

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038565**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.15

(21) Номер заявки
201891583

(22) Дата подачи заявки
2017.01.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/70* (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01)
C07H 19/207 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ЭКТО-5'-НУКЛЕОТИДАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/276,564; 62/324,077**

(32) **2016.01.08; 2016.04.18**

(33) **US**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/US2017/012587**

(87) **WO 2017/120508 2017.07.13**

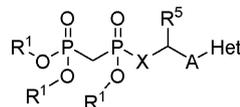
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРКУС БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дебиен Лорен Пьер Пол, Джэн Жуан Карлос, Калисяк Ярослав, Лосон Кеннет В., Лелети Мэнмозн Редди, Линдси Эрик Аллен, Майлс Диллон Хардинг, Ньюкомб Эрик, Пауверс Джей Патрик, Розен Брендон Рейд, Шариф Эхесан Ул (US)

(74) Представитель:
Воробьев В.А., Фелицына С.Б. (RU)

(56) **US-B2-6713623**
US-A-5700786
US-A1-20160000909

(57) В изобретении описаны соединения, модулирующие превращение АМФ в аденозин посредством экто-5'-нуклеотидазы, а также композиции, комбинации и наборы, содержащие данные соединения, и способы синтеза данных соединений. Соединения по изобретению имеют формулу



или являются соответствующими фармацевтически приемлемыми солями, где значения переменных R¹, R⁵, X, A и Het определены в формуле изобретения. Также описано применение данных соединений и композиций для лечения и/или предотвращения разнообразных заболеваний, нарушений и патологических состояний, по меньшей мере, частично опосредуемых экто-5'-нуклеотидазой, включая раковые и иммунопатологические нарушения, опосредуемые экто-5'-нуклеотидазой.

B1**038565****038565****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Для настоящего изобретения испрашивается приоритет согласно 35 U.S.C. § 119(e) по предварительной заявке США № 62/276564, поданной 8 января 2016 г., и в предварительной заявке США №62/324077, поданной 18 апреля 2016 г., содержание каждой из которых включено в настоящий текст посредством ссылки во всей своей полноте.

Положение о правах авторов изобретений, сделанных в ходе спонсируемого правительством исследования и разработки

Неприменимо.

Ссылка на "список последовательностей", таблицу или компьютерную программу с перечислением приложений, поданных на компакт-диске

Неприменимо.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении описаны, например, соединения и композиции для ингибирования аденозина от экто-5'-нуклеотидазы, известной также как CD73, а также содержащие их фармацевтические композиции. В настоящем изобретении описаны также, например, способы лечения или предотвращения заболевания, нарушения или патологического состояния, или их симптома, опосредованных ингибированием аденозина от экто-5'-нуклеотидазы.

Предпосылки создания изобретения

Пуринергическая передача сигнала, тип внеклеточной передачи сигнала, опосредуемый пуриновыми нуклеотидами и нуклеозидами, такими как АТФ и аденозин, включает активацию пуринергических рецепторов в клетке и/или в близлежащих клетках, что в результате приводит к регулировке клеточных функций. Большинство клеток обладают способностью высвобождать нуклеотиды, что обычно происходит путем регулируемого экзоцитоза (см. Praetorius, H. A.; Leipziger, J. (1 March 2010) *Ann Rev Physiology* 72(1): 377-393). Высвобождаемые нуклеотиды затем могут быть внеклеточно гидролизованы различными связанными с клеточными мембранами ферментами, которые называются эктонуклеотидазы.

Эктонуклеотиды катализируют превращение АТФ в аденозин, эндогенный модулятор, оказывающий влияние на многие системы, включая иммунную систему, сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему и дыхательную систему.

Аденозин также инициирует фиброз в различных тканях. На первой стадии выработки аденозина, эктонуклеозид трифосфат дифосфогидролаза 1 (ENTPD1), известный также как CD39 (кластер дифференцировки 39), гидролизует АТФ до АДФ, и затем АДФ до АМФ. На следующей стадии, АМФ превращается в аденозин посредством экто-5'-нуклеотидазы (NT5E или 5NT), известной также как CD73 (кластер дифференцировки 73).

Ферментативные активности CD39 и CD73 играют стратегические роли в калибровке длительности, силы и химической природы пуринергических сигналов, передаваемых различным клеткам (например, иммунным клеткам). Изменения этой ферментативной активности могут изменить протекание или повлиять на результат нескольких патофизиологических событий, включая рак, аутоиммунные заболевания, инфекции, атеросклероз и ишемически-реперфузионное повреждение, а это говорит о том, что данные экто-ферменты представляют собой новые терапевтические мишени для борьбы с рядом заболеваний.

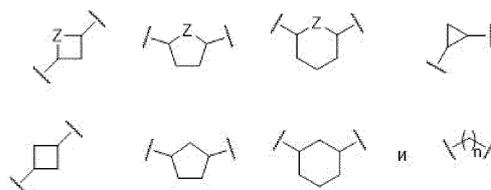
Ингибирование CD73 моноклональными антителами, мiРНК или низкомолекулярными соединениями замедляет рост опухолей и образование метастазов (Stagg, J. (2010) *PNAS U.S.A.*, 107:1547-52). Например, было показано, что анти-CD73 терапия с применением антител подавляет рост опухоли груди и образование метастазов в животных моделях (Stagg, J. (26 Jan 2010) *PNAS U.S.A.*, 107(4): 1547-52). Кроме того, применение антител, которые специфично связывают CD73, изучали в контексте лечения нарушений, связанных с кровотечениями (например, гемофилии) (Патент США № 9090697). За последнее время несколько раз предпринимались попытки разработать терапевтически применимые низкомолекулярные ингибиторы CD73. Например, в работе Bhattarai et al. ((2015) *J Med Chem* 58: 6248-63) изучали производные и аналоги α,β -метилтен-АДФ (АОРCP), одного из наиболее метаболически устойчивых, сильных и селективных известных ингибиторов CD73, и пуриновые производные CD73 были описаны в патентной литературе (WO 2015/164573). Однако разработка низкомолекулярных соединений была затруднена, например, неидеальной метаболической стабильностью.

В свете роли, которую CD73 играет в раковых заболеваниях, а также в широком ряду других заболеваний, нарушений и патологических состояний, и отсутствия в настоящий момент ингибиторов CD73, доступных для применения в медицинской практике, требуются новые ингибиторы CD73, и соответствующие композиции и способы.

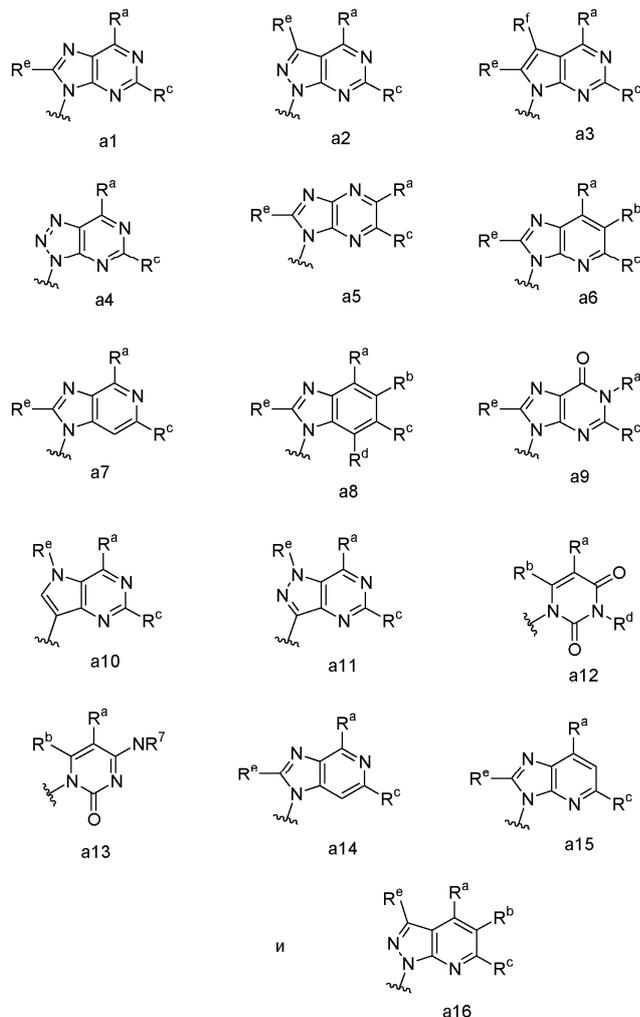
Краткое описание сути изобретения

Настоящее изобретение касается соединений, которые модулируют превращение АМФ в аденозин посредством экто-5'-нуклеотидазы (NT5E или 5NT; известна также как CD73), а также композиций (например, фармацевтических композиций), содержащих данные соединения. Такие соединения, включая способы их синтеза, и композиции подробно описаны ниже.

Настоящее изобретение касается также применения таких соединений и композиций для лечения



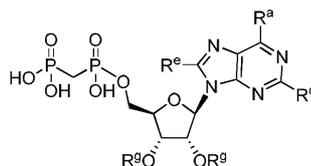
каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями R^6 , и где подстрочный индекс n представляет собой целое число от 0 до 3; Z выбран из группы, состоящей из CH_2 , CHR^6 , NR^6 и O ; каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H , CH_3 , OH , CN , F , необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и $OC(O)$ - C_1 - C_6 алкила; и, необязательно, две R^6 группы у соседних вершин цикла объединены с образованием 5-6-членного цикла, имеющего по меньшей мере один гетероатом в качестве вершины цикла; и Het выбран из группы, состоящей из



где волнистая линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения и где R^a выбран из группы, состоящей из H , NH_2 , NHR^7 , $NHC(O)R^7$, NR^7R^7 , R^7 , OH , SR^7 и OR^7 ; R^b выбран из группы, состоящей из H , галогена, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH и OR^7 ; каждый R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена, галогеналкила, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH и OR^7 ; каждый R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{10} алкила, необязательно замещенного C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного 4-7 членного циклогетероалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, и, необязательно, две R^7 группы, присоединенные к атому азота, объединены с образованием 4-7 членного гетероциклического кольца.

