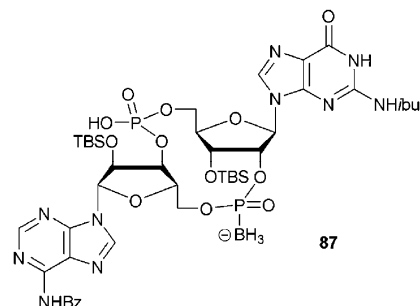


К 86 (2,4 мг, 0,0021 ммоль) добавляли метиламин (33% в EtOH, 0,3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч смесь концентрировали, и остаток перемешивали в смеси TEA и TEA·3HF в THF (0,036 мл/0,018 мл/0,3 мл) при 35°C в течение 18 ч. Затем добавляли MeCN (1,0 мл), и твердый остаток собирали центрифугированием, промывали MeCN (2×1 мл), получая E24 в виде белого твердого остатка (0,6 мг, 38% выход). (MS: [M+H]⁺ 744,0).

Пример D. Получение E25



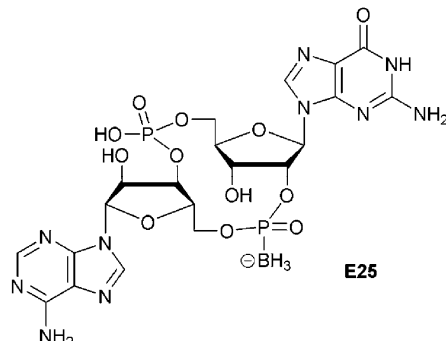
Стадия 1. Боранофосфат 87



К раствору C3 (100 мг, 0,088 ммоль, упаренному с Р_у 3×4 мл) в Р_у (3 мл) добавляли ДМОСР (57 мг, 0,337 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли по каплям BSTFA (0,10 мл, 0,371 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин перед добавлением комплекса борана и N,N-диизопропилэтиламина (0,092 мл, 0,530 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 3 ч перед кон-

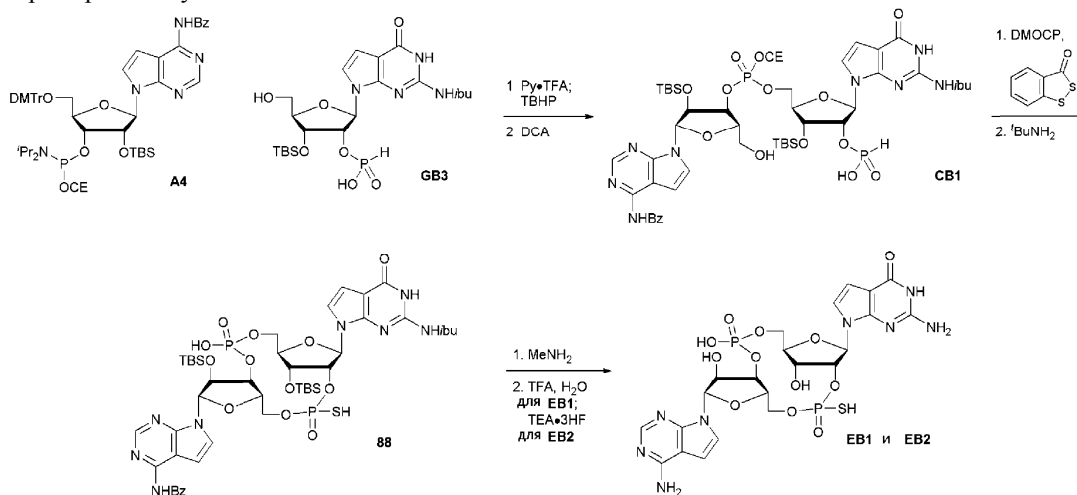
центрированием и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/19-1/9), получая получистый SE-защищенный 87 в виде желтого твердого остатка. Получистый SE-защищенный 87, полученный выше, перемешивали в смеси MeCN (1 мл) и трет-бутиламина (0,5 мл) в течение 10 мин перед концентрированием. Затем остаток упаривали с MeCN (3×4 мл) и очищали обращено-фазовой ВЭЖХ (MeCN с 0,1% TEA/вода = 40-90%), получая 87 в виде белого твердого остатка (11 мг, 12% на две стадии). (MS: $[M]^+$ 1073,2).

Стадия 2. E25

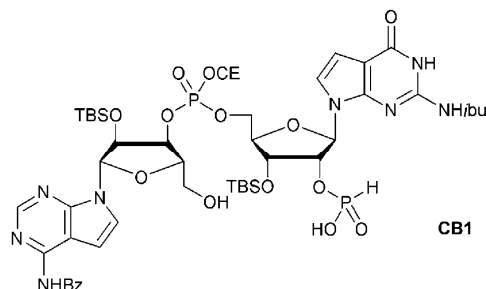


К 87 (5,7 мг, 0,0053 ммоль) добавляли метиламин (33% в EtOH, 1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч смесь концентрировали, и остаток перемешивали в смеси TEA (0,08 мл) и TEA·3HF (0,04 мл) в THF (0,5 мл) при 35°C в течение 18 ч. Затем добавляли MeCN (1,2 мл) и твердый остаток собирали центрифугированием, очищали обращено-фазовой ВЭЖХ (MeCN с 0,1% TFA/вода = 0-20%), получая E25 в виде белого твердого остатка (2,5 мг, 61% выход) (MS: $[M]^+$ 671,2).

Пример Е. Получение EB1 и EB2

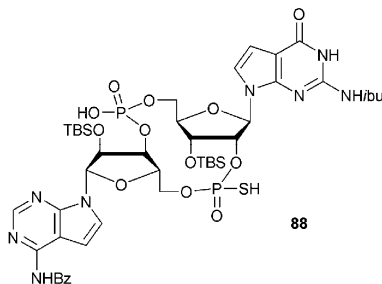


Стадия 1. CB1



К раствору GB3 (160 мг, 0,25 ммоль, упаренному с MeCN 3×1 мл) и трифторацетата пиридиния (35 мг, 0,39 ммоль, упаренному с MeCN 3×1 мл) в MeCN (1 мл), обработанном 3 Å MS (500 мг) в течение 30 мин добавляли раствор A4 (355 мг, 0,36 ммоль, упаренного с MeCN 3×1 мл) в MeCN (1 мл), обработанном 3 Å MS (700 мг) в течение 30 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли TBHP (5,5 М в декане, 0,164 мл, 0,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин перед добавлением водного раствора бисульфита натрия (33%, 0,15 мл) при 0°C. Затем смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM (4,8 мл) с последующим добавлением воды (0,054 мл) и дихлоруксусной кислоты (6% в хлористом метиле, 4,8 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли Py (1,5 мл) и смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM = 1/10-1/4 с 1% Py), получая CB1·Py в виде белого твердого остатка (213 мг, 66% выход).

Стадия 2. Фосфоритоат 88

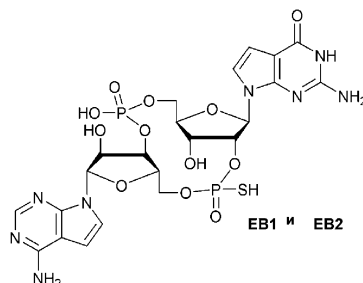


К раствору СВ1 (60 мг, 53 мкмоль) в Ру (1 мл) добавляли ДМОСР (30 мг, 162,5 мкмоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли воду (0,027 мл) и 3Н-1,2-бензодитиол-3-он (13 мг, 0,077 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин перед выливанием в раствор бикарбоната натрия (210 мг) в воде (7,5 мл). После перемешивания в течение 5 мин смесь экстрагировали ЕА/диэтиловым эфиром (1:1, 3×10 мл). Объединенные органические слои концентрировали, получая желтый твердый остаток (100 мг). К раствору желтого твердого остатка, полученному выше, в MeCN (0,5 мл) добавляли трет-бутиламин (0,5 мл). После перемешивания в течение 10 мин смесь концентрировали и очищали ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% TFA: 50-100%), получая два диастереомера 88:

изомер 1 (7 мг) ($[M+H]^+$ 977,0);

изомер 2 (16 мг) (MS: $[M+H]^+$ 977,0).

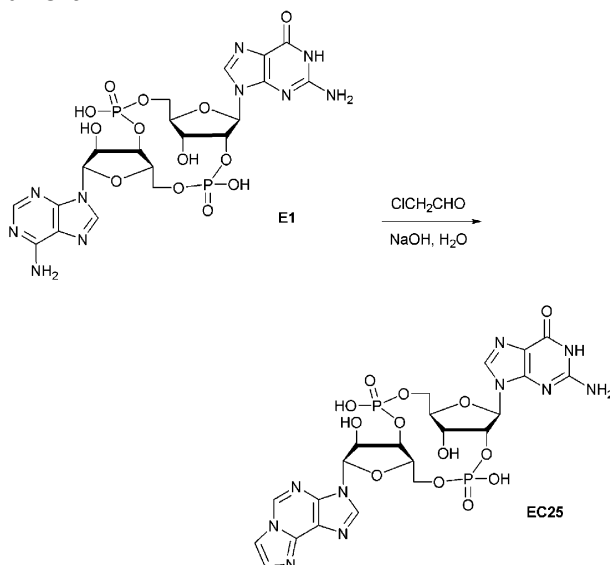
Стадия 3. EB1 и EB2



К изомеру 1 88 (7 мг) добавляли метиламин (33% в этанол, 1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч смесь концентрировали, и остаток растворяли в водном растворе TFA (3% об./об., 1 мл). После перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали и очищали ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% TFA, 0-45%), получая EB1 в виде белого твердого остатка (2,5 мг, 57% выход). (MS: $[M+H]^+$ 689,0).

К изомеру 2 63 (16 мг) добавляли метиламин (33% в этаноле, 2 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч смесь концентрировали, и остаток упаривали со смесью Ру/TEA (5 мл/2 мл×3) перед растворением в Ру (0,04 мл). Затем добавляли TEA (0,25 мл) и TEA·3HF (0,15 мл). После перемешивания при 55°C в течение 3 ч добавляли ацетон (2 мл). Твердый остаток собирали (10 мг) фильтрованием и очищали ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% TFA, 0-30%), получая EB2 в виде белого твердого остатка (5 мг, 45% выход). (MS: $[M+H]^+$ 689,0, $[M-H]^-$ 687,0).

Пример F. Получение EC25

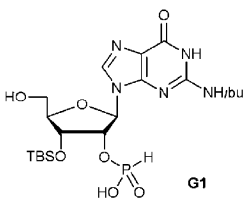
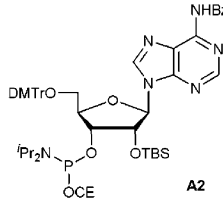
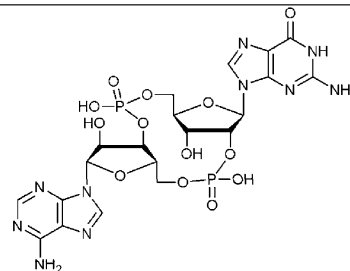
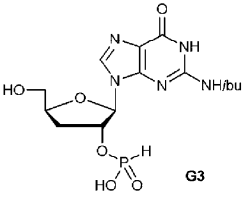
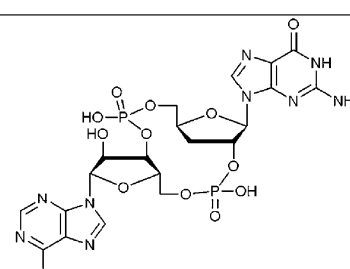
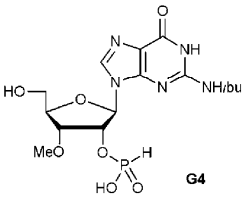
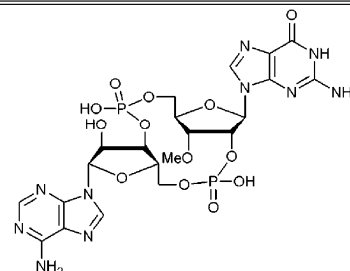
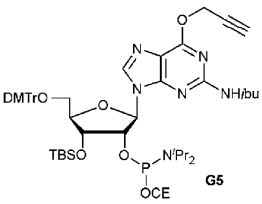
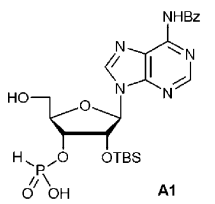
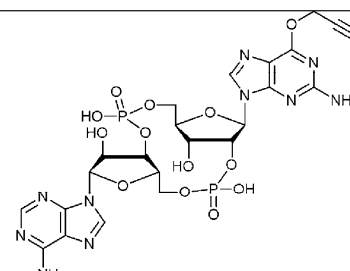


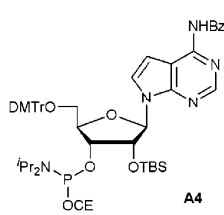
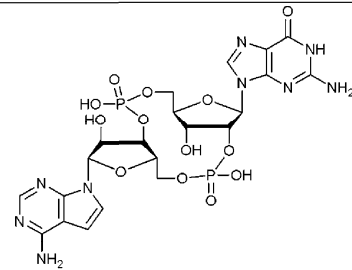
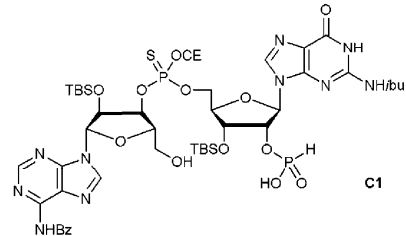
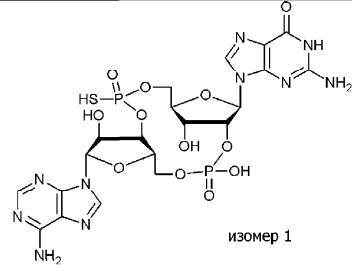
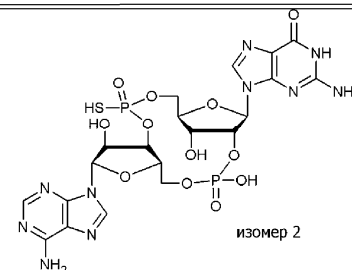
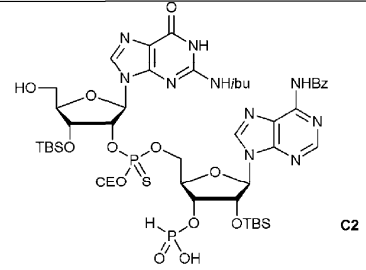
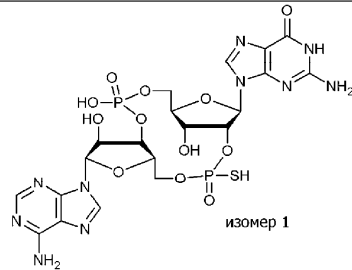
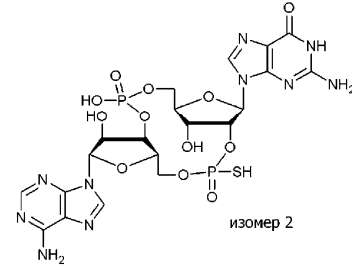
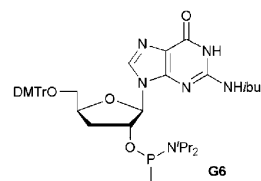
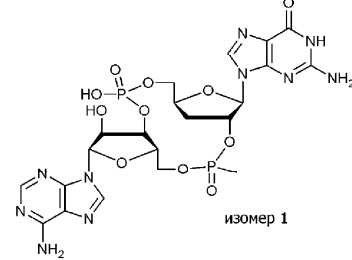
К раствору E1-TEA соли (10 мг, 0,0114 ммоль) в воде (0,3 мл) добавляли 2-хлорацетальдегид (0,015 мл, 0,118 ммоль) и водный раствор гидроксида натрия (1 М, 0,012 мл, 0,012 ммоль). После перемешивания при 37°C в течение 18 ч смесь концентрировали и очищали обращено-фазовой ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% TFA=0-30%), получая EC26 в виде белого твердого остатка. (MS: [M]⁺ 697,1).