Из описанного выше исключены соединения, где комбинация X , A и Het дает в результате



где R^b представляет собой H или две R^b группы объединены с формированием ацетонида; и либо

(i) R^c и R^c представляют собой атом водорода и R^a представляет собой $-OEt$, $-OCH_2Ph$, $-SCH_2Ph$, $-NH_2$, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино, фениламино, бензиламино, 2-фенилэтиламино, N-бензил-N-этиламино, дибензиламино, 4-аминобензиламино, 4-хлорбензиламино, 4-нитробензиламино или 4-сульфамойлбензиламиногруппу; либо

(ii) R^c представляет собой атом водорода, R^a представляет собой $-NH_2$ и R^c представляет собой бром, хлор, аминотетил или тиоэтил; либо

(iii) R^c представляет собой атом водорода, R^a представляет собой бензиламиногруппу и R^c представляет собой бром.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает способы лечения или предотвращения злокачественных новообразований у пациента (например, у человека), включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного в настоящем изобретении ингибитора CD73. Настоящее изобретение включает способы лечения или предотвращения злокачественных новообразований у пациента путем введения пациенту ингибитора CD73 в количестве, эффективном для обращения или остановки прогрессирования CD73-опосредованного подавления иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления CD73-опосредованное подавление иммунного ответа опосредовано антиген-представляющей клеткой (АПК).

Примеры злокачественных новообразований, которые можно лечить с применением соединений и композиций, описанных в настоящем изобретении, включают (но не ограничиваются только ими): злокачественные новообразования предстательной железы, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичника, яичка, головы и шеи, кожи (включая меланому и базальноклеточную карциному), мезотелиальных клеток, белых кровяных телец (включая лимфому и лейкоз), пищевода, груди, мышц, соединительной ткани, легких (включая мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легких), надпочечников, щитовидной железы, почки, или кости; глиобластома, мезотелиому, почечно-клеточный рак, карциному желудка, саркому, хориокарциному, кожную базальноклеточную карциному и семиному яичка. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой меланому, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак груди, рак предстательной железы, рак легких, лейкоз, опухоль мозга, лимфому, саркому, рак яичника, или саркому Капоши. Виды злокачественных новообразований, являющиеся кандидатами на лечение соединениями и композициями по настоящему изобретению, обсуждаются в тексте ниже.

Настоящее изобретение охватывает способы лечения пациента, которому была проведена трансплантация костного мозга или стволовых клеток периферической крови, путем введения терапевтически эффективного количества ингибитора CD73, достаточного для усиления отложенной реакции гиперчувствительности на антиген опухоли, увеличения времени до развития рецидива злокачественной опухоли после трансплантации, увеличения времени безрецидивной выживаемости после трансплантации и/или повышения долгосрочной выживаемости после трансплантации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает способы лечения или предотвращения инфекционного нарушения (например, вирусной инфекции) у пациента (например, человека), включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора CD73 (например, нового ингибитора по настоящему изобретению). В некоторых вариантах осуществления инфекционное нарушение представляет собой вирусную инфекцию (например, хроническую вирусную инфекцию), бактериальную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой вирус иммунодефицита человека или цитомегаловирус.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает способы лечения и/или предотвращения иммунопатологических заболеваний, нарушений и патологических состояний; заболеваний с воспалительным компонентом; а также нарушений, связанных с перечисленным выше; с помощью по меньшей мере одного ингибитора CD73 по настоящему изобретению. Примеры иммунопатологических заболеваний, нарушений и патологических состояний описаны в тексте ниже.

Другие заболевания, нарушения и патологические состояния, которые можно лечить или предотвращать, полностью или частично, посредством модулирования активности CD73, являются кандидатами на роль показаний для использования соединений-ингибиторов CD73 по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также охватывает применение ингибиторов CD73, описанных в настоящем изобретении, в комбинации с одним или больше дополнительными средствами. Указанные одно или больше дополнительных средств могут обладать некоторой CD73-модулирующей активностью и/или они могут работать по другим механизмам действия. В некоторых вариантах осуществления такие сред-

ства включают облучение (например, локальную лучевую терапию или лучевую терапию всего тела) и/или другие методы воздействия нефармакологической природы. При применении комбинированной терапии ингибитор(ы) CD73 и дополнительное средство (средства) могут иметь форму единой композиции или нескольких композиций, и их применение может быть одновременным, последовательным или иметь какой-либо иной режим. Например, настоящее изобретение охватывает режим лечения, при котором за фазой облучения следует фаза химиотерапии. Комбинированная терапия может иметь аддитивный или синергетический эффект. Другие преимущества комбинированной терапии обсуждаются в тексте ниже.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также включает применение ингибиторов CD73, описанных в настоящем изобретении, в комбинации с трансплантацией костного мозга, трансплантацией стволовых клеток периферической крови или другими типами трансплантационной терапии.

В частных вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибиторов работы CD73, описанных в настоящем изобретении, в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Было показано, что блокада контрольных точек иммунного ответа, которая приводит к амплификации ответов антигенспецифических Т-клеток, является перспективным подходом к терапии рака у человека. Примеры контрольных точек иммунного ответа (лиганды и рецепторы), концентрация некоторых из которых селективно повышается в различных типах опухолевых клеток, являющихся кандидатами для блокады, включают PD1 (белок запрограммированной смерти клетки 1); PDL1 (лиганд PD1); BTLA (аттенуатор В и Т лимфоцитов); CTLA4 (антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т лимфоцитами); TIM3 (белок 3 мембраны Т клеток); LAG3 (ген 3 активации лимфоцитов); A2aR (аденозиновый A2a рецептор A2aR); и рецепторы подавления цитотоксичности. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа и комбинированная терапия с их применением подробно описаны в настоящем тексте.

В других вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора CD73 и по меньшей мере одного химиотерапевтического средства, и такие средства включают (но не ограничиваются только ими) алкилирующие агенты (например, азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, циклофосфамид, изофамид, мехлорэтамин, мелфалан и урамустин; азиридины, такие как тиотепа; метансульфонатные эфиры, такие как бусульфан; аналоги нуклеозидов (например, гемцитабин); нитрозомочевины, такие как кармустин, ломустин и стрептозоцин; ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан); комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; биовосстанавливающие алкилирующие агенты, такие как митомицин, прокарбазин, дакарбазин и алтретамин); средства, разрывающие нити ДНК (например, блеомицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, амсакрин, дактиномицин, даунорубин, идарубин, митоксантрон, доксорубин, эпопозид и тенипозид); средства, связывающиеся с малой бороздой ДНК (например, пликаамидин); антиметаболиты (например, фолатные антагонисты, такие как метотрексат и триметрексат; пиримидиновые антагонисты, такие как фторурацил, фтордеоксиуридин, CB3717, азациитидин, цитарабин и флоксуридин; пуриновые антагонисты, такие как меркаптопуридин, 6-тиогуанин, флударабин, пентостатин; аспарагиназа; и ингибиторы рибонуклеотид редуктазы, такие как гидроксимочевина); средства, взаимодействующие с тубулином (например, винкристин, эстрамустин, винбластин, доцетаксол, производные эпотилона и паклитаксел); гормональные средства (например, эстрогены; конъюгированные эстрогены; этинил эстрадиол; диэтилстилбестрол, хлортрианизен; иденестрол; прогестины, такие как гидроксипрогестерон капроат, медроксипрогестерон и мегестрол; и андрогены, такие как тестостерон, тестостерон пропионат, флуоксиметсерон и метилтестостерон); кортикостероиды надпочечников (например, преднизон, дексаметазон, метилпреднизолон и преднизолон); средства, способствующие высвобождению лютеинизирующего гормона, или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (например, левпролид ацетат и гoserelin ацетат); и антигормональные антигены (например, тамоксифен, антиандрогеновые средства, такие как флутамид; и антиадренергические агенты, такие как митотан и аминоглутетимид). Настоящее изобретение также охватывает применение ингибиторов CD73 в комбинации с другими средствами, известными в данной области (например, триоксид мышьяка), и другими химиотерапевтическими средствами, которые могут быть разработаны в будущем.

В некоторых вариантах осуществления, касающихся способов лечения рака, введение терапевтически эффективного количества ингибитора CD73 в комбинации с по меньшей мере одним химиотерапевтическим средством приводит к более высокой вероятности выживания больных раком, по сравнению с вероятностью выживания больных раком при введении какого-либо средства в отдельности. В других вариантах осуществления, касающихся способов лечения рака, введение терапевтически эффективного количества ингибитора CD73 в комбинации с по меньшей мере одним химиотерапевтическим средством приводит к уменьшению размера опухоли или замедлению роста опухоли, которые проявляются в большей степени, чем уменьшение размера опухоли или замедление роста опухоли при введении любого средства в отдельности.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает способы лечения или пре-

дотвращения рака у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора CD73 и по меньшей мере одного ингибитора сигнальной трансдукции (STI). В частном варианте осуществления указанный по меньшей мере один STI выбран из группы, состоящей из ингибиторов bcr/ab1 киназы, ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGF), ингибиторов her-2/neu рецептора, и ингибиторов фарнезил трансферазы (FTI). Другие кандидаты, являющиеся STI агентами, приведены в настоящем тексте.