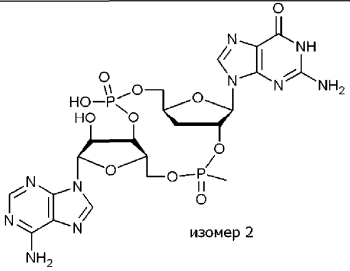
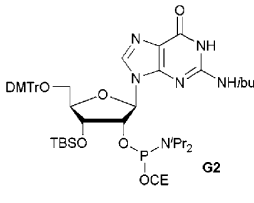
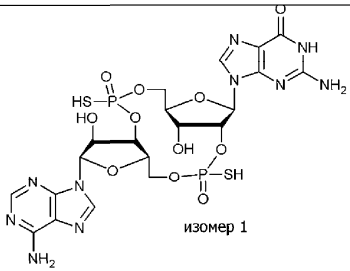
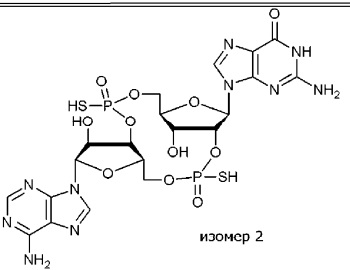
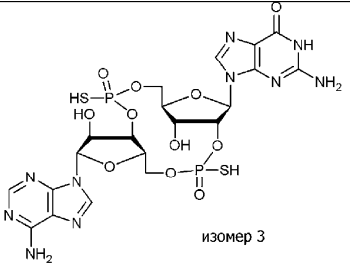
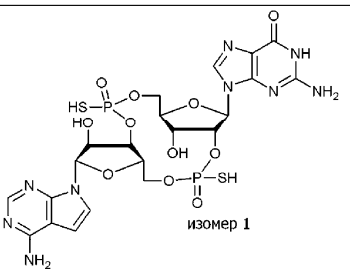
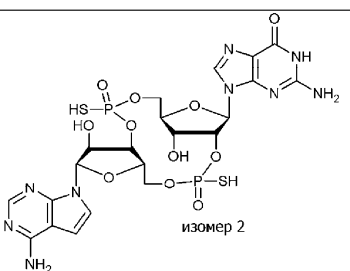
Следующие соединения получали по существу способами выше.

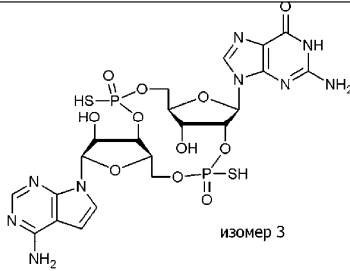
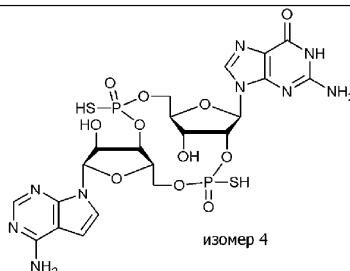
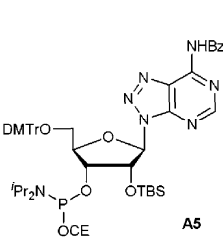
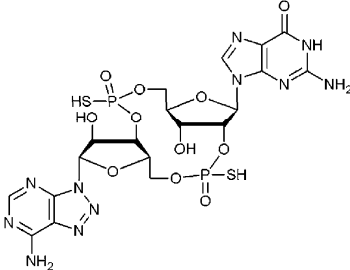
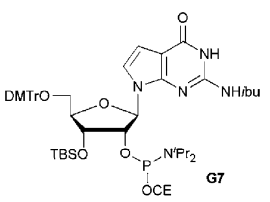
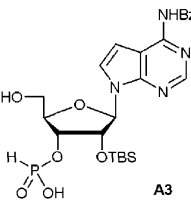
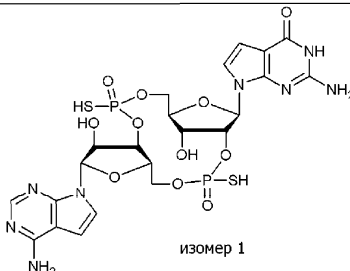
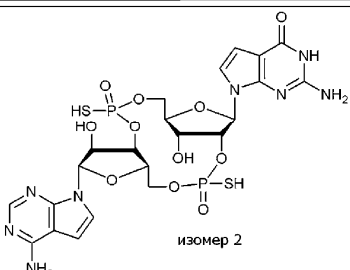
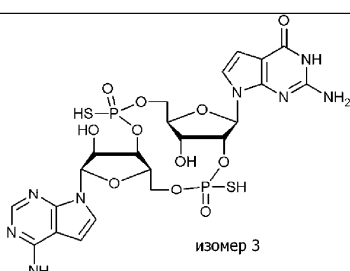
Таблица 3

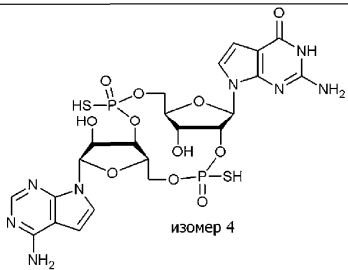
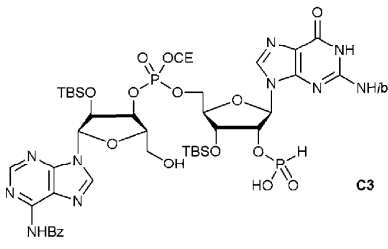
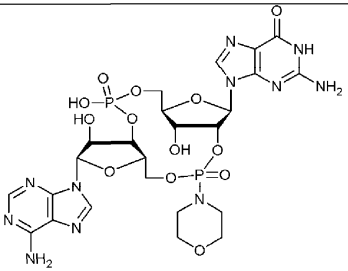
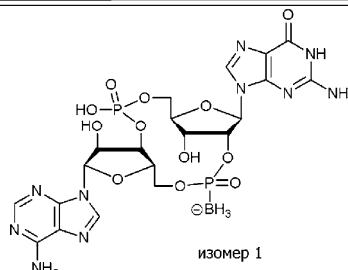
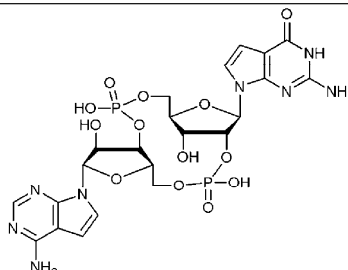
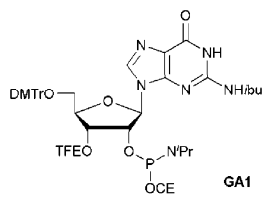
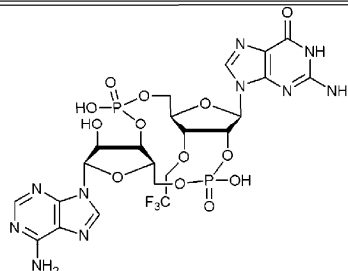
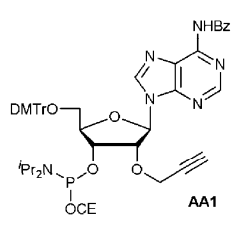
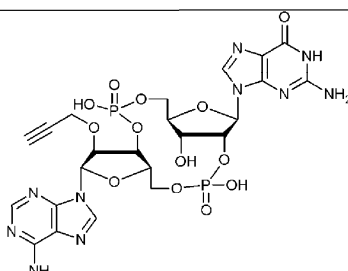
Примеры E1-E25, EA1-EA11, EB1-EB7 и EC1-EC24

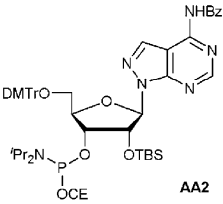
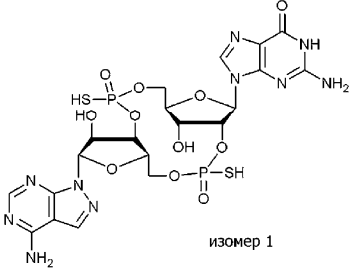
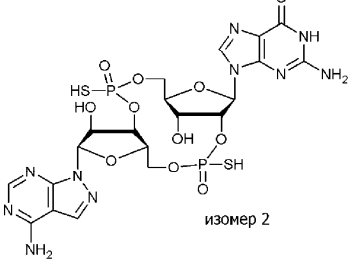
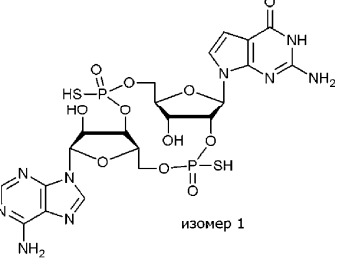
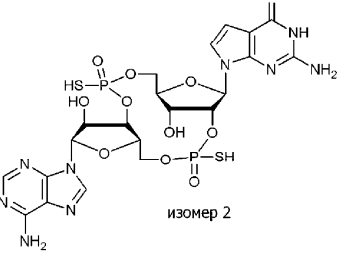
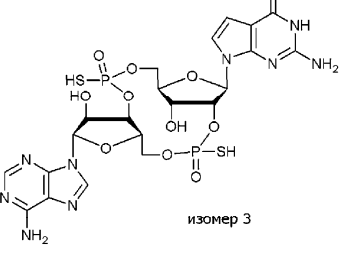
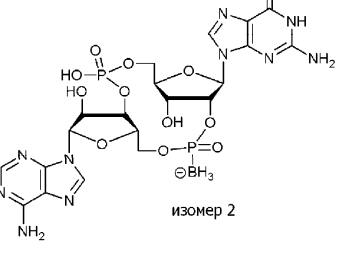
Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	Структура	Ссылка на получение
E1	 G1	 A2		Пример A
E2	 G3	A2		Пример A
E3	 G4	A2		Пример A
E4	 G5	 A1		Пример A

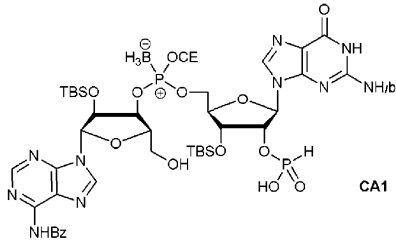
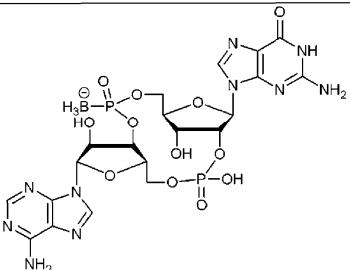
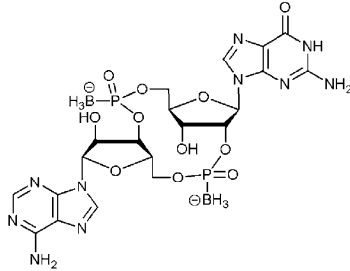
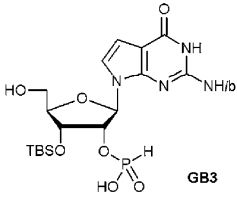
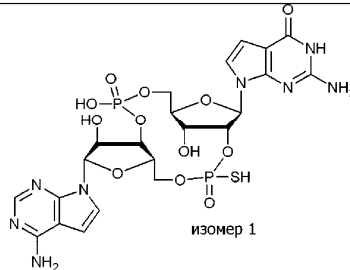
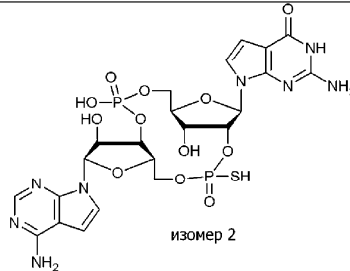
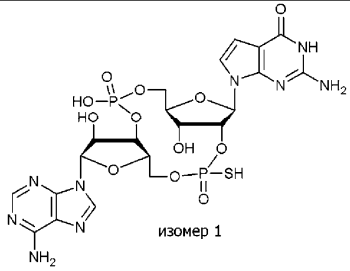
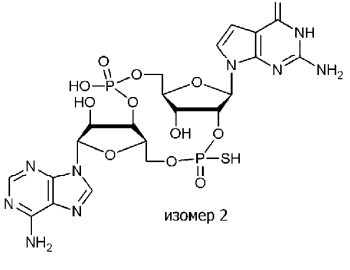
E5	G1	 A4		Пример А
E6	 C1	 изомер 1	Пример А	
E7	C1		 изомер 2	Пример А
E8	 C2	 изомер 1	Пример А	
E9	C2		 изомер 2	Пример А
E10	 G6	A2	 изомер 1	Пример А