Настоящее изобретение также охватывает способы усиления отторжения опухолевых клеток у пациента, включающие введение ингибитора CD73 совместно с по меньшей мере одним химиотерапевтическим средством и/или с лучевой терапией, при которых отторжение опухолевых клеток сильнее, чем при введении CD73 ингибитора, химиотерапевтического средства или при применении лучевой терапии в отдельности.

В других вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора CD73 и по меньшей мере одного иммуномодулятора, отличного от ингибитора CD73.

Настоящее изобретение охватывает варианты осуществления, включающие способы лечения или предотвращения инфекционного нарушения (например, вирусной инфекции) у пациента (например, у человека), включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора CD73 и терапевтически эффективного количества противoinфекционного средства (средств), такого как одно или больше противомикробных средств.

В дополнительных вариантах осуществления лечение инфекционного нарушения проводят путем совместного введения вакцины в комбинации с введением терапевтически эффективного количества ингибитора CD73 по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления вакцина представляет собой противовирусную вакцину, включая, например, анти-ВИЧ вакцину. В других вариантах осуществления вакцина эффективна против туберкулеза или малярии. В других вариантах осуществления вакцина представляет собой противоопухолевую вакцину (например, вакцину, эффективную против меланомы); противоопухолевая вакцина может содержать генетически модифицированные опухолевые клетки или генетически модифицированную линию клеток, включая генетически модифицированные опухолевые клетки или генетически модифицированную линию клеток, трансфицированную с целью выработки гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). В частных вариантах осуществления вакцина включает один или больше иммуногенных пептидов и/или дендритных клеток.

В некоторых вариантах осуществления, касающихся лечения инфекции путем введения ингибитора CD73 и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, симптом инфекции, наблюдаемый после введения и ингибитора CD73, и дополнительного терапевтического средства, претерпевает положительные изменения по сравнению с тем же симптомом инфекции, наблюдаемым после введения любого из компонентов в отдельности. В некоторых вариантах осуществления наблюдаемый симптом инфекции может представлять собой снижение вирусной нагрузки, увеличение числа CD4⁺ Т клеток, уменьшение оппортунистических инфекций, увеличение времени выживаемости, ликвидация хронической инфекции или их комбинацию.

Краткое описание чертежей

На чертеже изображено упрощенное представление внеклеточной пуринергической передачи сигнала.

Подробное описание изобретения

Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения необходимо понимать, что настоящее изобретение не ограничивается частными вариантами осуществления, представленными в настоящем тексте, а также следует понимать, что применяемая терминология предназначена исключительно для описания частных вариантов осуществления и не является ограничивающей.

В случае указания диапазона значений каждое значение между верхним и нижним пределами указанного диапазона, с точностью до десятой доли от значения нижнего предела, если иное не следует из контекста явным образом, а также любое указанное или входящее в указанный диапазон значение, входят в объем настоящего изобретения. Верхний и нижний пределы этих более узких диапазонов могут быть независимо включены в более узкие диапазоны, и также входят в объем настоящего изобретения, хотя в указанном диапазоне могут быть особо исключены крайние значения. Когда указанный диапазон включает одно или больше крайних значений, то в объем настоящего изобретения входят также диапазоны, исключающие какой-либо или оба из этих крайних значений. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем тексте, имеют значения, известные квалифицированным специалистам в области, к которой относится настоящее изобретение.

Следует отметить, что при использовании в настоящем тексте и в формуле изобретения термины в единственном числе включают также и множественную форму, если иное не следует из контекста явным образом. Также следует отметить, что формула изобретения может исключать какой-либо необязательный элемент. Таким образом, данное положение служит предшествующим основанием для применения такой исключительной терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., при описании заявляемых от-

личительных признаков, или использования "негативных" признаков.

Обсуждаемые в настоящем тексте публикации приведены исключительно в контексте их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Кроме того, указанные даты публикации могут отличаться от реальных дат публикаций, что может потребовать независимой проверки.

Общие положения

Число пациентов, которым диагностирован рак, и число смертей, вызванных раком, продолжает расти. Традиционные подходы к лечению, включающие химиотерапию и лучевую терапию, обычно тяжело переносятся пациентами и становятся менее эффективными, поскольку раковые заболевания (например, опухоли) эволюционируют в направлении, позволяющем становиться менее восприимчивыми к этим видам лечения. Недавнее экспериментальное доказательство показало, что ингибиторы CD73 могут представлять собой важный новый подход к лечению рака (например, рака груди).

Многообещающие данные говорят также в пользу того, что роль ингибиторов работы CD73 состоит в подавлении противовоспалительной активности CD73 и/или иммуносупрессорной активности CD73, и поэтому ингибиторы CD73 могут применяться для лечения, например, иммуносупрессивных заболеваний (например, ВИЧ и СПИД). Подавление CD73 может также быть важной стратегией лечения для пациентов с нейробиологическими или нейropsychиатрическими заболеваниями или нарушениями, такими как депрессия.

Настоящее изобретение касается также, среди прочего, низкомолекулярных соединений, имеющих CD73-ингибирующую активность, а также их композиций и способов применения данных соединений и композиций для лечения и предотвращения заболеваний, нарушений и патологических состояний, описанных в настоящем изобретении.

Определения

Если не указано иное, перечисленные далее термины имеют указанные ниже значения. Другие термины разъяснены в других частях описания.

Термин "алкил", сам по себе и как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, линейный или разветвленный углеводородный радикал, имеющий обозначенное число атомов углерода (например, C₁₋₈ означает 1-8 атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородным циклам, имеющим указанное число атомов в цикле (например, C₃₋₆циклоалкил) и являющимся полностью насыщенными или имеющими не более одной двойной связи между вершинами цикла. "Циклоалкил" относится также к бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, таким как, например, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т.д.

Термин "циклогетероалкил" относится к циклоалкильной группе, имеющей указанное число вершин цикла (или членов) и содержащей 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O, и S, которые замещают от одного до пяти атомов углерода в цикле, и где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы). Циклогетероалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему. Неограничивающие примеры циклогетероалкильных групп включают пирролидин, имидазолидин, пирозолидин, бутиролактam, валеролактam, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин и т.п. Циклогетероалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода в цикле или гетероатом в цикле. Когда термин "необязательно замещенный" применяется для описания любого из терминов "циклогетероалкил" и "циклогетероалкил-алкил", то он означает такие группы, в которых циклогетероалкильный или алкильный фрагмент необязательно замещен, как в приведенных ниже определениях, относящихся к алкильному фрагменту. Например, необязательно замещенная циклогетероалкил-алкильная группа может быть необязательно замещена по циклогетероалкильному или алкильному фрагменту, или по обоим, как в приведенных ниже определениях, относящихся к алкильным заместителям.

При использовании в настоящем тексте волнистая линия "", пересекающая простую, двойную или тройную связь в любой изображенной в настоящем тексте химической структуре, означает точку присоединения простой, двойной или тройной связи к остальной части молекулы. Кроме того, связь,ходящая до центра цикла (например, фенильного цикла) означает присоединение по любой из доступных вершин данного цикла. Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что несколько заместителей, показанных как присоединенные к циклу, присоединяются к тем вершинам цикла, которые обеспечивают формирование устойчивых соединений и стерически совместимы. Для двухвалентного компонента, указанное изображение включает любую ориентацию (прямую или обратную). Например, группа "-C(O)NH-" включает связь с любой ориентацией: -C(O)NH- или -NHC(O)- и сходным образом "-O-CH₂CH₂-" включает и -O-CH₂CH₂-, и -CH₂CH₂-O-.

Термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) применяются в их обычном смысле и относятся к алкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы через атом ки-

слорода, аминогруппу или атом серы, соответственно. Кроме того, для диалкиламино-групп, алкильные фрагменты могут быть одинаковыми или разными, а также могут объединяться с формированием 3-7-членного цикла с атомом азота, к которому они присоединены. Соответственно группа, изображаемая как $-NR^aR^b$, включает пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, азетидинил и т.п.

Термины "арилалкил" и "гетероарилалкил" используются в их обычном значении и относятся к группам, в которых арильная группа или гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через C_1 - C_4 алкиленовый линкер. Примером варианта "арилалкила" является фенилметил (или бензил). Аналогично, примером варианта "гетероарилалкила" является, например, 3-пиридилпропил. Когда термин «необязательно замещенный» используется применительно к термину "арилалкил" или "гетероарилалкил", это означает группы, в которых арильный или гетероарильный фрагмент необязательно замещен в соответствии с данными ниже определениями, и алкильный фрагмент необязательно замещен в соответствии с данными ниже определениями.

Термин "галоген" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода. Кроме того, такие термины как "галогеналкил," включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин " C_{1-4} галогеналкил" включает трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенную, в типичном случае ароматическую углеводородную группу, которая может представлять собой один цикл или несколько циклов (до трех циклов), сопряженные или связанные ковалентно. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и бифенил.

Термин "гетероарил" означает арильные группы (или циклы), содержащие от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы). Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензоимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазалил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пирозолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиadiaзолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и т.п. Заместители в гетероарильных циклах могут быть выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

Указанные выше термины (например, "алкил", "арил" и "гетероарил") в некоторых вариантах осуществления необязательно являются замещенными. Предпочтительные заместители для каждого типа радикала перечислены ниже.

Необязательными заместителями в алкильных радикалах (включая группы, которые часто именуется алкилен, алкенил, алкинил и циклоалкил) могут быть различные группы, выбранные из следующих: -галоген, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-CN$ и $-NO_2$ в количестве от нуля до $(2m'+1)$, где m' - это общее число атомов углерода в таком радикале. R' , R'' и R''' , каждый независимо, означают атом водорода, незамещенный C_{1-8} алкил, незамещенный гетероалкил, незамещенный арил, арил, замещенный 1-3 галогенами, незамещенный C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкокси или C_{1-8} тиаалкокси группу, или незамещенные арил- C_{1-4} алкильные группы. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут объединяться с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного цикла. Например, $-NR'R''$ включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил.

Аналогичным образом, необязательные заместители в арильных и гетероарильных группах варьируются и обычно выбраны из следующих: -галоген, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR'R''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, перфтор(C_{1-4})алкокси, и перфтор(C_{1-4})алкил, в количестве от нуля до общего числа незанятых валентностей в ароматической циклической системе; и где R' , R'' и R''' независимо выбраны из атома водорода, C_{1-8} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-8} алкенила и C_{2-8} алкинила. Другие подходящие заместители включают каждый из перечисленных выше заместителей для арила, присоединенный к атому в цикле алкиленовым мостиком из 1-4 атомов углерода.

Два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ или одинарную связь, и q представляет собой целое число от 0 до 2. В альтернативном варианте два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 3. Одна из простых связей в новом цикле, образующемся таким образом, может необязательно быть заменена на двойную связь. В альтернативном варианте два из заместителей у соседних атомов

арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы $-(\text{CH}_2)_s\text{-X-(CH}_2)_t-$, где s и t независимо представляют собой целые числа от 0 до 3 и X представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}'-$. Заместитель R' в $-\text{NR}'-$ и $-\text{S(O)}_2\text{NR}'-$ выбран из атома водородного или незамещенного C_{1-6} алкила.

При использовании в настоящем тексте термин "гетероатом" включает в себя кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли действующих веществ, полученные с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей в описанных в настоящем тексте соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, можно получить основно-аддитивные соли путем взаимодействия нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, даже без растворителя или в подходящем инертном растворителе.

Примеры солей, являющихся производными фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(II), железа(III), лития, магния, марганца, калия, натрия, цинка и т.д. Соли, являющиеся производными фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, природные амины и т.д., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, $\text{N,N}'$ -дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N -этилморфолин, N -этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабаин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, можно получить кислотно-аддитивные соли путем взаимодействия нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, без растворителя или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, иодистоводородная или фосфористая кислота и т.п., а также соли с относительно нетоксичными органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоная, пара-толуолсульфоная, лимонная, винная, метансульфоная и т.п. Также охватываются соли с аминокислотами, такие как аргинаты и т.п., и соли таких органических кислот, как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.п. (см, например, Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые частные соединения по настоящему изобретению содержат и основные, и кислотные функциональные группы, что позволяет таким соединениям образовывать как основно-аддитивные, так и кислотно-аддитивные соли.

Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем взаимодействия соли с основанием или кислотой и выделения материнского соединения обычным способом. Материнская форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими характеристиками, такими как растворимость в полярных растворителях, но во всем остальном соли эквивалентны материнским соединениям, в терминах настоящего изобретения.

Помимо солевых форм в настоящем изобретении описаны соединения, представляющие собой пролекарственные формы. Пролекарства описанных в настоящем тексте соединений представляют собой соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях, давая соединения по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими методами в условиях *ex vivo*. Например, пролекарства можно медленно превратить в соединения по настоящему изобретению при помещении их в резервуар пластыря для чрезкожного введения с подходящим ферментативным или химическим реагентом.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и все они охватываются настоящим изобретением. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом, все физические формы эквивалентны для областей применения, охватываемых настоящим изобретением, и входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют асимметрические атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) входят в объем настоящего изобретения. Когда указано стереохимическое строение, это означает соединение, в котором присутствует один из изомеров и которое практически не содержит другого изомера. "Практически не содержит" другого изомера означает соотношение двух изомеров по меньшей мере 80/20, более предпочтительно 90/10, или 95/5 или больше. В некоторых вариантах осуществления один из изомеров присутствует в количестве по меньшей мере 99%.

Соединения по настоящему изобретению могут также иметь неприродные соотношения изотопов по одному или более атомам, составляющим эти соединения. Неприродные соотношения изотопов можно определить как находящиеся в диапазоне от природного количества до количества рассматриваемого атома равного 100%. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивными изотопами, такими как дейтерий (^2H) или углерод-13 (^{13}C). Такие вариации изотопов могут открыть дополнительные области применения к описанным в других разделах настоящего описания. Например, изотопные модификации соединений по настоящему изобретению могут найти дополнительное применение, включая (но не ограничиваясь только ими) применение в качестве диагностических и/или визуализирующих реагентов, или в качестве цитотоксических/радиотоксических терапевтических средств. Кроме того, изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут иметь измененные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые могут вносить свой вклад в улучшение характеристик безопасности, переносимости или эффективности при лечении. Все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, радиоактивные и нерадиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

Термины "пациент" или "субъект" применяются взаимозаменяемо и означают человека или животное, отличное от человека (например, млекопитающее).

Термины "введение", "вводить" и т.п. при их применении в отношении, например, субъекта, клетки, ткани, органа или биологической жидкости, означают контакт, например, ингибитора CD73, содержащей его фармацевтической композиции или диагностического средства, с субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. В случае клетки введение включает контакт (например, *in vitro* или *ex vivo*) реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой.

Термины "лечить", "лечение" и т.п. означают порядок действий (такой как введение ингибитора CD73, или содержащей его фармацевтической композиции), инициируемый после того, как заболевание, нарушение или патологическое состояние, или их симптом, были диагностированы, замечены и т.п., с целью устранить, уменьшить, подавить, смягчить или облегчить, временно или постоянно, по меньшей мере одну из причин, вызывающих заболевание, нарушение или патологическое состояние, беспокоящее пациента. Так, лечение включает подавление (например, остановку развития или дальнейшего прогресса заболевания, нарушения или патологического состояния или связанных с ними симптомов) активного заболевания.

Термин "нуждающийся в лечении" при использовании в настоящем тексте означает суждение лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту, о том, что субъекту необходимо лечение или что лечение принесет пользу субъекту. Такое суждение основывается на ряде факторов, которые находятся в области профессиональной экспертизы лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту.

Термины "предотвращать", "предотвращение", "профилактика" и т.п. означают порядок действий (такой как введение ингибитора CD73 или содержащей его фармацевтической композиции), осуществляемый определенным образом (например, до наступления заболевания, нарушения, патологического состояния или их симптомов) с целью предотвратить, подавить или уменьшить, временно или постоянно, риск развития у пациента заболевания, нарушения, патологического состояния и т.п. (что определяется, например, по отсутствию клинических симптомов), или отсрочить их появление, обычно в условиях предрасположенности субъекта к развитию определенного заболевания, нарушения или патологического состояния. В некоторых случаях данный термин означает также замедление развития заболевания, нарушения или патологического состояния или подавление его развития в опасное или иным образом нежелательное состояние.

Термин "нуждающийся в профилактике" при использовании в настоящем тексте означает суждение лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту, о том, что субъекту необходима профилактика или что профилактика принесет пользу субъекту. Такое суждение основывается на ряде факторов, которые находятся в области профессиональной экспертизы лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту.

Выражение "терапевтически эффективное количество" относится к введению субъекту определенного средства, в отдельности или как часть фармацевтической композиции, в виде однократной дозы или как часть серии дозировок, в количестве, способном оказать какой-либо детектируемый положительный эффект на какой-либо симптом, аспект или характеристику заболевания, нарушения или патологического состояния, при введении пациенту. Терапевтически эффективное количество можно установить посредством измерения релевантных физиологических эффектов, и его можно подбирать в связке с режимом приема и диагностическим анализом состояния субъекта и т.п. Например, измерение содержания в крови ингибитора CD73 (или, например, его метаболита) через определенное время после введения может быть показательным в плане определения того, было ли применено терапевтически эффективное количество.

Выражение "в достаточном для проявления эффекта количестве" означает, что наблюдается детектируемая разница между уровнем индикатора, измеренного до (например, базовый уровень) и после

применения определенного вида терапии. Индикаторы включают любые объективные параметры (например, концентрацию в крови) или субъективные параметры (например, самочувствие пациента).

Термины "малые молекулы" или "низкомолекулярные" относятся к химическим соединениям, имеющим молекулярный вес меньше примерно 10000 Да, меньше примерно 2000 Да или меньше примерно 1000 Да. Малые молекулы включают (но не ограничиваются только ими) неорганические молекулы, органические молекулы, органические молекулы, содержащие неорганический компонент, молекулы, содержащие радиоактивный атом, и синтетические молекулы. С точки зрения терапии, малая молекула может легче проникать в клетки, менее подвержена разложению и с меньшей вероятностью может вызывать иммунный ответ, по сравнению с большими молекулами.

Термин "лиганд" означает, например, пептид, полипептид, встроенную в мембрану или связанную с мембраной молекулу, или их комплекс, которые могут работать как агонист или антагонист рецептора. Термин "лиганд" охватывает природные и синтетические лиганды, например цитокины, варианты и аналоги цитокинов, мутеины и связывающиеся композиции, являющиеся производными антител, а также низкомолекулярные соединения. Данный термин охватывает также агент, который не является ни агонистом, ни антагонистом, но который может связываться с рецептором без заметного влияния на его биологические свойства, например проведение сигнала или адгезию. Кроме того, данный термин включает мембранно-связанный лиганд, который был изменен, например, химическими или рекомбинантными методами, в растворимую версию мембранно-связанного лиганда. Лиганд или рецептор могут быть полностью внутриклеточными, то есть они могут находиться в цитозоле, ядре или некоторых других внутриклеточных структурах. Комплекс лиганда и рецептора называют "лиганд-рецепторным комплексом".