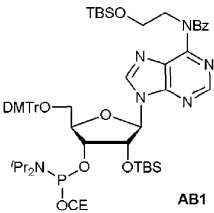
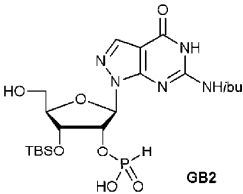
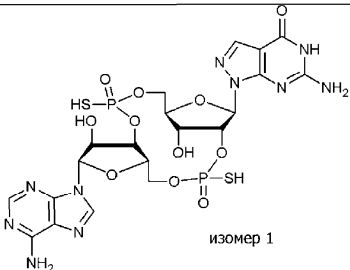
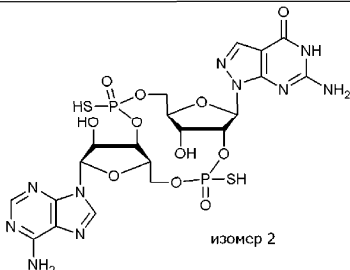
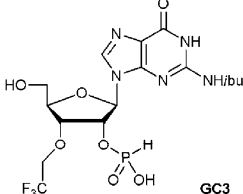
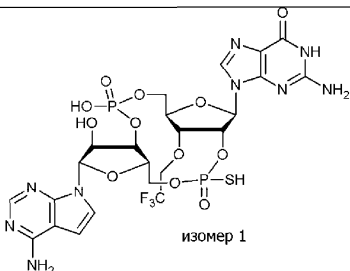
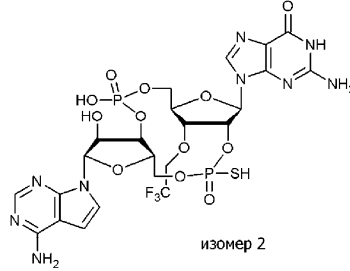
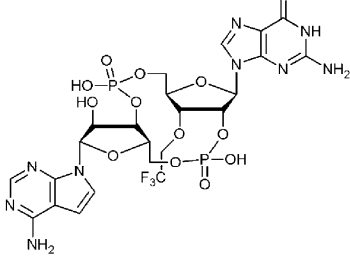
E11	G6	A2	 изомер 2	Пример А
E12	 G2	A1	 изомер 1	Пример В
E13	G2	A1	 изомер 2	Пример В
E14	G2	A1	 изомер 3	Пример В
E15	G1	A4	 изомер 1	Пример В
E16	G1	A4	 изомер 2	Пример В

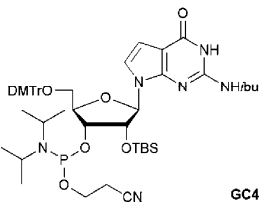
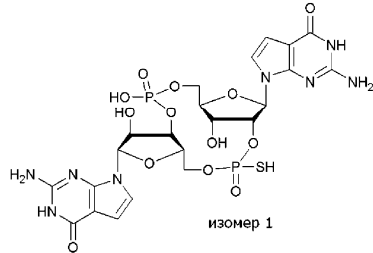
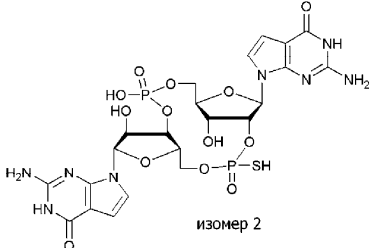
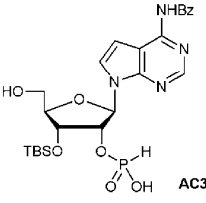
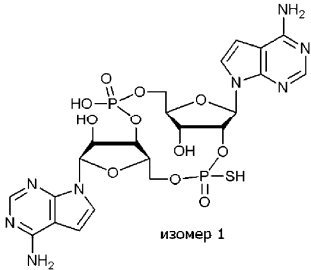
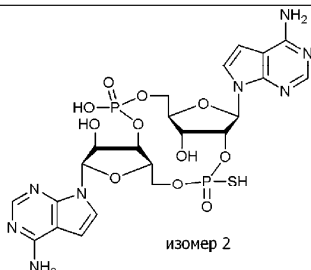
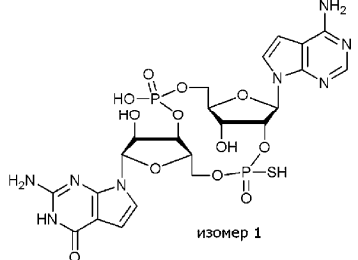
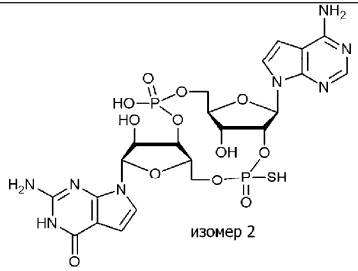
E17	G1	A4	 изомер 3	Пример В
E18	G1	A4	 изомер 4	Пример В
E19	G1	 A5	 изомер 1	Пример В
E20	 G7	 A3	 изомер 2	Пример В
E21	G7	A3	 изомер 2	Пример В
E22	G7	A3	 изомер 3	Пример В

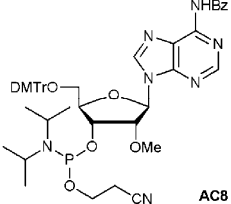
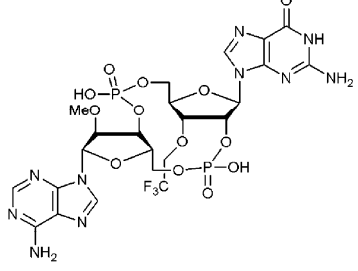
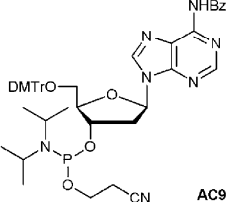
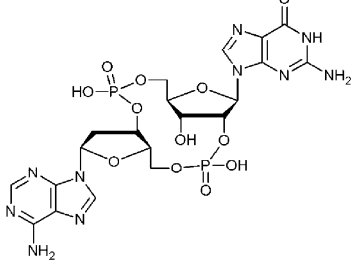
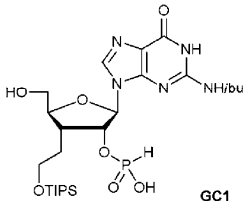
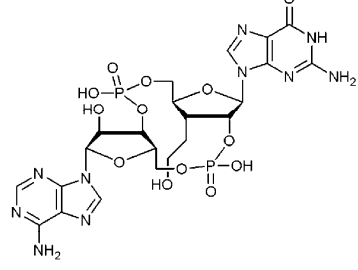
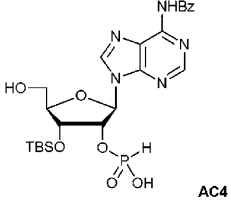
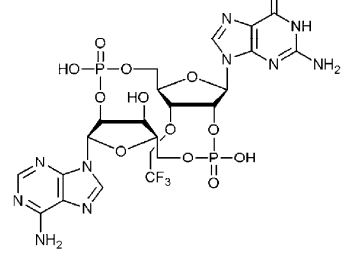
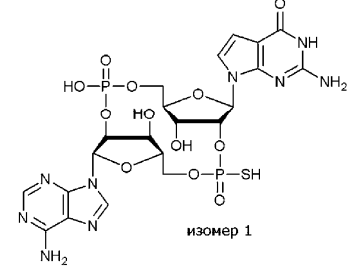
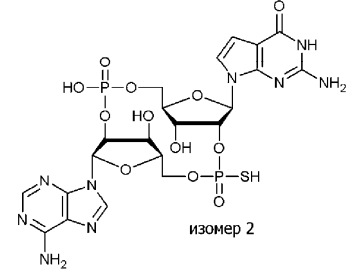
E23	G7	A3	 изомер 4	Пример В
E24	 C3	 Пример С		
E25	C3	 изомер 1	Пример D	
EA1	G7	A3	 Пример А	
EA2	 GA1	A1	 Пример А	
EA3	G1	 AA1	 Пример А	

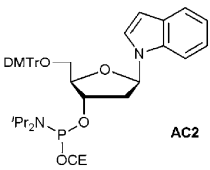
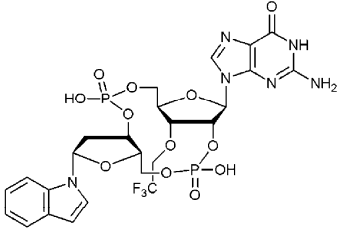
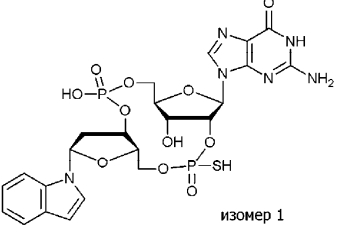
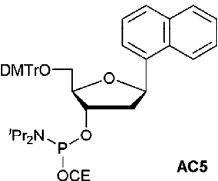
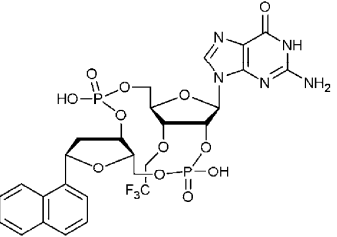
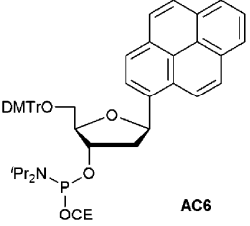
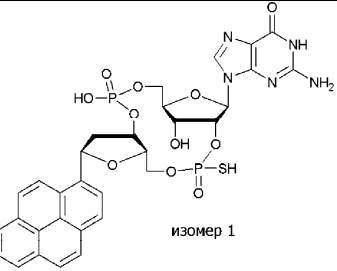
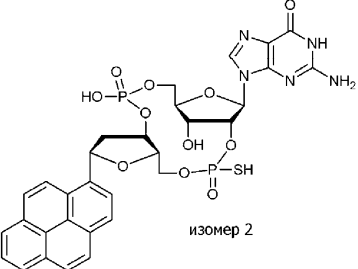
EA4	G1	 AA2	 изомер 1	Пример В
EA5	G1	AA2	 изомер 2	Пример В
EA6	G7	A1	 изомер 1	Пример В
EA7	G7	A1	 изомер 2	Пример В
EA8	G7	A1	 изомер 3	Пример В
EA9	C3		 изомер 2	Пример D

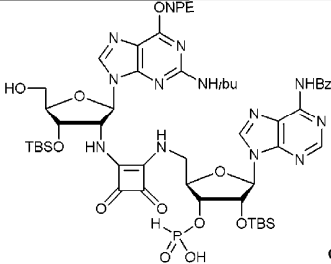
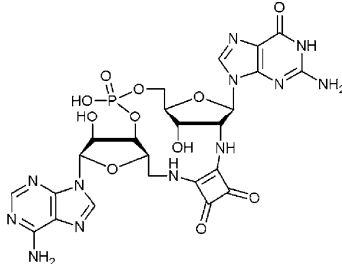
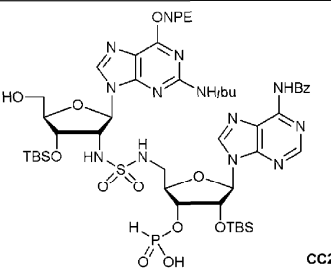
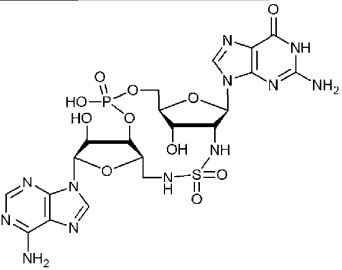
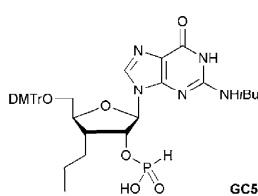
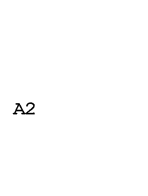
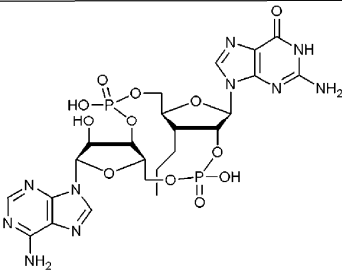
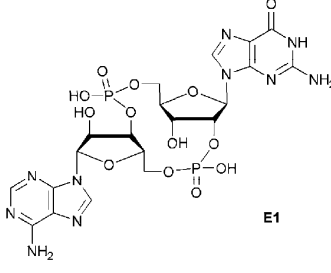
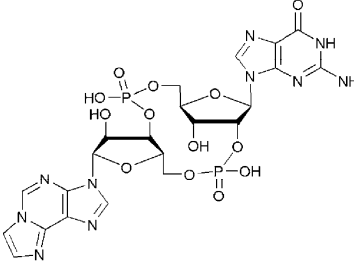
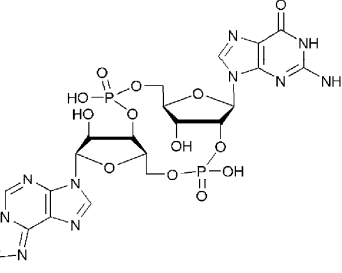
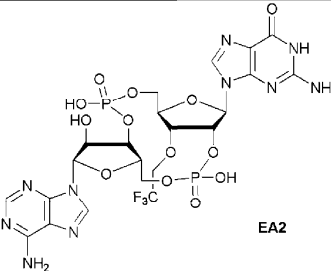
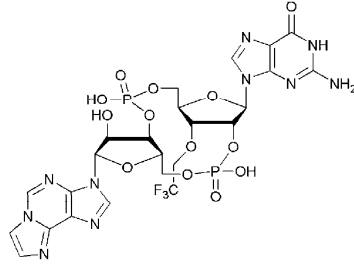
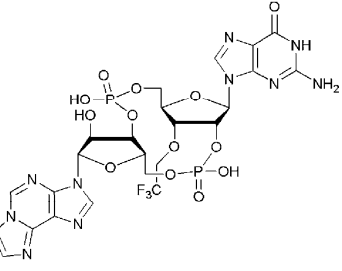
EA10			Пример А	
EA11	CA1		Пример D	
EB1		A4		Пример Б
EB2	GB3	A4		Пример В
EB3	GB3	A2		Пример Е
EB4	GB3	A2		Пример Е

EB5	GB3	 AB1		Пример Е
EB6	 GB2	A2	 изомер 1	Пример Е
EB7	GB2	A2	 изомер 2	Пример Е
EC1	 GC3	A4	 изомер 1	Пример Е
EC2	GC3	A4	 изомер 2	Пример Е
EC3	GC3	A4	 изомер 1	Пример А

EC4	GB3	 GC4	 изомер 1	Пример Е
EC5	GB3	GC4	 изомер 2	Пример Е
EC6	 AC3	A4	 изомер 1	Пример Е
EC7	AC3	A4	 изомер 2	Пример Е
EC8	AC3	GC4	 изомер 1	Пример Е
EC9	AC3	GC4	 изомер 2	Пример Е

EC10	GC3	 AC8 (имеющийся в продаже)		Пример А
EC11	G1	 AC9 (имеющийся в продаже)		Пример А
EC12	 GC1	A2		Пример А
EC13	GA1	 AC4		Пример А
EC14	G7	AC4	 изомер 1	Пример Е
EC15	G7	AC4	 изомер 2	Пример Е

EC16	GA1	 AC2	 Пример А
EC17	G1	AC2	 изомер 1 Пример Е
EC18	G1	AC2	Пример Е
EC19	GC3	 AC5	 Пример А
EC20	G1	 AC6	 изомер 1 Пример Е
EC21	GC3	AC6	 изомер 2 Пример Е