Термины "ингибиторы" и "антагонисты" или "активаторы" и "агонисты" относятся к ингибирующим или активирующим молекулам соответственно, например для активации, например, лиганда, рецептора, кофактора, гена, клетки, ткани или органа. Ингибиторы представляют собой молекулы, которые уменьшают, блокируют, предотвращают, замедляют активацию, инактивируют, уменьшают чувствительность или уменьшают активность, например, гена, белка, лиганда, рецептора или клетки. Активаторы представляют собой молекулы, которые увеличивают, активируют, усиливают активацию, повышают чувствительность или повышают активность, например, гена, белка, лиганда, рецептора или клетки. Ингибитор можно также охарактеризовать как молекулу, которая уменьшает, блокирует или инактивирует конститутивную активность. "Агонист" - это молекула, которая взаимодействует с мишенью, вызывая или промотируя рост активности мишени. "Антагонист" - это молекула, оказывающая действие, противоположное агонисту. Антагонист предотвращает, уменьшает, подавляет или нейтрализует активность агониста, и антагонист также может предотвращать, подавлять или уменьшать активность мишени, например целевого рецептора, даже в случае отсутствия выявленного агониста.

Термины "модулировать", "модуляция" и т.п. относятся к способности молекулы (например, активатора или ингибитора) усиливать или ослаблять работу или активность CD73, напрямую или опосредованно. Модулятор может работать в отдельности или использовать кофактор, например белок, ион металла или малую молекулу. Примеры модуляторов включают низкомолекулярные соединения и другие биоорганические молекулы. Многочисленные библиотеки низкомолекулярных соединений (например, комбинаторные библиотеки) коммерчески доступны и могут служить отправной точкой для выявления модулятора. Квалифицированный специалист в данной области способен разработать один или больше анализов (например, биохимических или клеточных анализов), в которых каждую библиотеку соединений можно подвергнуть скринингу для выявления одного или больше соединений, имеющих желаемые свойства; после этого квалифицированный медицинский химик может оптимизировать такое одно или больше соединений, например посредством синтеза и анализа его аналогов и производных. Можно также применять моделирование синтеза и/или молекулярного строения для выявления активатора.

"Активность" молекулы можно описать или охарактеризовать как связывание молекулы с лигандом или с рецептором; каталитическую активность; способность стимулировать экспрессию гена или сигнальную систему клетки, дифференциацию или созревание; антигенную активность; модулирование активности других молекул; и т.п. Термин "пролиферативная активность" охватывает активность, которая инициирует, является необходимой или специфически ассоциирована, например, с нормальным делением клеток, а также с развитием рака, опухолей, дисплазии, трансформации клеток, метастазов и ангиогенеза.

При использовании в настоящем тексте термины "сравнимый", "сравнимая активность", "активность сравнима", "сравнимый эффект" и т.п. являются относительными терминами, которые можно использовать количественно и/или качественно. Значение указанных терминов часто зависит от контекста, в котором они применяются. Например, два агента, которые оба активируют рецептор, можно рассматривать как имеющие сравнимый эффект в качественном отношении, но эти два агента можно рассматривать как не имеющие сравнимого эффекта в количественном отношении, если один агент способен достичь всего 20% активности другого агента, при измерении с помощью принятого в данной области метода (например, исследование зависимости силы эффекта от дозы) или с помощью принятой в данной области животной модели. При сравнении одного результата с другим (например, одного результата со стандартом сравнения), "сравнимый" часто (хотя и не всегда) означает, что результат отклоняется от

стандарта сравнения менее чем на 35%, менее чем на 30%, менее чем на 25%, менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 7%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2% или менее чем на 1%. В частных вариантах осуществления результат является сравнимым со стандартом сравнения, если отклонение составляет менее 15%, менее 10% или менее 5% от стандарта сравнения. В качестве неограничивающего примера активность или эффект может относиться к эффективности, стабильности, растворимости или иммуногенности.

Термин "достаточно чистый" означает, что компонент составляет больше чем примерно 50% от общего состава композиции, и в типичном случае более примерно 60% от общего состава композиции. В более типичном случае, термин "достаточно чистый" относится к композициям, в которых по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или больше от общего состава композиции составляет обсуждаемый компонент. В некоторых случаях обсуждаемый компонент составляет более примерно 90% или более примерно 95% от общего состава композиции.

Термины "специфически связывается" или "селективно связывается", в отношении лиганда/рецептора, антитела/антигена или других связывающихся пар, указывают на реакцию связывания, которая определяет присутствие белка в гетерогенной популяции белков и других биомолекул. Так, при указанных патологических состояниях, специфичный лиганд связывается с определенным рецептором и не связывается в значительных количествах с другими белками, присутствующими в образце. Антитело или связывающаяся композиция, полученная из антиген-связывающего сайта антитела, связывается со своим антигеном или его вариантом или мутантным вариантом, при этом сродство по меньшей мере в два раза выше, по меньшей мере в десять раз выше, по меньшей мере в двадцать раз выше, или по меньшей мере в сто раз выше, чем сродство к любому другому антителу или полученной из него связывающейся композиции. В частном варианте осуществления, антитело будет иметь сродство выше примерно 10^9 литров/моль, при определении, например, методом Скэтчарда (Munsen, et al. 1980 *Analyt. Biochem.* 107:220-239).

Термин "ответ", например, клетки, ткани, органа или организма, охватывает изменение биохимического или физиологического поведения, например концентрации, плотности, адгезии или миграции, в биологической структуре, скорости экспрессии генов или состояния дифференциации, где указанное изменение коррелирует с активацией, стимулированием или лечением, или с внутренними механизмами, такими как генетическое программирование. В определенном контексте термины "активация", "стимулирование" и т.п. означают активацию клеток, регулирующую внутренними механизмами, а также внешними факторами или факторами окружающей среды; в то время как термины "ингибирование", "подавление" и т.п. означают противоположные эффекты.

Термины "полипептид", "пептид" и "белок", применяемые в настоящем тексте взаимозаменяемо, относятся к полимерной форме аминокислот любой длины, которая может включать генетически кодируемые и негенетически кодируемые аминокислоты, химически или биохимически модифицированные или дериватизированные аминокислоты, и полипептиды, имеющие модифицированные полипептидные скелеты. Данный термин включает химерные белки, включая (но не ограничиваясь только ими) химерные белки с гетерологичной последовательностью аминокислот, химерные белки с гетерологичными и гомологичными лидерными последовательностями, с N-терминальными метиониновыми остатками или без них; иммунно-меченые белки и т.п.

При использовании в настоящем тексте термины "варианты" и "гомологи" применяются взаимозаменяемо для обозначения последовательностей аминокислот или ДНК-последовательностей, которые похожи на сравниваемые с ними последовательности аминокислот или ДНК-последовательности, соответственно. Данный термин охватывает природные варианты и неприродные варианты. Природные варианты включают гомологи (полипептиды и нуклеиновые кислоты, которые отличаются в последовательности аминокислот или нуклеотидов, соответственно, у разных видов), и аллельные варианты (полипептиды и нуклеиновые кислоты, которые отличаются в последовательности аминокислот или нуклеотидов, соответственно, у разных представителей одного и того же вида). Так, варианты и гомологи охватывают природные последовательности ДНК и кодируемые ими белки и их изоформы, а также сплайс-варианты белка или гена. Данные термины также охватывают последовательности нуклеиновых кислот, которые отличаются по одному или большему числу оснований от природной последовательности ДНК, но тем не менее транскрибируются в последовательность аминокислот, соответствующую природному белку вследствие вырожденности генетического кода. Неприродные варианты и гомологи включают полипептиды и нуклеиновые кислоты, содержащие изменение в последовательности аминокислот или нуклеотидов, соответственно, где указанное изменение в последовательность введено искусственно (например, мутантные варианты белка); например, изменение создано в лабораторных условиях при вмешательстве человека ("рука человека"). Поэтому неприродные варианты и гомологи могут также относиться к таким, которые отличаются от природных последовательностей одним или большим числом консервативных замен и/или меток и/или конъюгатов.

Термин "мутантные варианты белка" при использовании в настоящем тексте относится в широком смысле к мутированным рекомбинантным белкам. Эти белки обычно содержат одну или несколько аминокислотных замен и часто образуются из клонированных генов, которые подвергали сайт-

направленному или случайному мутагенезу, или из полностью синтетических генов.

Термины "ДНК", "нуклеиновая кислота", "молекула нуклеиновой кислоты", "полинуклеотид" и т.п. в настоящем тексте применяются взаимозаменяемо и относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, как дезоксирибонуклеотидов, так и рибонуклеотидов, или к их аналогам. Неограничивающие примеры полинуклеотидов включают линейные и кольцевые нуклеиновые кислоты, информационные РНК (иРНК), комплементарную ДНК (кДНК), рекомбинантные полинуклеотиды, векторы, зонды, праймеры и т.п.

Экто-5'-нуклеотидаза и ее ингибирование

CD73 человека (также обозначается как экто-5'-нуклеотидаза; NT5E или 5NT) представляет собой белок из 574 остатков аминокислот (учетный номер ААН6593). Эукариотическая CD73 работает как нековалентный гомодимер с двумя структурными доменами, где N- и C-терминальные домены соединены шарнирной областью, которая позволяет данному ферменту претерпевать большие движения доменов и переключаться между открытой и закрытой конформациями (Knapp K. et al. (2012) Structure 20: 2161-73).