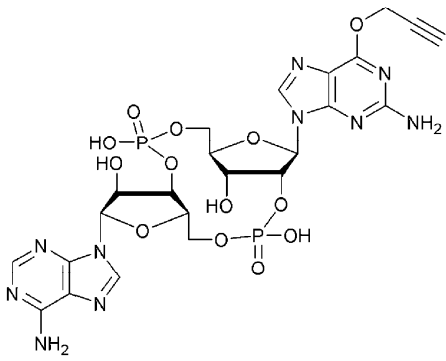
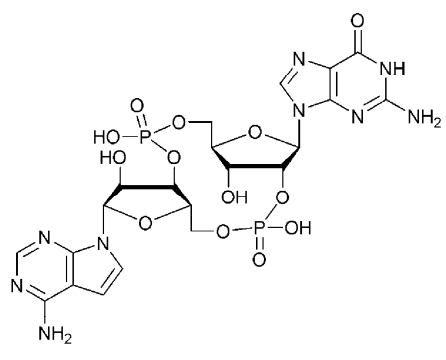
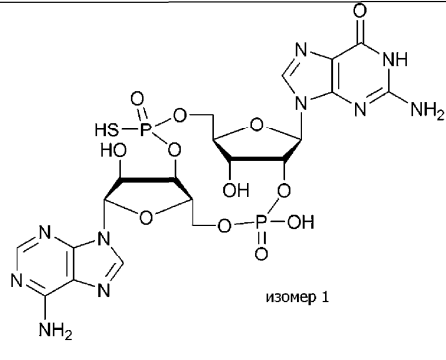
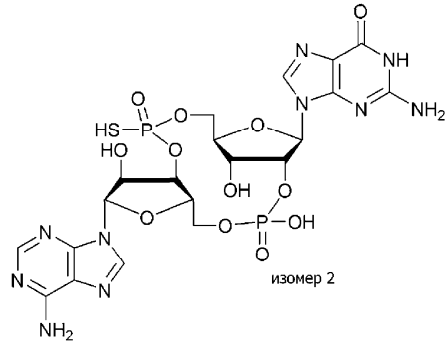
EC22	 CC1		Пример А	
EC23	 CC2		Пример А	
EC24	 GC5	 A2		Пример А
EC25	 E1			Пример А
EC26	 EA2			Пример А

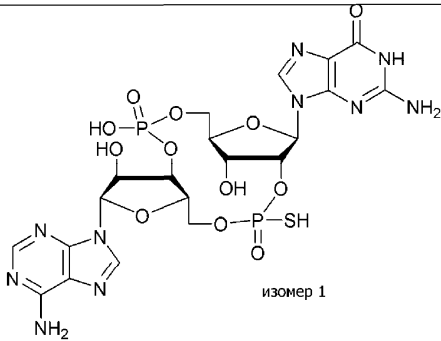
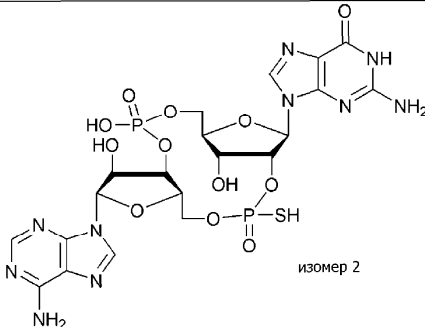
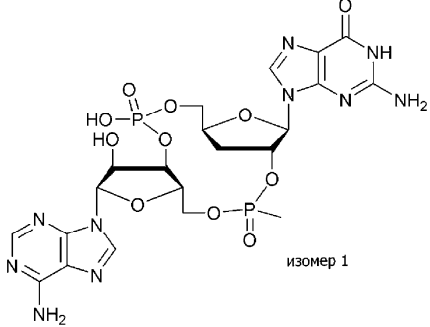
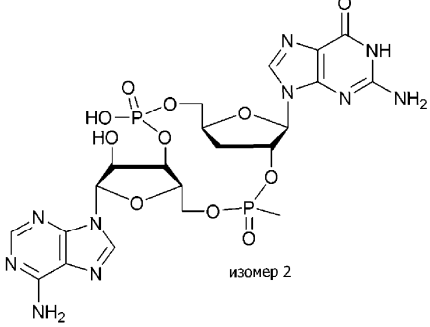
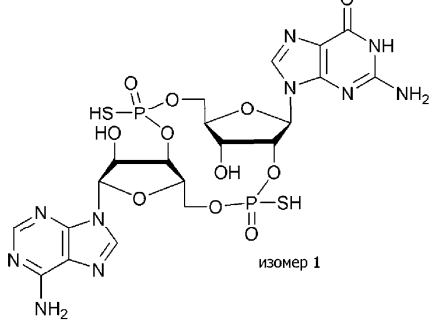
Выборочные физические данные примерных соединений приведены ниже.

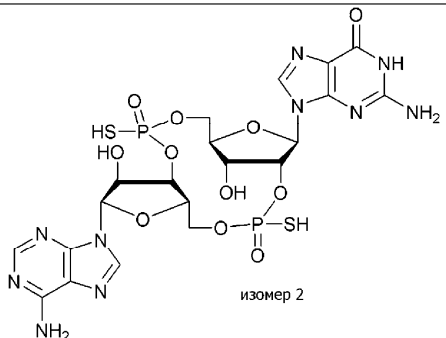
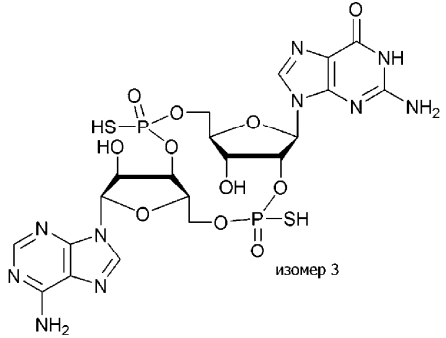
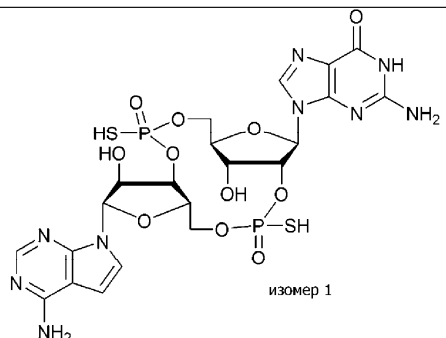
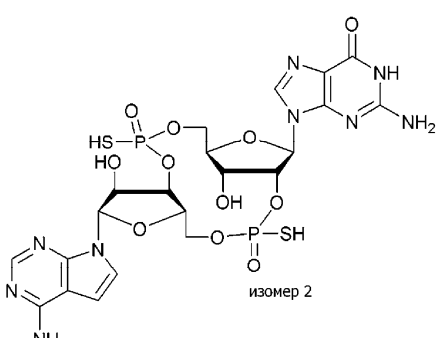
Таблица 4

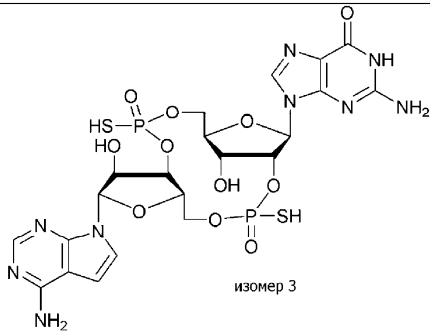
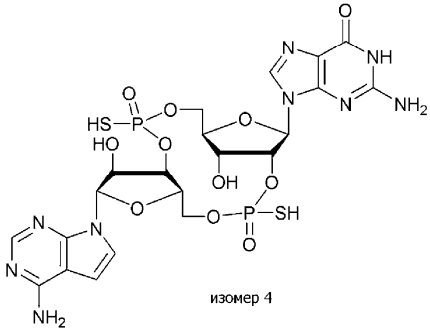
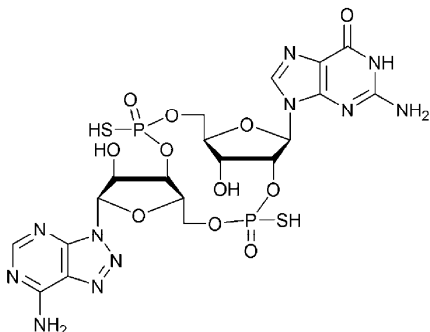
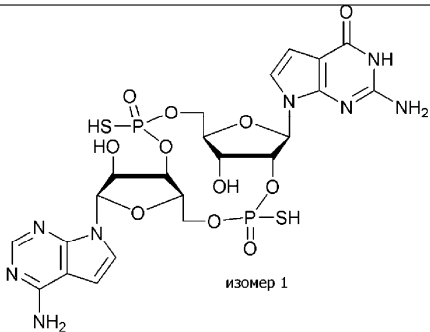
Физические данные циклического динуклеотида и аналогов

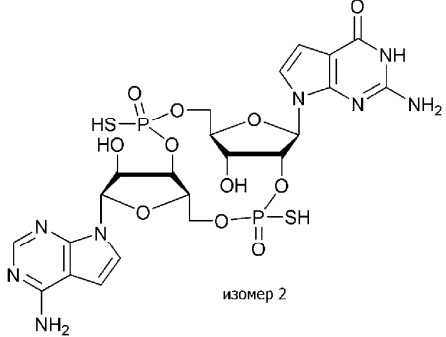
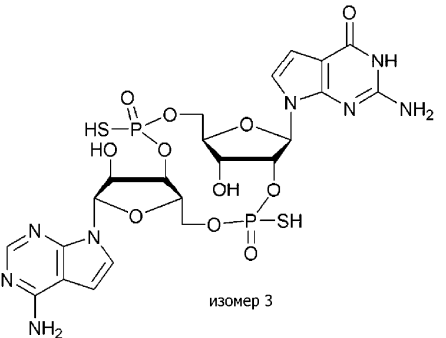
Пример	Структура	характеристика ¹ H ЯМР данные δ (ppm) *	³¹ P ЯМР данные δ (ppm) *	МС данные m/z
Е1		8,58 (с, 1H) 8,56 (с, 1H) 8,16 (с, 1H) 6,45 (с, 1H) 6,22 (д, J=8,5 Гц, 1H) 5,89 (м, 1H) 5,31 (м, 1H) 50°C	0,1 -0,9 50°C	[M+H] ⁺ 675,1
Е2				[M+H] ⁺ 659,0
Е3		8,31 (с, 1H) 8,29 (с, 1H) 7,88 (с, 1H) 6,19 (с, 1H) 5,92 (д, J=8,7 Гц, 1H) 5,71 (ддд, J=8,4, 8,3, 4,3 Гц, 1H) 5,09 (ддд, J=9,8,	-1,2 -2,5 Na ⁺ соль в D ₂ O	[M+H] ⁻ 687,2

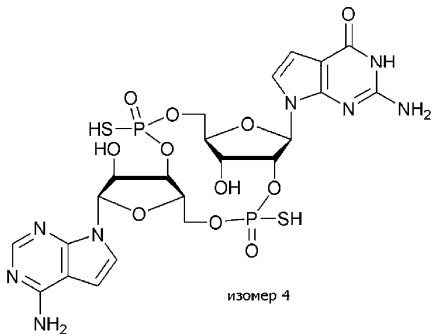
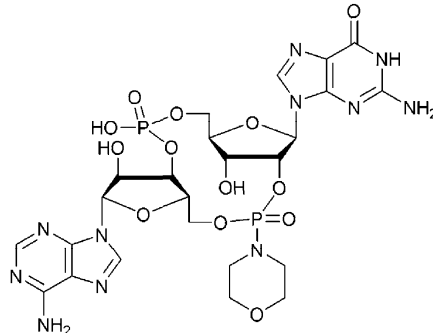
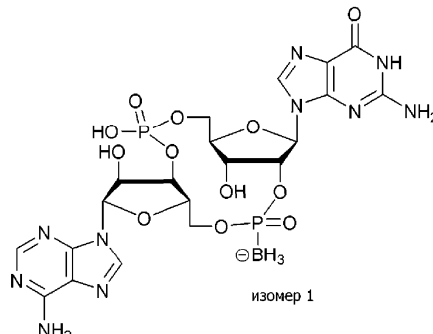
		6,9, 4,2 Гц, 1H) Na ⁺ соль в D ₂ O		
E4		8,24 (с, 1H) 8,18 (с, 1H) 7,97 (с, 1H) 6,10 (д, J=1,4 Гц, 1H) 5,97 (д, J=8,4 Гц, 1H) 5,63 (ддд, J=8,1, 7,9, 4,2 Гц, 1H) 5,09 (м, 1H)	-1,5 -2,4	[M+H] ⁺ 713,2
E5		8,20 (с, 1H) 7,95 (с, 1H) 7,47 (д, J=3,8 Гц, 1H) 6,77 (д, J=3,8 Гц, 1H) 6,08 (д, J=4,7 Гц, 1H) 5,80 (д, J=4,9 Гц, 1H) в D ₂ O-CH ₃ CN		[M+H] ⁺ 673,7
E6	 изомер 1	8,25 (с, 1H) 8,23 (с, 1H) 8,02 (с, 1H) 6,18 (с, 1H) 5,96 (д, J=8,6 Гц, 1H) 5,43 (тд, J=8,1, 3,9 Гц, 1H)	52,4 -2,4	[M+H] ⁺ 691,0
E7	 изомер 2	8,29 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,85 (с, 1H) 6,17 (с, 1H) 5,92 (д, J=8,5 Гц, 1H) 5,61 (ддд, J=7,9, 7,9, 4,0 Гц, 1H) 5,20 (ддд, J=8,8,	55,1 -2,5	[M+H] ⁺ 691,0

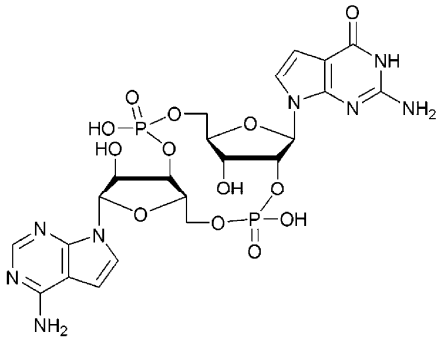
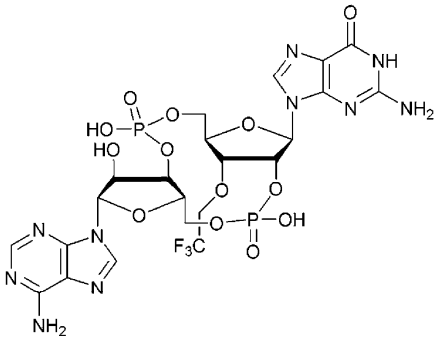
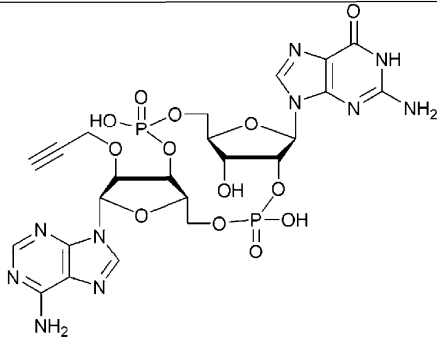
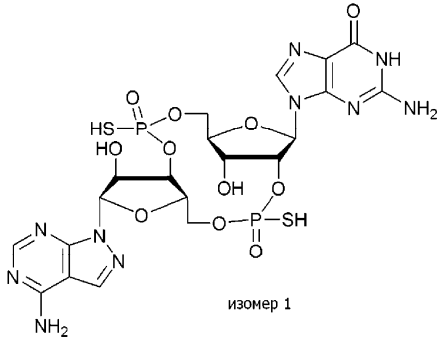
		8,8, 4,1 Гц, 1H)		
E8	 изомер 1	8,59 (с, 1H) 8,18 (с, 1H) 8,01 (с, 1H) 6,18 (с, 1H) 5,98 (с, 1H)	55,1 -1,5	[M+H] ⁺ 691,0
E9	 изомер 2	8,35 (с, 1H) 8,13 (с, 1H) 7,95 (с, 1H) 6,12 (с, 1H) 5,92 (с, 1H)	54,4 -1,6	[M+H] ⁺ 691,0
E10	 изомер 1	8,19 (с, 1H) 8,10 (с, 1H) 7,83 (с, 1H) 6,00 (д, J=3,7 Гц, 1H) 5,84 (д, J=5,0 Гц, 1H)	33,8 -0,4	[M+H] ⁺ 657,2
E11	 изомер 2	8,08 (с, 1H) 8,01 (с, 1H) 7,85 (с, 1H) 6,00 (1H) 5,76 (1H)	32,1 -0,3	[M+H] ⁺ 657,2
E12	 изомер 1			[M+H] ⁺ 707,0