При использовании в настоящем тексте термины "ингибитор CD73", "блокатор CD73", "ингибитор аденозина от экто-5'-нуклеотидазы", "ингибитор NT5E", "ингибитор 5NT" и все другие принятые в данной области термины относятся к соединению, способному модулировать, напрямую или опосредованно, CD73 рецептор в тесте *in vitro*, в модели *in vivo* и/или иными способами продемонстрировать терапевтическую эффективность. Перечисленные термины относятся также к соединениям, которые приносят по меньшей мере некоторую терапевтическую пользу человеку. Ингибитор CD73 может представлять собой конкурентный, неконкурентный или необратимый ингибитор CD73. "Конкурентный ингибитор CD73" представляет собой соединение, которое обратимо подавляет активность фермента CD73 по каталитическому сайту; "неконкурентный ингибитор CD73" представляет собой соединение, которое обратимо подавляет активность фермента CD73 по некаталитическому сайту; и "необратимый ингибитор CD73" представляет собой соединение, которое необратимо устраняет активность фермента CD73 посредством образования ковалентной связи (или другого устойчивого пути подавления ферментативной функции) с ферментом.

Ингибиторы CD73 могут модулировать пуриnergическую передачу сигнала, тип внеклеточной передачи сигнала, опосредуемый пуриновыми нуклеотидами и нуклеозидами, такими как АТФ и аденозин. Пуриnergическая передача сигнала включает активацию пуриnergических рецепторов в клетке и/или в близлежащих клетках, что в результате приводит к регулировке клеточных функций. Ферментативная активность CD73 играет стратегическую роль в калибровке длительности, силы и химической природы пуриnergического сигнала, передаваемого различным клеткам (например, иммунным клеткам). Изменение этой ферментативной активности может изменить протекание или повлиять на результат нескольких патофизиологических событий, включая рак, аутоиммунные и воспалительные заболевания, инфекции, атеросклероз и ишемически-реперфузионное повреждение, а это говорит о том, что данные экто-ферменты представляют собой новые терапевтические мишени для борьбы с рядом заболеваний.

Исследования с использованием тканей со сверхэкспрессией CD73 и мышцей с выключенным геном CD73 дали доказательства того, что ингибиторы CD73 обладают потенциалом применения при меланомах, раке легких, раке предстательной железы и раке груди (см., например, Sadej R. (2006) Melanoma Res 16:213-22). Поскольку повышенный уровень экспрессии CD73 сопряжен с образованием новых сосудов в опухолях, инвазивностью, устойчивостью к химиотерапии и метастазами, ингибиторы CD73 могут применяться для борьбы с разрастанием опухолей и метастазами. Другие потенциальные области применения обсуждаются в настоящем тексте.

Как указано выше, несмотря на то, что соединения по настоящему изобретению, по всей видимости, проявляют свою активность посредством ингибирования CD73, точное понимание механизма действия рассматриваемых соединений не требуется для практического осуществления настоящего изобретения. Например, рассматриваемые соединения могут также осуществлять свое действие, по меньшей мере частично, посредством модулирования (например, подавления) других компонентов пуриnergического пути передачи сигнала (например, CD39). Система пуриnergической передачи сигнала состоит из переносчиков, ферментов и рецепторов, ответственных за синтез, высвобождение, действие и внеклеточную инактивацию (главным образом) АТФ и продукта его внеклеточного расщепления - аденозина (Sperlagh, B. et al. (Dec 2012) Neuropsychopharmacologia Hungarica 14(4):231-38). На чертеже изображено упрощенное представление внеклеточной пуриnergической передачи сигнала (см., например, North RA (Oct 2002) Physiological Reviews 82(4): 1013-67). Как показано в указанном документе, имеется несколько потенциальных возможностей для модулирования процесса передачи сигнала. Однако, как будет понятно квалифицированному специалисту, некоторые из этих возможностей более вероятны, чем другие.

Идентификация ингибиторов CD73, имеющих желаемые характеристики

Настоящее изобретение частично касается идентификации ингибиторов CD73, имеющих по меньшей мере одно терапевтически важное свойство или характеристику. Ингибиторы-кандидаты можно идентифицировать, используя, например, принятые в данной области анализы или модели, примеры которых очевидны квалифицированному специалисту в данной области. Анализ, применяемый для определения ингибирующей активности соединений, описанных в настоящем изобретении, в отношении CD73

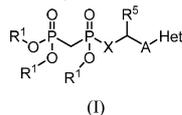
описан в разделе Примеры.

После выявления ингибиторы-кандидаты можно исследовать далее с применением методик, дающих сведения касательно характеристик ингибиторов (например, фармакокинетических параметров). Сравнение ингибиторов-кандидатов со стандартом сравнения (который может представлять собой "лучший в классе" из известных ингибиторов) дает представление о потенциальной жизнеспособности таких кандидатов.

Ингибиторы CD73, которые могут служить в качестве стандартов или соединений сравнения, включают α,β -метилден-АДФ (АОРСП) и его производные и аналоги, описанные в работе Bhattarai et al. ((2015) J Med Chem 58:6248-63), и пуриновые производные CD73, описанные в Заявке РСТ 2015/164573. Можно применять также другие соединения сравнения, известные квалифицированным специалистам в данной области, для оценки потенциала кандидатов, являющихся ингибиторами CD73.

Соединения по настоящему изобретению

В настоящем изобретении описаны соединения, имеющие формулу (I)



или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного арила и $-C(R^2R^2)-O-C(O)-OR^3$, или две R^1 группы необязательно объединены с образованием 5-7-членного кольца;

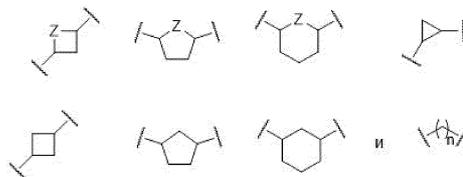
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

R^5 выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила;

X выбран из группы, состоящей из O, CH_2 и S;

A выбран из группы, состоящей из

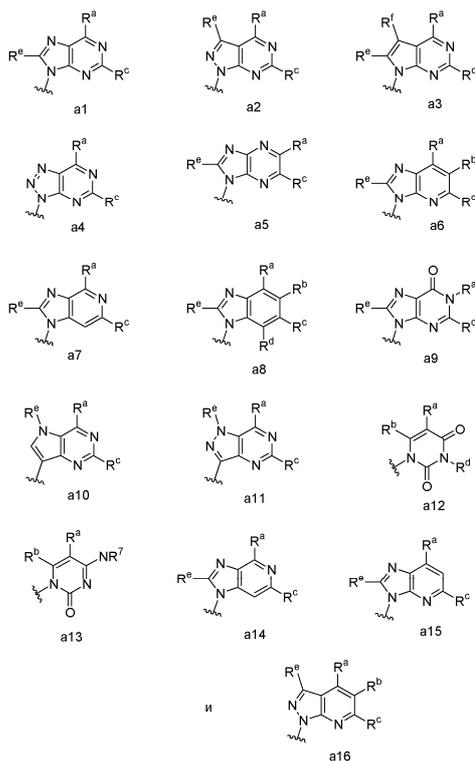


каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями R^6 и где подстрочный индекс n представляет собой целое число от 0 до 3;

Z выбран из группы, состоящей из CH_2 , CHR^6 , NR^6 и O;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , OH, CN, F, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и $OC(O)-C_1-C_6$ алкила; и, необязательно, две R^6 группы у соседних вершин цикла объединены с образованием 5-6-членного цикла, имеющего по меньшей мере один гетероатом в качестве вершины цикла; и

Нет выбран из группы, состоящей из

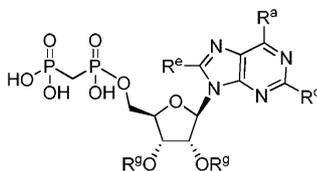


где волнистая линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения и где R^a выбран из группы, состоящей из H, NH_2 , NHR^7 , NHC(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 и OR^7 ; R^b выбран из группы, состоящей из H, галогена, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH и OR^7 ; R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, галогеналкила, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1-\text{NH}_2$, $-\text{X}^1-\text{NHR}^7$, $-\text{X}^1-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1-\text{OH}$, $-\text{X}^1-\text{OR}^7$, $-\text{X}^1-\text{SR}^7$ и $-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{R}^7$; R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

каждый X^1 представляет собой C_1-C_4 алкилен и

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкенила, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкинила, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкила, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкил C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 4-7 членного циклогетероалкила, необязательно замещенного 4-7-членный циклогетероалкил C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного арил C_2-C_4 алкенила, необязательно замещенного арил C_2-C_4 алкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарил C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного гетероарил C_1-C_4 алкенила, необязательно замещенного гетероарил C_2-C_4 алкинила, и, необязательно, две R^7 группы, присоединенные к атому азота, объединены с образованием 4-7-членного гетероциклического кольца, необязательно сконденсированного с ароматическим кольцом;

при условии, что такие соединения отличны от соединений, в которых комбинация X, A и Het дает в результате



где R^g представляет собой H или две R^g группы объединены с формированием ацетонида; и либо (i) R^c и R^e представляют собой атом водорода и R^a представляет собой $-\text{OEt}$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{SCH}_2\text{Ph}$, $-\text{NH}_2$, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино, фениламино, бензиламино, 2-фенилэтиламино, N-бензил-N-этиламино, дибензиламино, 4-аминобензиламино, 4-хлорбензиламино, 4-нитробензиламино или 4-сульфоамилбензиламиногруппу; либо (ii) R^c представляет собой атом водорода, R^a представляет собой $-\text{NH}$ и R^e представляет собой бром, хлор, аминотетил или тиоэтил; либо (iii) R^c представляет собой атом водорода, R^a представляет собой бензиламино группу и R^e представляет собой бром.