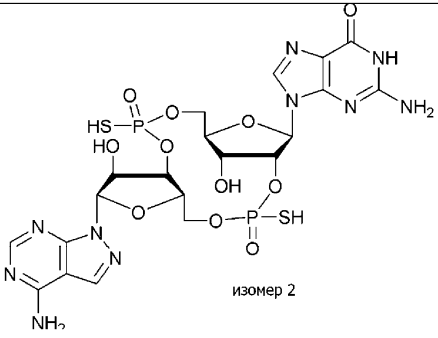
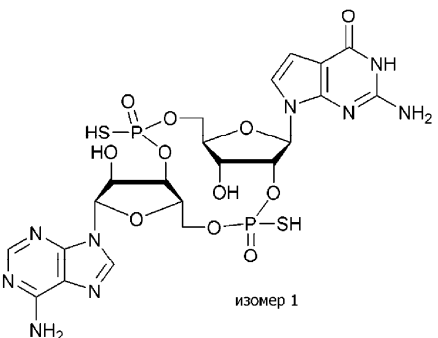
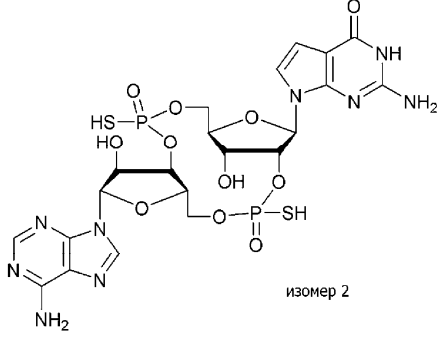
E13	 изомер 2			$[M+H]^+$ 707,0
E14	 изомер 3			$[M+H]^+$ 707,0
E15	 изомер 1			$[M+2H]^{2+}$ 2 354,0
E16	 изомер 2	8,06 (с, 1H) 8,03 (с, 1H) 7,23 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,59 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,10 (д, $J=6,4$ Гц, 1H) 5,87 (д, $J=8,5$ Гц,	57,9 51,7 в ДМСО- d_6	$[M+H]^+$ 706,1

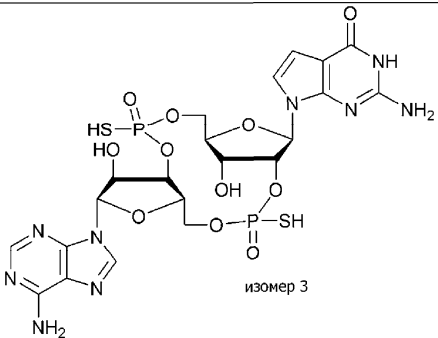
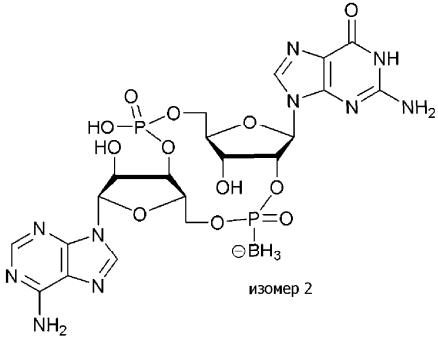
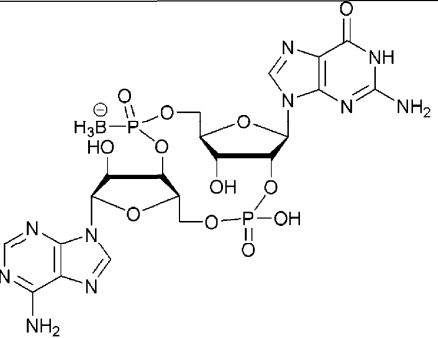
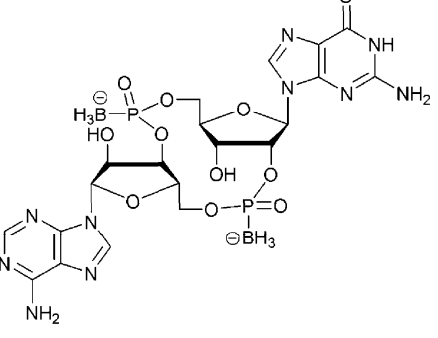
		1H) 5,26 (ддд, $J=8,5$, 6,8, 4,2 Гц, 1H) 5,06 (ддд, $J=8,0$, 4,7, 2,8 Гц, 1H) в ДМСO-d_6		
E17	 изомер 3			$[M+H]^+$ 706,1
E18	 изомер 4	8,23 (с, 1H) 8,19 (с, 1H) 7,43 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,52 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,19 (с, 1H) 5,89 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,23 (м, 1H) 4,95 (м, 1H) в CD_3CN	51,3 49,1 в CD_3CN	$[M+H]^+$ 706,1
E19		8,84 (с, 1H) 8,58 (с, 1H) 6,58 (д, $J=4,6$ Гц, 1H) 6,24 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,79 (м, 1H) 5,60 (м, 1H) в D_2O	59,9 56,7 в D_2O	$[M+H]^+$ 708,2
E20	 изомер 1	8,57 (с, 1H) 7,83 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 7,62 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 7,06 (л, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,84 (д, $J=3,8$ Гц,	59,3 57,8 в D_2O	$[M+H]^+$ 705,3

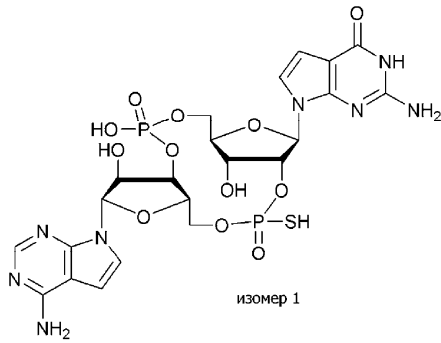
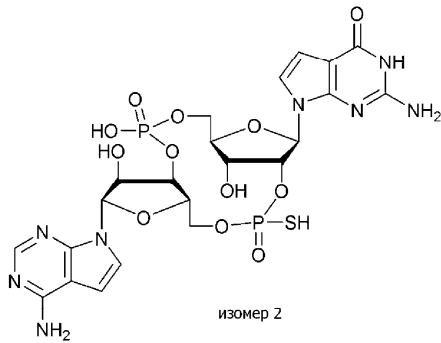
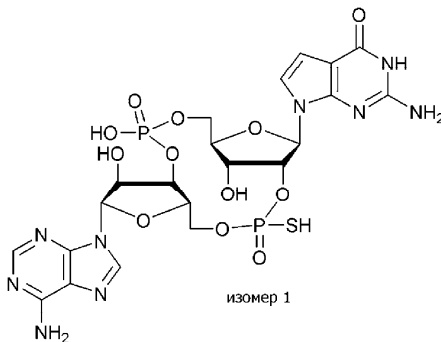
		1H) 6,61 (д, $J=6,2$ Гц, 1H) 6,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H) 5,69 (ддд, $J=8,0$, 4,6, 3,1 Гц, 1H) 5,63 (ддд, $J=12,1$, 8,4, 4,3 Гц, 1H) в D₂O		
E21	 изомер 2	8,34 (с, 1H) 7,62 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 7,33 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,94 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,28 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,13 (д, $J=5,4$ Гц, 1H) 6,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H) в ДМСО-d_6	54,9 50,1 в ДМСО-d_6	[M+H]⁺ 705,1
E22	 изомер 3	8,35 (с, 1H) 7,65 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 7,09 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,97 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,28 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,11 (д, $J=7,9$ Гц, 1H) 6,07 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,28 (дд, $J=8,6$, 4,4 Гц, 1H) 5,01 (м, 1H) в ДМСО-d_6	59,7 58,9 в ДМСО-d_6	[M+H]⁺ 705,1

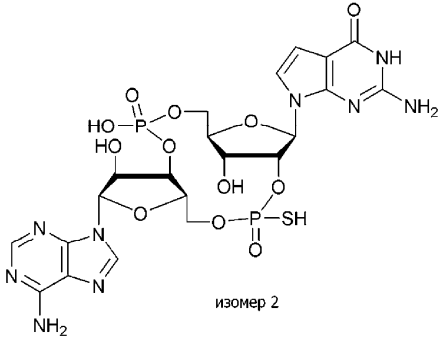
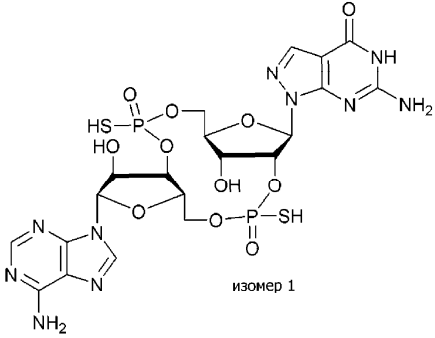
E23	 изомер 4	8,35 (с, 1H) 7,69 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 7,07 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,95 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 58,5 6,31 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 50,9 6,13 (д, $J=7,2$ Гц, 1H) в ДМСО- d_6 6,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,05 (м, 1H) 4,99 (м, 1H) в ДМСО- d_6		[M+H] ⁺ 705,1
E24		8,32 (с, 1H) 8,02 (с, 1H) 7,98 (с, 1H) 6,18 (с, 1H) 5,6 6,07 (д, $J=8,7$ Гц, 1H) -1,4 5,63 (ддд, $J=9,1$, 5,0, 5,0, 1H)		[M+H] ⁺ 744,0
E25	 изомер 1	8,55 (с, 1H) 8,45 (с, 1H) 8,29 (с, 1H) 6,27 (с, 1H) 5,96 (д, $J=8,3$ Гц, 1H) -1,3 5,56 (м, 1H) 5,03 (ддд, $J=9,4$, 6,5, 4,2 Гц, 1H)		[M] ⁻ 671,2

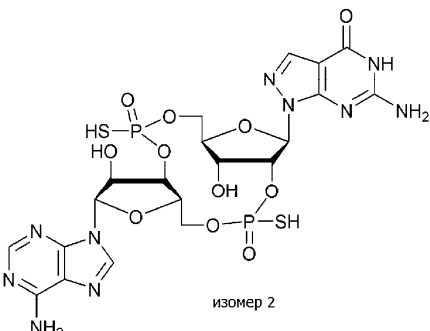
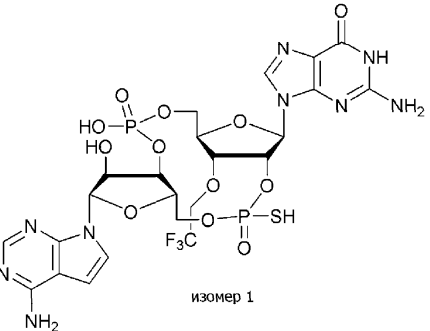
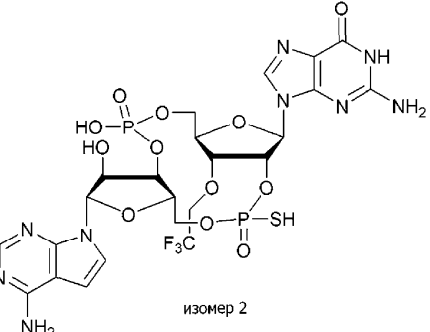
EA1		8,07 (с, 1H) 7,37 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 7,09 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,65 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,35 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,08 (д, $J=7,4$ Гц, 1H) 6,04 (д, $J=8,4$ Гц, 1H) 4,85 (м, 1H) 4,81 (м, 1H) в ДМСО- d_6	0,98 0,96 в ДМСО- d_6	$[M+H]^+$ 673,1
EA2		8,29 (с, 1H) 8,25 (с, 1H) 7,89 (с, 1H) 6,17 (с, 1H) 6,01 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) 5,69 (ддд, $J=8,7$, 1H) 8,7, 4,0 Гц, 1H) 5,09 (м, 1H) Na ⁺ соль в D ₂ O	-1,1 -2,3 Na ⁺ соль в D ₂ O	$[M+H]^+$ 757,0 $[M-H]^-$ 755,0
EA3		8,26 (с, 1H) 8,23 (с, 1H) 7,85 (с, 1H) 6,27 (с, 1H) 5,92 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) 5,63 (м, 1H) 5,10 (м, 1H)	-1,6 -2,3	$[M+H]^+$ 713,0 $[M-H]^-$ 711,0
EA4	 изомер 1	8,19 (с, 1H) 8,18 (с, 1H) 8,15 (уш с, 1H) 6,25 (д, $J=3,3$ Гц, 1H) 5,92 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,24 (м, 2H) в CD ₃ CN	55,4 53,5 в CD ₃ CN	$[M+H]^+$ 707,1

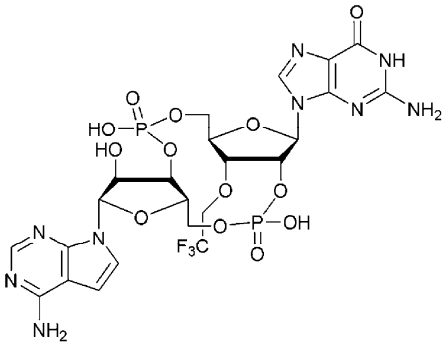
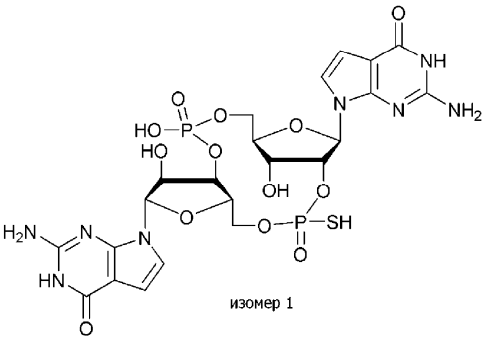
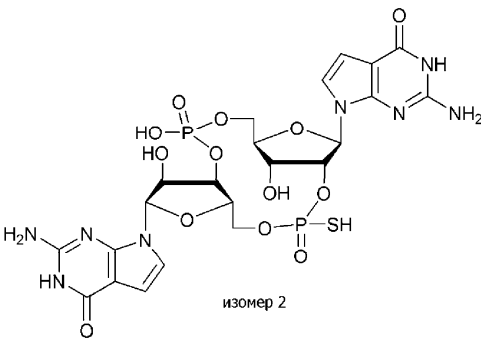
EA5	 изомер 2		59,6 58,1 в CD ₃ CN	[M+H] ⁺ 707,1
EA6	 изомер 1	8,62 (с, 1H) 8,55 (с, 1H) 7,69 (д, J=3,7 Гц, 1H) 6,59 (д, J=3,7 Гц, 1H) 6,41 (д, J=8,4 Гц, 1H) 6,37 (д, J=4,6 Гц, 1H)	58,1 56,0 в D ₂ O	[M+H] ⁺ 706,0
		1H) 5,59 (м, 1H) 5,51 (м, 1H) в D ₂ O		
EA7	 изомер 2		56,7 55,6 в CD ₃ CN	[M+H] ⁺ 706,0

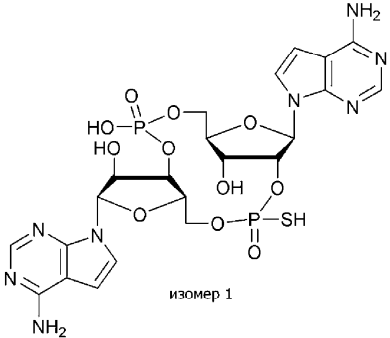
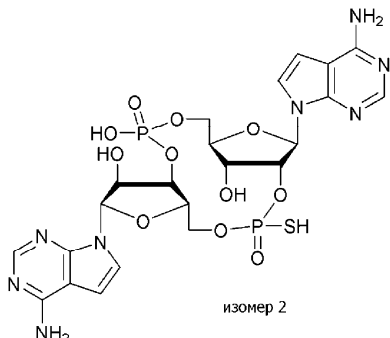
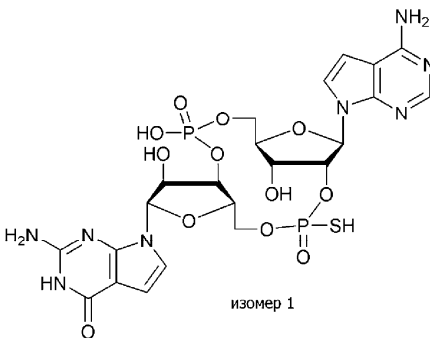
EA8	 изомер 3	53,4 48,7 в CD ₃ CN	[M+H] ⁺ 705,9
EA9	 изомер 2	8,41 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,85 (с, 1H) 6,17 (с, 1H) 5,90 (д, J=8,6 Гц, 1H) 5,76 (ддд, J=8,8, 8,6, 4,1 Гц, 1H) 5,08 (м, 1H)	[M] ⁻ 671,2
EA10		8,32 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,86 (с, 1H) 6,16 (с, 1H) 5,92 (д, J=8,5 Гц, 1H) 5,67 (м, 1H) 5,21 (м, 1H)	[M] ⁻ 671,2
EA11		8,43 (с, 1H) 8,41 (с, 1H) 6,19 (с, 1H) 6,07 (д, J=8,2 Гц, 1H)	[M+H] ⁻ 669,2

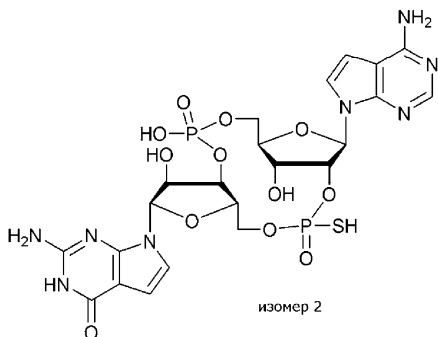
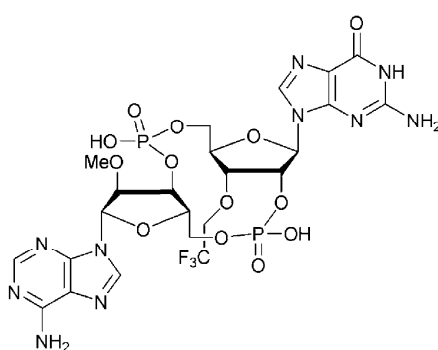
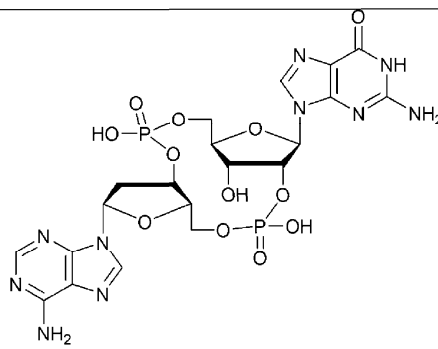
EB1	 изомер 1	8,16 (с, 1H) 7,48 (д, $J=3,3$ Гц, 1H) 7,18 (д, $J=3,3$ Гц, 1H) 6,50 (д, $J=3,5$ Гц, 1H) 6,49 (д, $J=3,5$ Гц, 1H) 6,29 (д, $J=5,1$ Гц, 1H) 6,09 (д, $J=8,7$ Гц, 1H) 5,49 (м, 1H) 5,17 (м, 1H)	57,7 -0,2	[M+H] ⁺ 689,0
EB2	 изомер 2	8,16 (с, 1H) 7,33 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 7,07 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,44 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,33 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,27 (д, $J=2,5$ Гц, 1H) 6,01 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,48 (дд, $J=8,6$, 8,5, 4,1 Гц, 1H) 5,00 (ддд, $J=7,1$, 7,1, 4,7 Гц, 1H)	52,0 -1,1	[M+H] ⁺ 689,0
EB3	 изомер 1	8,26 (с, 1H) 8,25 (с, 1H) 6,95 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,29 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,15 (с, 1H) 5,93 (д, $J=8,7$ Гц, 1H) 5,55 (м, 1H) 4,99 (м, 1H)	51,5 -1,3	[M+H] ⁺ 690,0

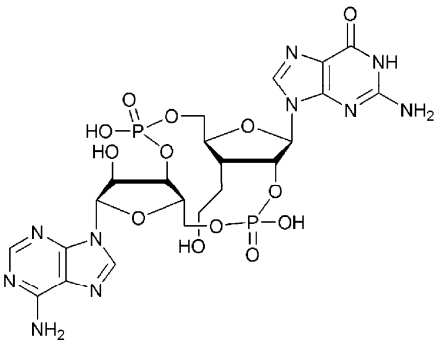
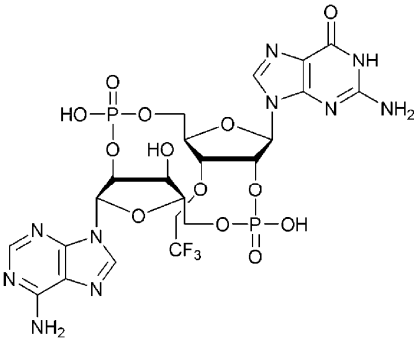
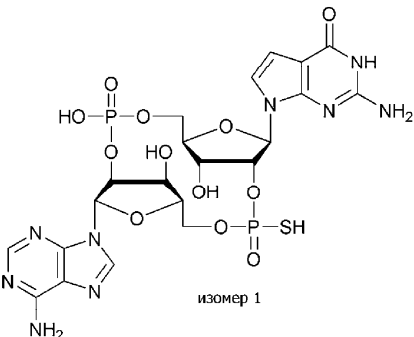
ЕВ4	 изомер 2	8,46 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,03 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,38 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,17 (д, $J=2,7$ Гц, 1H) 5,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H) 5,63 (м, 1H) 5,11 (ддд, $J=6,7$, 6,6, 4,5 Гц, 1H)	56,1 -0,7	$[M+H]^+$ 690,0
ЕВ5		8,26 (с, 1H) 8,23 (с, 1H) 6,94 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,26 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,14 (с, 1H) 5,92 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,55 (м, 1H) 5,00 (м, 1H)	51,5 -1,3	$[M+H]^+$ 734,0 $[M-H]^-$ 732,0
ЕВ6	 изомер 1	8,55 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,55 (с, 1H) 6,22 (с, 1H) 6,08 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) 5,81 (ддд, $J=10,4$, 8,6, 4,0 Гц, 1H) 5,32 (ддд, $J=8,9$, 8,8, 4,3 Гц, 1H)	54,1 52,5	$[M-H]^-$ 705,0

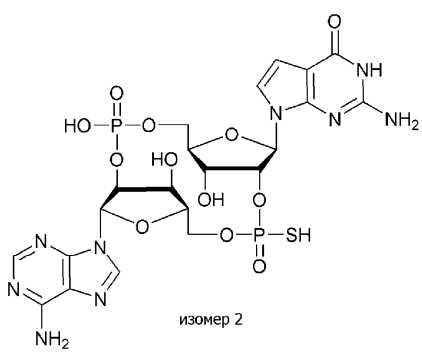
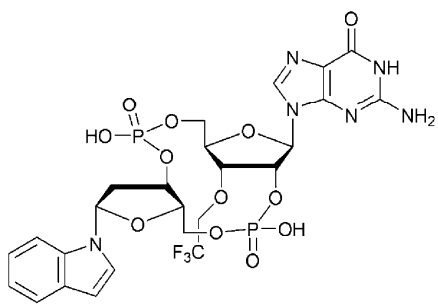
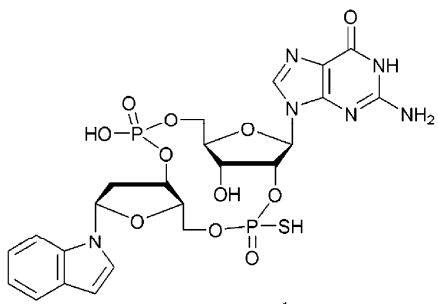
ЕВ7	 изомер 2	8,59 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,79 (с, 1H) 6,21 (с, 1H) 6,05 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) 5,88 (ддд, $J=10,5$, 8,6, 4,1 Гц, 1H) 5,31 (ддд, $J=8,4$, 8,4, 4,1 Гц, 1H)	55,4 54,2	$[M-H]^-$ 705,0
ЕС1	 изомер 1	8,15 (с, 1H) 7,89 (с, 1H) 7,35 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,27 (с, 1H) 6,26 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 5,98 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) 5,75 (ддд, $J=9,2$, 9,1, 4,1 Гц, 1H) 5,07 (м, 1H)	52,0 -1,3	$[M+H]^+$ 772,1
ЕС2	 изомер 2	8,15 (с, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,56 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,37 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,30 (д, $J=3,1$ Гц, 1H) 6,02 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,78 (ддд, $J=12,6$, 8,5, 4,1 Гц, 1H) 5,16 (м, 1H)	56,3 -0,6	$[M+H]^+$ 772,1

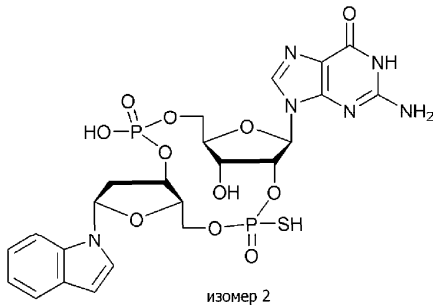
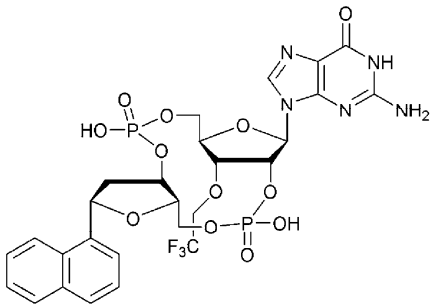
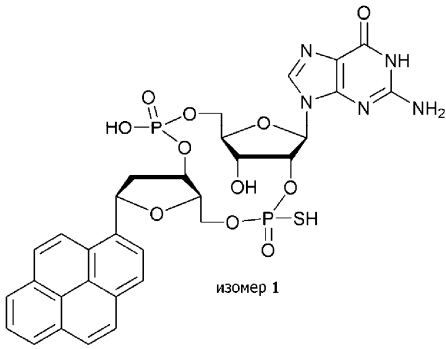
EC3		8,15 (с, 1H) 7,87 (с, 1H) 7,33 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,27 (с, 1H) 6,24 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 5,98 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) 5,68 (ддд, $J=8,5, 8,45, 4,0$ Гц, 1H) 5,08 (ддд, $J=7,7, 7,5, 4,5$ Гц, 1H)	-1,4 -2,4	$[M+H]^+$ 756,2
EC4	 изомер 1	7,03 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,88 (м, 1H) 6,34 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,31 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,08 (м, 1H) 5,93 (м, 1H) 5,05 (м, 1H) 4,98 (м, 1H) в ДМСО- d_6 /D ₂ O	61,1 -0,4	$[M+H]^+$ 705,0
EC5	 изомер 2	7,02 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,92 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,33 (м, 2H) 6,09 (д, $J=8,7$ Гц, 1H) 5,92 (д, $J=7,9$ Гц, 1H) 4,94 (м, 1H) 4,81 (м, 1H) 4,60 (м, 1H) 4,43 (м, 1H) в ДМСО- d_6 /D ₂ O	53,1 -0,8	$[M+H]^+$ 704,9