В приведенных выше формулах термин "необязательно замещенный" применяется в отношении алкильных групп, циклоалкильных групп, циклогетероалкильных групп, арильных групп и гетероарильных

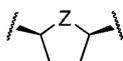
групп. В каждой из перечисленных групп некоторыми предпочтительными необязательными заместителями являются следующие:

Алкильные группы: галоген, $-OR'$, $-NR''$, $-SR'$, $-SiR''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR''R'''$, $-OC(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-CN$ и $-NO^2$. R' , R'' и R''' , каждый независимо, означают атом водорода, незамещенный C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, или когда R'' и R''' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, $-NR''R'''$ включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил.

Циклоалкильные группы и циклогетероалкильные группы: Избранные заместители, перечисленные выше для "алкильных групп", актуальны также для циклоалкильных и циклогетероалкильных групп. Кроме того, каждая из циклоалкильных и циклогетероалкильных групп может необязательно быть замещена оксогруппой ($=O$).

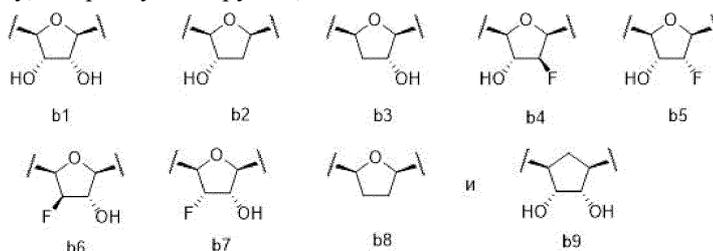
Арильные группы и гетероарильные группы: -галоген, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR''R'''$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR''R'''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR''C(O)NR''R'''$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR''R'''$, $-NR''S(O)_2R'$ и перфтор(C_{1-4} алкил, где R' , R'' и R''' независимо выбраны из атома водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила).

В одной частной группе вариантов осуществления описаны соединения, имеющие формулу (I), в которых А имеет формулу



которая необязательно замещена 1-5 заместителями R^6 .

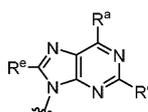
В другой частной группе вариантов осуществления, описаны соединения, имеющие формулу (I), в которых А имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



В некоторых частных вариантах осуществления любой из a1-a16 может независимо быть скомбинирован с любым из b1-b9, давая частные варианты формулы (I). Например, в настоящем изобретении описаны соединения, имеющие формулу (I), со следующими комбинациями Нет-А-:

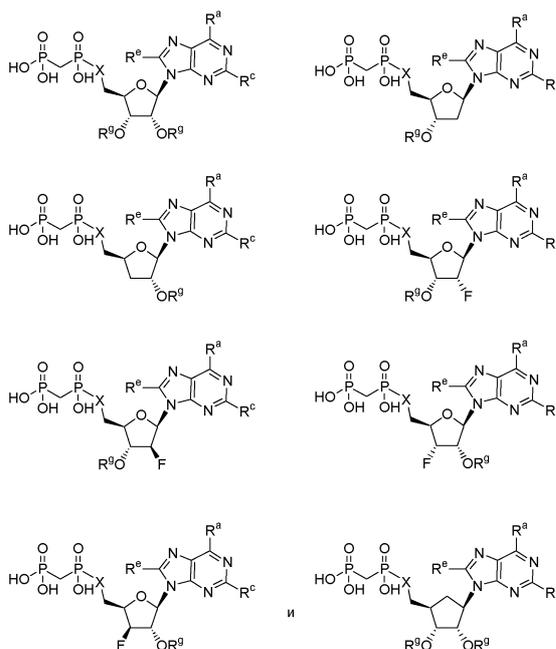
a1/b1; a1/b2; a1/b3; a1/b4; a1/b5; a1/b6; a1/b7; a1/b8; a1/b9; a2/b1; a2/b2; a2/b3; a2/b4; a2/b5; a2/b6; a2/b7; a2/b8; a2/b9; a3/b1; a3/b2; a3/b3; a3/b4; a3/b5; a3/b6; a3/b7; a3/b8; a3/b9; a4/b1; a4/b2; a4/b3; a4/b4; a4/b5; a4/b6; a4/b7; a4/b8; a4/b9; a5/b1; a5/b2; a5/b3; a5/b4; a5/b5; a5/b6; a5/b7; a5/b8; a5/b9; a6/b1; a6/b2; a6/b3; a6/b4; a6/b5; a6/b6; a6/b7; a6/b8; a6/b9; a7/b1; a7/b2; a7/b3; a7/b4; a7/b5; a7/b6; a7/b7; a7/b8; a7/b9; a8/b1; a8/b2; a8/b3; a8/b4; a8/b5; a8/b6; a8/b7; a8/b8; a8/b9; a9/b1; a9/b2; a9/b3; a9/b4; a9/b5; a9/b6; a9/b7; a9/b8; a9/b9; a10/b1; a10/b2; a10/b3; a10/b4; a10/b5; a10/b6; a10/b7; a10/b8; a10/b9; a11/b1; a11/b2; a11/b3; a11/b4; a11/b5; a11/b6; a11/b7; a11/b8; a11/b9; a12/b1; a12/b2; a12/b3; a12/b4; a12/b5; a12/b6; a12/b7; a12/b8; a12/b9; a13/b1; a13/b2; a13/b3; a13/b4; a13/b5; a13/b6; a13/b7; a13/b8; a13/b9; a14/b1; a14/b2; a14/b3; a14/b4; a14/b5; a14/b6; a14/b7; a14/b8; a14/b9; a15/b1; a15/b2; a15/b3; a15/b4; a15/b5; a15/b6; a15/b7; a15/b8; a15/b9; a16/b1; a16/b2; a16/b3; a16/b4; a16/b5; a16/b6; a16/b7; a16/b8 или a16/b9.

В других частных вариантах осуществления, описаны соединения, имеющие формулу (I), в которых Нет имеет формулу



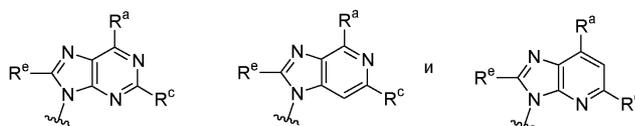
(a1).

В некоторых частных вариантах осуществления R^c отличается от H. В других частных вариантах осуществления описаны соединения, имеющие формулу (I), представленные одной из следующих под-формул:



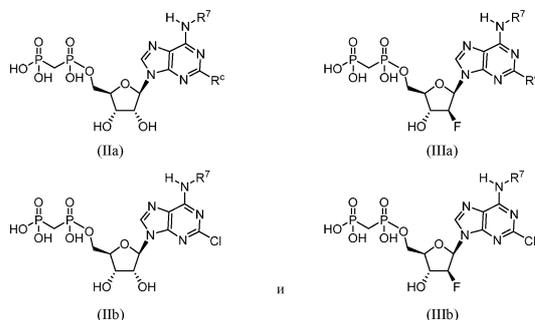
где каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из H и C(O)-C₁-C₆ алкила. Другими частными вариантами приведенных выше подформул являются такие, где X представляет собой атом кислорода. В других частных вариантах приведенных выше подформул X представляет собой атом кислорода, и R^c представляет собой атом водорода. В других частных вариантах приведенных выше подформул X представляет собой атом кислорода, R^c представляет собой атом водорода, и каждый R^e представляет собой атом водорода.

В другой группе частных вариантов осуществления описаны соединения, имеющие формулу (I), где Het выбран из



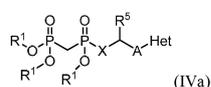
где R^a , R^c и R^e имеют значения, указанные выше для формулы (I). В некоторых частных вариантах осуществления R^5 представляет собой H, X представляет собой O и каждый R^1 представляет собой H. В некоторых частных вариантах осуществления R^5 представляет собой H, X представляет собой O, каждый R^1 представляет собой H, R^e представляет собой H и R^a выбран из группы, состоящей из NH₂, NHR⁷ и N(R⁷)₂. В других частных вариантах осуществления R^5 представляет собой H, X представляет собой O, каждый R^1 представляет собой H, R^c представляет собой H, R^c отличается от H и R^a представляет собой NHR⁷.

Другими частными вариантами формулы (I) являются соединения, имеющие подформулы, выбранные из следующих:



где R^7 и R^c имеют значения, указанные для формулы (I), и некоторые частные варианты осуществления описаны в настоящем тексте.