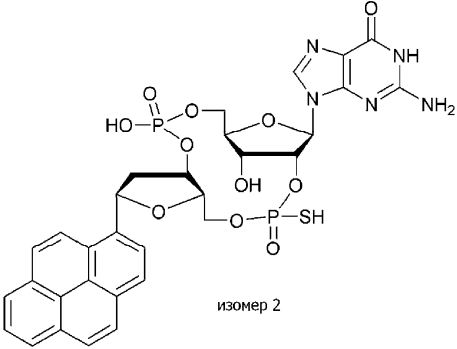
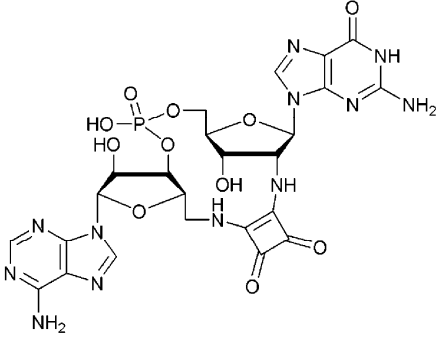
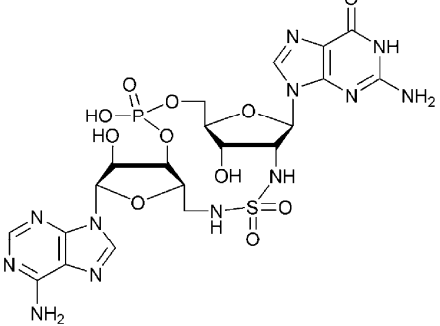
EC6	 изомер 1	8,11 (с, 1H) 8,11 (с, 1H) 7,59 (д, J=3,8 Гц, 1H) 7,20 (д, J=3,9 Гц, 1H) 6,40 (м, 2H) 6,22 (м, 2H) 5,23 (ддд, J=9,0, 8,8, 4,2 Гц, 1H) 4,94 (м, 1H)	52,9 -1,0	[M+H] ⁺ 673,0
EC7	 изомер 2	8,103 (с, 1H) 8,102 (с, 1H) 7,67 (д, J=3,9 Гц, 1H) 7,34 (д, J=3,9 Гц, 1H) 6,58 (д, J=3,8 Гц, 1H) 6,51 (д, J=3,8 Гц, 1H) 6,42 (д, J=8,4 Гц, 1H) 6,23 (д, J=6,5 Гц, 1H)	59,1 0,1	[M+H] ⁺ 673,0
EC8	 изомер 1	8,27 (с, 2H) 8,05 (с, 1H) 7,47 (д, J=3,8 Гц, 1H) 6,92 (д, J=3,7 Гц, 1H) 6,65 (д, J=3,7 Гц, 1H) 6,30 (м, 2H) 5,99 (д, J=8,2 Гц, 1H) 5,01 (м, 1H) 4,85 (м, 1H) в ДМСО-d₆	49,5 0,9 в ДМСО-d ₆	[M+H] ⁺ 689,2

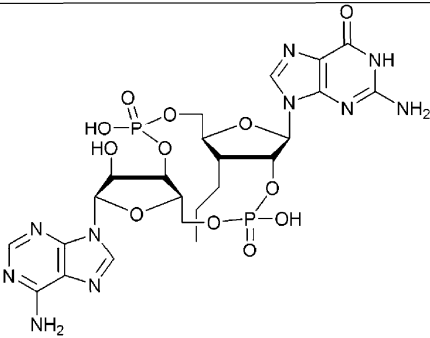
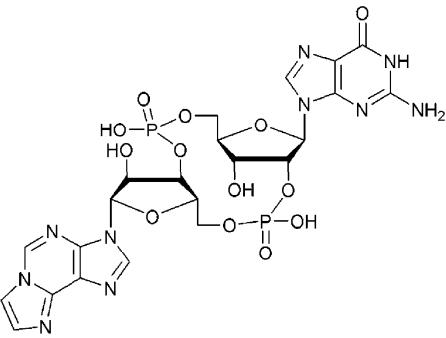
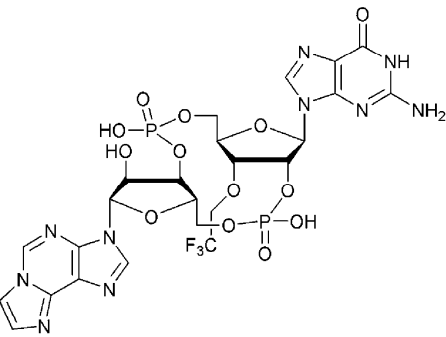
EC9	 изомер 2	8,29 (с, 2H) 8,04 (с, 1H) 7,50 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,82 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,59 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,35 (д, $J=3,7$ Гц, 1H) 6,29 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,98 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,11 (м, 1H) 4,40 (м, 1H) в ДМСО- d_6	57,1 1,4 в ДМСО- d_6	[M+H] ⁺ 689,1
EC10		8,28 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,83 (с, 1H) 6,26 (с, 1H) 5,96 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) 5,76 (длд, $J=8,6$, 8,6, 4,1 Гц, 1H) 5,09 (м, 1H)	-1,6 -2,7	[M+H] ⁺ 771,2
EC11		8,32 (с, 1H) 8,27 (с, 1H) 7,93 (с, 1H) 6,47 (м, 1H) 5,97 (д, $J=8,3$ Гц, 1H) 5,58 (м, 1H) 5,19 (м, 1H)		[M+H] ⁺ 659,0 [M-H] ⁻ 656,8

EC12		8,30 (с, 1H) 8,25 (с, 1H) 7,84 (с, 1H) 6,16 (с, 1H) 5,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H) 5,73 (ддд, $J=8,0$, 8,0 Гц, 1H) 5,08 (м, 1H)	-1,0 -2,4	[M+H] ⁺ 703,0
EC13		8,36 (с, 1H) 8,18 (с, 1H) 7,84 (с, 1H) 6,29 (д, $J=8,1$ Гц, 1H) 5,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H) 5,38 (ддд, $J=8,1$, 7,9, 4,4 Гц, 1H) 5,09 (ддд, $J=8,3$, 4,2, 4,2 Гц, 1H)	-1,3 -1,8	[M+H] ⁺ 757,0
EC14	 изомер 1	8,69 (с, 1H) 8,13 (с, 1H) 6,88 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,34 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,28 (д, $J=8,1$ Гц, 1H) 6,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H) 5,17 (м, 2H)	56,7 -1,5	[M+H] ⁺ 689,9

EC15	 изомер 2	8,35 (с, 1H) 7,93 (с, 1H) 6,77 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,25 (д, $J=8,1$ Гц, 1H) 6,17 (д, $J=3,8$ Гц, 1H) 6,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H) 5,19 (ддд, $J=8,6$, 4,6, 4,6 Гц, 1H) 5,14 (ддд, $J=8,5$, 4,4, 4,4 Гц, 1H)	52,1 -1,6	$[M+H]^+$ 690,0
EC16		8,03 (с, 1H) 7,68 (м, 1H) 7,58 (д, $J=8,0$ Гц, 1H) 7,44 (д, $J=3,4$ Гц, 1H) 7,20 (м, 2H) 6,59 (т, $J=6,5$ Гц, 1H) 6,55 (д, $J=3,4$ Гц, 1H) 6,05 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,55 (м, 1H) 5,20 (м, 1H)	-1,0 -1,1	$[M+H]^+$ 723,1
EC17	 изомер 1	8,03 (с, 1H) 7,67 (м, 1H) 7,58 (м, 1H) 7,44 (д, $J=3,4$ Гц, 1H) 7,18 (м, 2H) 6,57 (т, $J=6,4$ Гц, 1H) 6,52 (м, 1H) 6,02 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,57 (м, 1H) 5,20 (м, 1H)	53,0 -1,0	$[M+H]^+$ 657,0 $[M-H]^-$ 655,0

EC18	 изомер 2	8,16 (с, 1H) 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H) 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 1H) 7,52 (д, $J=3,5$ Гц, 1H) 7,26 (м, 1H) 7,19 (м, 1H) 6,61 (м, 2H) 6,05 (д, $J=8,3$ Гц, 1H) 5,50 (м, 1H) 5,31 (м, 1H)	59,5 -1,0	$[M+H]^+$ 657,0 $[M-H]^-$ 655,0
EC19	 изомер 1	8,06 (м, 1H) 7,99 (м, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,84 (д, $J=8,3$ Гц, 1H) 7,69 (д, $J=7,2$ Гц, 1H) 7,59 (м, 2H) 7,32 (т, $J=7,7$ Гц, 1H) 6,02 (м, 2H) 5,52 (ддд, $J=8,7$, 8,7, 4,2 Гц, 1H) 5,08 (м, 1H)	-1,0 -1,2	$[M+H]^+$ 734,0
EC20	 изомер 1	9,12 (с, 1H) 8,29 (д, $J=9,3$ Гц, 1H) 8,12 (м, 5H) 8,00 (с, 2H) 7,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H) 6,18 (м, 2H) 5,36 (м, 2H)	62,8 -0,7	$[M+H]^+$ 742,1

EC21	 изомер 2	9,09 (с, 1H) 8,28 (д, $J=9,3$ Гц, 1H) 8,11 (м, 5H) 7,98 (с, 2H) 7,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H) 6,17 (дд, $J=10,5$, 5,3 Гц, 1H) 6,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H) 5,46 (м, 1H) 5,13 (м, 1H)	56,5 -0,8	$[M+H]^+$ 742,0
EC22		8,21 (с, 1H) 8,14 (с, 1H) 7,82 (с, 1H) 6,19 (д, $J=7,7$ Гц, 1H) 6,00 (д, $J=3,1$ Гц, 1H)	-0,1	$[M+H]^+$ 689,0
EC23		8,15 (с, 1H) 7,91 (с, 1H) 7,44 (с, 1H) 6,17 (с, 1H) 5,88 (д, $J=9,0$ Гц, 1H) 5,13 (м, 2H)	-1,24	$[M+H]^+$ 672,9

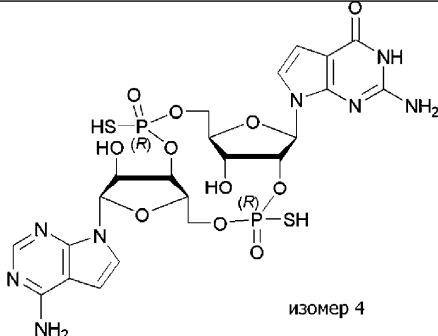
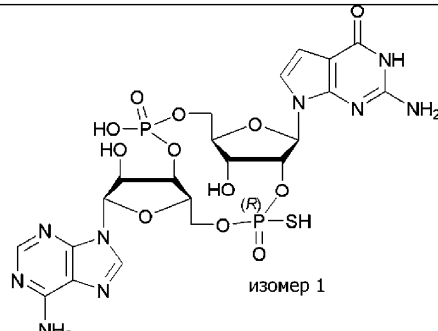
EC24		8,31 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,84 (с, 1H) 6,17 (с, 1H) 5,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H) 5,68 (м, 1H) 5,08 (м, 1H)	-1,0 -2,2	[M+H] ⁺ 701,2 [M-H] ⁻ 699,0
EC25		9,08 (с, 1H) 8,38 (с, 1H) 7,96 (с, 1H) 7,90 (с, 1H) 7,57 (с, 1H) 6,28 (с, 1H) 5,95 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 5,64 (ддд, $J=8,3$,	-1,3 -2,0	[M-H] ⁻ 697,1
		8,3, 4,2 Гц, 1H) 5,08 (ддд, $J=8,8$, 6,5, 4,3 Гц, 1H)		
EC26		9,15 (с, 1H) 8,40 (с, 1H) 8,02 (с, 1H) 7,90 (с, 1H) 7,63 (с, 1H) 6,32 (с, 1H) 5,98 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) 5,72 (ддд, $J=8,7$, 8,7, 4,1 Гц, 1H) 5,11 (ддд, $J=8,6$, 6,8, 4,3 Гц, 1H)	-1,3 -2,3	[M-H] ⁻ 779,0

* в NaH₂PO₄/Na₂HPO₄/D₂O, если не указано иначе.

Стереохимическая информация представленных соединений показана ниже.

Таблица 5

Р-конфигурация примеров E23 и EB3

E23 [R_p, R_p]	 изомер 4
EB3 [R_p]	 изомер 1

Биологические испытания

Последовательно разбавленные растворы соединений, являющихся цГАМФ аналогами, в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) смешивали с THP1 клетками с люциферазным репортером в 96-луночном планшете при $0,2 \times 10^6$ /лунка в присутствии или отсутствии 1 нМ перфринголизина О (PFO), который может способствовать поглощению соединения образованием открытых каналов в плазматической мембране. Через 16 ч 15 мкл среды из каждой лунки переносили в новый планшет и измеряли люминесценцию. Кратное увеличение люминесценции по сравнению с клетками, стимулированными PBS, наносили на график относительно логарифма концентраций каждого соединения и EC₅₀ рассчитывали, применяя Graphpad.

Таблица 6

Активность циклических динуклеотидов и аналогов

Пример	THP1- ISG-Luc с PFO, EC ₅₀ , нМ	THP-ISG- Luc без PFO, EC ₅₀ , мкМ	Пример	THP1- ISG-Luc с PFO, EC ₅₀ , нМ	THP-ISG- Luc без PFO, EC ₅₀ , мкМ
E1	A	A	EA10	A	A
E2	A	A	EA11	A	A
E3	A	A	EB1	C	B
E4	A	A	EB2	A	A
E5	C	C	EB3	A	A
E6	A	A	EB4	C	B
E7	A	A	EB5	B	C
E8	B	C	EB6	C	C
E9	A	A	EB7	C	C
E10	C	C	EC1	A	A
E11	B	C	EC2	B	B
E12	A	A	EC3	B	A
E13	B	C	EC4	C	C
E14	B	C	EC5	B	B
E15	C	C	EC6	C	C
E16	A	A	EC7	C	C
E17	C	C	EC8	C	C
E18	A	A	EC9	C	C
E19	C	C	EC10	C	C
E20	B	A	EC11	A	C
E21	B	A	EC12	A	A

E22	B	A
E23	A	A
E24	B	A
E25	A	A
EA1	B	C
EA2	A	A
EA3	C	C
EA4	B	A
EA5	C	C
EA6	C	C
EA7	B	A
EA8	B	A
EA9	A	A

EC13	B	A
EC14	C	C
EC15	B	A
EC16	C	C
EC17	C	C
EC18	C	C
EC19	C	C
EC20	C	C
EC21	C	C
EC22	C	C
EC23	C	C
EC24	A	A
EC26	B	C

Код активность и	A ≤100 нМ	A ≤ 30 мкМ
	B 100- 1000 нМ	B 30-100 мкМ
	C >1000 нМ	C >100 мкМ

Код активность и	A ≤100 нМ	A ≤ 30 мкМ
	B 100- 1000 нМ	B 30-100 мкМ
	C >1000 нМ	C >100 мкМ

2'3'-цГАМФ может разрушаться ферментом, эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза (ENPP1), который присутствует в фетальной бычьей сыворотке (FBS) (Li et al., 2015, Nat. Chem. Biol., 11, 235). Для исследования того, обладают ли цГАМФ аналоги улучшенной растворимостью, 5 мкл синтетических аналогов цГАМФ (100 мкМ исходный раствор) выдерживали с 45 мкл FBS в конечном объеме 50 мкл при 37°C в течение 1, 2 и 4 ч. В указанные моменты времени 10 мкл реакционной смеси отбирали и смешивали с 10 мкл фосфатно-солевого буферного раствора (PBS), затем нагревали при 95°C, денатурируя белки, которые удаляли центрифугированием при 13000 g в течение 5 мин. Надосадочные жидкости добавляли к THP1-ISG-люциферазной клеточной линии в присутствии PFO, измеряя активность оставшихся аналогов цГАМФ, как описано выше. Категория А показывает меньше чем 10% снижение активности после 4-часового инкубирования, В показывает 10-75% снижение активности после 4-часового инкубирования, и С показывает более чем 75% потерю активности после 4-часового инкубирования.

Таблица 7

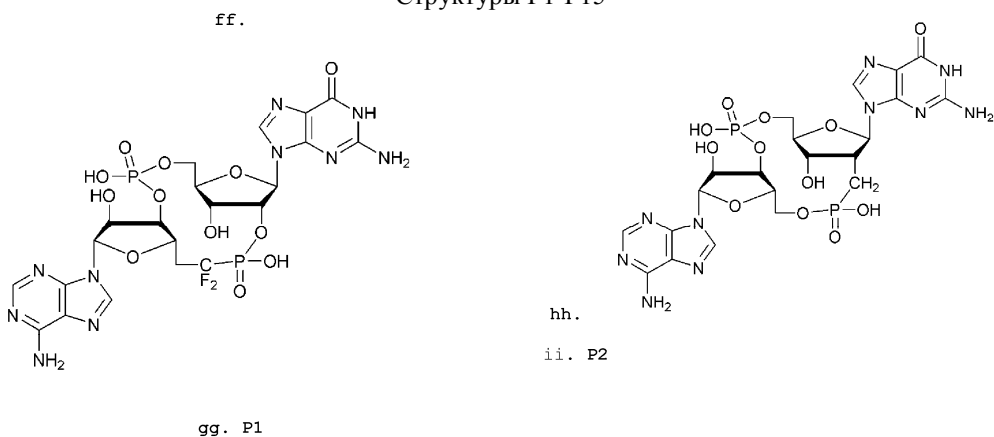
Растворимость циклических динуклеотидов и аналогов
в фетальной бычьей сыворотке

Пример	Снижение активности после FBS выдерживания	Пример	Снижение активности после FBS выдерживания
E1	C	EA7	A
E2	C	EA8	A
E3	A	EA10	C
E6	C	EA11	A
E7	C	EB1	A
E8	A	EB2	B
E9	A	EB3	A
E16	B	EB4	A
E18	B	EB5	A
E20	A	EC1	A
E21	B	EC2	A
E22	A	EC3	B
E23	B	EC5	A
E25	A	EC13	A
EA2	A	EC15	A
EA4	A	EC24	A
EA6	A	EC26	A
Код активности	A <10%	Код активности	A <10%
	B >10%		B >10%
	C >75%		C >75%

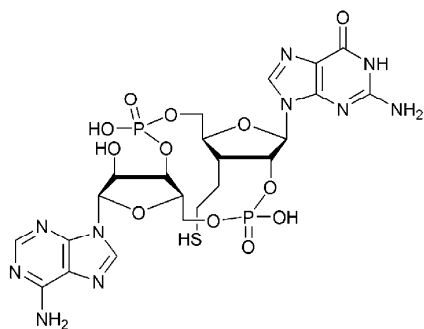
Следующая серия возможных примеров также представляет собой соединения настоящего изобретения:

Таблица 8

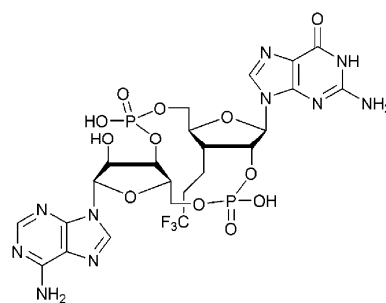
Структуры P1-P15



jj.

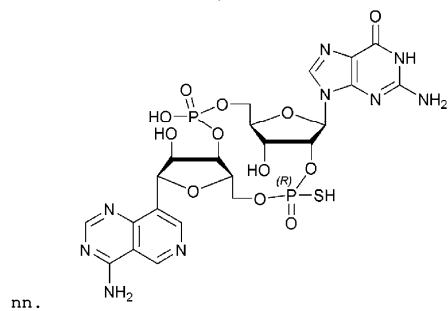


11.



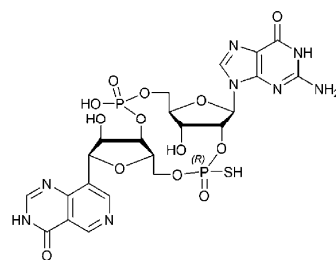
mm. P4

kk. P3



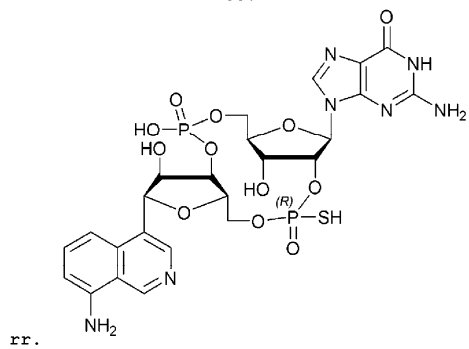
nn.

pp.



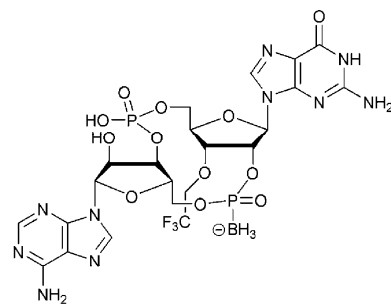
qq. P6

oo. P5



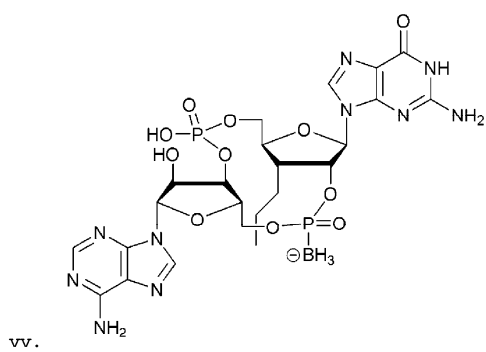
rr.

tt.



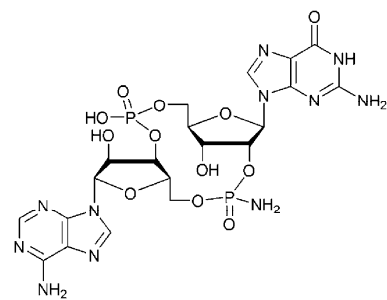
uu. P8

ss. P7



vv.

xx.

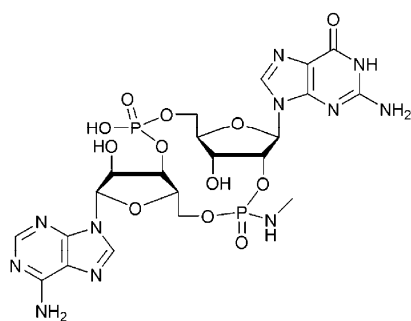


yy. P10

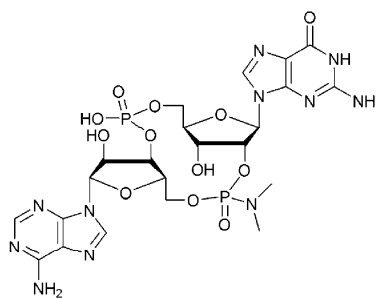
ww. P9

zz.

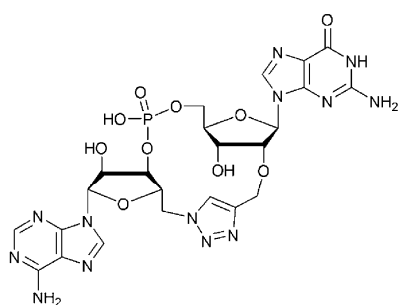
bbb.



aaa. P11
ddd.

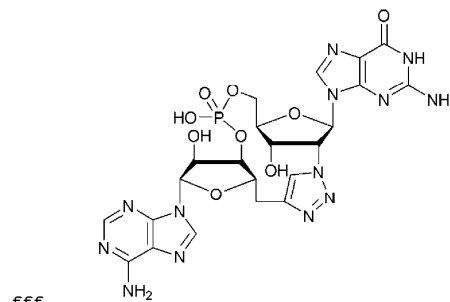


ccc. P12



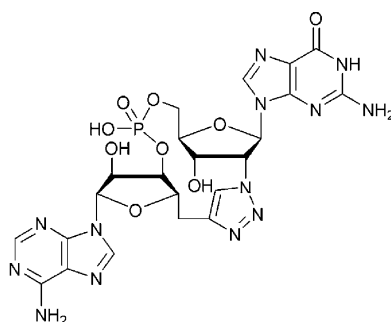
eee. P13

hhh.



ggg. P14

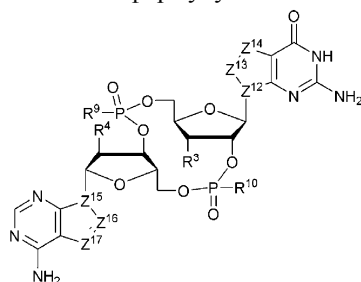
jjj.



iii. P15

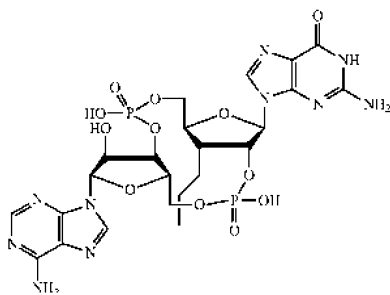
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, где соединение имеет формулу Ic



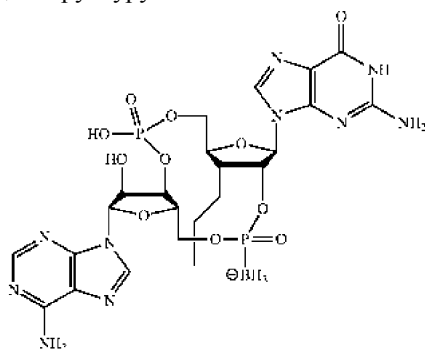
Формула Ic

- где Z^{12} и Z^{15} представляют собой N;
 Z^{13} и Z^{16} представляют собой CH;
 Z^{14} и Z^{17} независимо представляют собой CH или N;
 R^3 представляет собой н-пропил или 2,2,2-трифторэтил-O-;
 R^4 представляет собой гидроксил;
 R^9 и R^{10} независимо представляют собой гидроксил, тиол или борано ($-BH_3^-$),
или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой н-пропил.
3. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой 2,2,2-трифторэтил-O-.
4. Соединение по п.1, имеющее структуру:



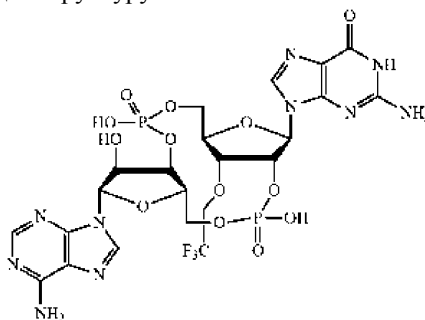
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, имеющее структуру:



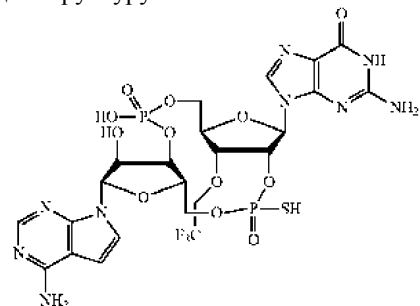
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, имеющее структуру:



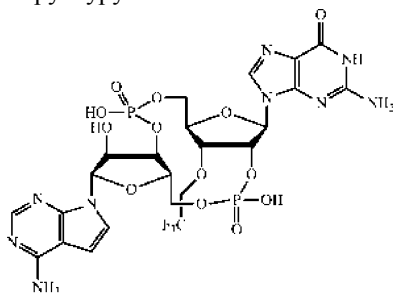
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, имеющее структуру:



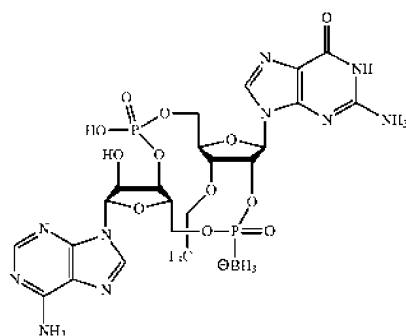
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, имеющее структуру:



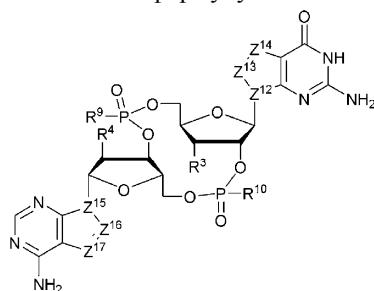
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, где соединение имеет формулу Ic



Формула Ic

где Z^{12} и Z^{15} представляют собой N;

Z^{13} и Z^{16} представляют собой CH;

Z^{14} и Z^{17} независимо представляют собой CH или N;

R^3 представляет собой C_2 алкил, функционализированный одной тиольной, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино или гидроксильной группой;

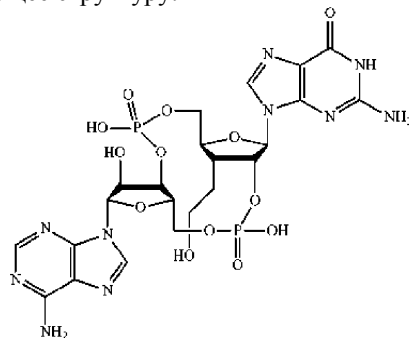
R^4 представляет собой гидроксил;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой гидроксил или тиол, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, где R^3 представляет собой C_2 алкил, функционализированный гидроксилом.

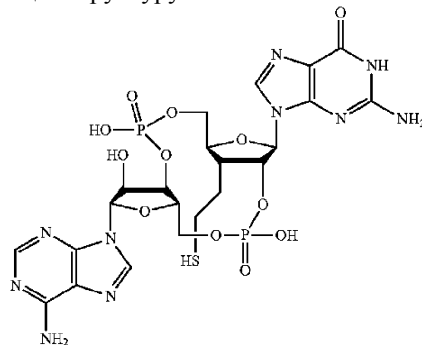
12. Соединение по п.10, где R^3 представляет собой C_2 алкил, функционализированный тиолом.

13. Соединение по п.10, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.10, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацев-

тически приемлемых носителей.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-14 в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для стимулирования или активации иммунного ответа у пациента, нуждающегося в этом.

18. Применение соединения по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для лечения рака у пациента, нуждающегося в этом.

19. Применение соединения по любому из пп.1-14 в комбинации с ингибитором иммунных контрольных точек для получения лекарственного средства для лечения рака у пациента, нуждающегося в этом.

20. Применение соединения по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для лечения инфекционного заболевания у пациента, нуждающегося в этом.

21. Применение соединения по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для лечения иммунного расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

22. Иммуногенная композиция, содержащая антиген или антигенную композицию и соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-14.

23. Применение иммуногенной композиции по п.22 для получения лекарственного средства для лечения заболевания у пациента, нуждающегося в этом.