Также в настоящем тексте, в одной группе вариантов осуществления описаны соединения, имеющие формулу



или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно заме-

шенного арила и $-C(R^2R^2)-O-C(O)-OR^3$, или две R^1 группы необязательно объединены с образованием 5-7-членного кольца;

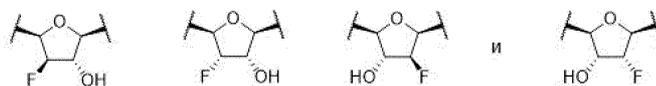
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

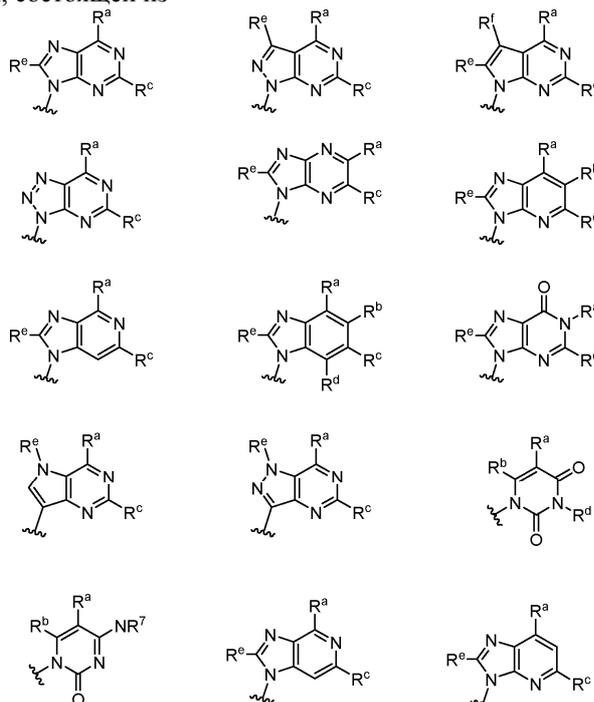
R^5 выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

X представляет собой O;

A выбран из группы, состоящей из



и Het выбран из группы, состоящей из



где волнистая линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения и где

R^a выбран из группы, состоящей из H, NH_2 , NHR^7 , $NHC(O)R^7$, NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 и OR^7 ;

R^b выбран из группы, состоящей из H, галогена, NP_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH и OR^7 ;

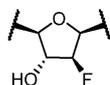
R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, галогеналкила, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-X^1-NH_2$, $-X^1-NHR^7$, $-X^1-NR^7R^7$, $-X^1-OH$, $-X^1-OR^7$, $-X^1-SR^7$ и $-X^1-SO_2R^7$;

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

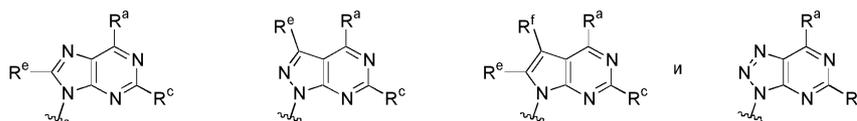
каждый X^1 представляет собой C_1-C_4 алкилен и

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкинила, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкинила, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкила, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкил C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 4-7 членного циклогетероалкила, необязательно замещенного 4-7 членного циклогетероалкил C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного арил C_2-C_4 алкинила, необязательно замещенного арил C_2-C_4 алкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарил C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного гетероарил C_1-C_4 алкинила, необязательно замещенного гетероарил C_2-C_4 алкинила, и необязательно две R^7 группы, присоединенные к атому азота, объединены с образованием 4-7-членного гетероциклического кольца, необязательно сконденсированного с ароматическим кольцом.

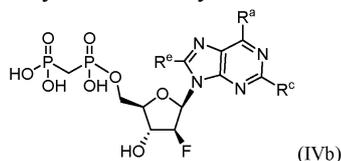
В одной частной группе вариантов осуществления соединения, имеющие формулу (IVa), представляют собой такие, где A представляет собой



В другой частной группе вариантов осуществления соединения, имеющие формулу (IVa), представляют собой такие, где Het выбран из группы, состоящей из



В другой частной группе вариантов осуществления указанные соединения имеют формулу



или представляют собой их фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

В одной частной группе вариантов осуществления соединения, имеющие формулу (IVb), представляют собой такие, где R^a выбран из группы, состоящей из NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , SR^7 и OR^7 . В одной частной группе вариантов осуществления соединения, имеющие формулу (Ib), представляют собой такие, где R^c выбран из группы, состоящей из галогена, R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-X^1-NHz$, $-X^1-NHR^7$, $-X^1-NR^7R^7$, $-X^1-OH$, $-X^1-OR^7$, $-X^1-SR^7$ и $-X^1-SO_2R^7$.

В другой частной группе вариантов осуществления соединения, имеющие формулу (IVb), представляют собой такие, где R^c представляет собой H.

Способы синтеза

В целом, описанные в настоящем изобретении соединения можно получить общепринятыми способами, как описано ниже в разделе Примеры.

Модификации, направленные на усиление свойств ингибитора

Часто является полезным, а иногда необходимым улучшить одно или больше физических свойств средства лечения, описанного в настоящем изобретении, и/или способ его применения. Улучшения физических свойств включают, например, способы повышения растворимости в воде, биодоступности, времени полужизни в крови и/или терапевтической полужизни; и/или модулирование биологической активности.

Модификации, известные в данной области техники, включают пегилирование, связывание с Fc и связывание с альбумином. Хотя обычно такие приемы применяются к высокомолекулярным соединениям (например, полипептидам), такие модификации недавно были использованы в отношении определенных веществ с низким молекулярным весом. Например, в работе Chiang, M. et al. (J. Am. Chem. Soc, 2014, 136(9):3370-73) описан низкомолекулярный агонист аденозинового 2a рецептора, конъюгированный с Fc-доменом иммуноглобулина. Полученный конъюгат низкомолекулярного вещества с Fc сохранил потенциал взаимодействия с Fc-рецептором и аденозиновым 2a рецептором и продемонстрировал свойства, превосходящие свойства неконъюгированного низкомолекулярного соединения. Ковалентное присоединение молекул ПЭГ к терапевтическим низкомолекулярным соединениям также было описано в литературе (Li, W. et al., Progress in Polymer Science, 2013 38:421-44).

Терапевтическое и профилактическое применение

Настоящее изобретение охватывает применение ингибиторов CD73, описанных в настоящем изобретении, в лечении или предотвращении широкого ряда заболеваний, нарушений и/или патологических состояний, и/или их симптомов. Хотя частные варианты применений подробно описаны в тексте ниже, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается только ими. Кроме того, несмотря на то, что общие категории заболеваний, нарушений и патологических состояний перечислены далее в тексте, некоторые заболевания, нарушения и патологические состояния могут быть представителем более чем одной категории, а другие могут не являться членом ни одной из описанных категорий.

Онкологические заболевания

Согласно настоящему изобретению, ингибитор CD73 можно применять для лечения или предотвращения пролиферативного патологического состояния или заболевания, включая злокачественные новообразования, например злокачественные новообразования матки, шейки матки, груди, предстательной железы, яичка, желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, ротоглотки, желудка, тонкого или толстого кишечника, толстой кишки или прямой кишки), почки, почечных клеток, кости, костного мозга, кожи, головы или шеи, печени, желчного пузыря, сердца, легких, поджелудочной железы, слюнных желез, надпочечников, щитовидной железы, головного мозга (например, глиомы), ганглиев, центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), и кроветворной системы и иммунной системы (например, селезенки или вилочковой железы). В настоящем изобретении также описаны способы лечения или предотвращения других онкологических заболеваний, нарушений или патологических состояний, включая, например, иммуногенные опухоли, неиммуногенные опухоли, латентные опухоли, вызванные вирусами опухоли (например, рак клеток эпителия, рак клеток эндотелия, плоскоклеточная карцинома и папилломавирус), аденокарциномы, лимфомы, карциномы, меланомы, лейкемии, миеломы, саркомы, тератокарциномы, химически-инициированный рак, метастазы и ангиогенез. Настоящее изобретение охватывает снижение толерантности к антигену опухолевых клеток или раковых

клеток, например, путем модулирования активности регуляторных Т-клеток и/или CD8+ Т-клеток (см., например, Ramirez-Montagut, et al. (2003) *Oncogene* 22:3180-87; и Sawaya, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 349:1501-09). В частных вариантах осуществления опухоль или рак представляет собой рак толстой кишки, рак яичника, рак груди, меланому, рак легких, глиобластому или лейкоз. Термин(ы) "онкологические заболевания, нарушения и патологические состояния" в широком смысле относится к патологическим состояниям, которые ассоциированы, напрямую или косвенно со злокачественными новообразованиями и включает, например, ангиогенез и предраковые патологические состояния, такие как дисплазия.

В некоторых вариантах осуществления рак может быть метастатическим или иметь риск перехода в метастатический, или может возникать в распределенных тканях, включая рак крови или костного мозга (например, лейкоз). В некоторых других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для преодоления Т-клеточной толерантности.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны способы лечения пролиферативного состояния, рака, опухоли или предракового состояния посредством ингибитора CD73 и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического агента, примеры которых приведены в настоящем тексте.

Иммунопатологические расстройства и расстройства с воспалительным компонентом. При использовании в настоящем тексте такие термины, как "иммунное заболевание", "иммунное патологическое состояние", "иммунное расстройство", "воспалительное заболевание", "воспалительное состояние", "воспалительное нарушение" и т.п. в широком смысле охватывают любое иммунопатологическое состояние (например, аутоиммунное заболевание) или нарушение с воспалительным компонентом, которое можно лечить ингибиторами CD73, описанными в настоящем изобретении, достигая при этом положительного терапевтического эффекта. Такие патологические состояния часто неразрывно связаны с другими заболеваниями, нарушениями и патологическими состояниями. В качестве примера, "иммунное патологическое состояние" может означать пролиферативные патологические состояния, такие как рак, опухоль и ангиогенез; включая инфекции (острые и хронические), опухоли и раковые заболевания, резистентные к действию иммунной системы.

Ингибиторы CD73 по настоящему изобретению можно применять для усиления или увеличения иммунного ответа; для усиления иммунизации, включая повышение эффективности вакцин; и для усиления воспаления. Иммунодефицит, связанный с иммунодефицитными заболеваниями, подавляющим иммунитет медицинским лечением, острой и/или хронической инфекцией, а также старением, можно лечить с применением описанных в настоящем тексте соединений. Ингибиторы CD73 можно также применять для стимулирования иммунной системы пациентов, страдающих от ятрогенного подавления иммунитета, включая пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, химиотерапию или лучевую терапию.

В частных вариантах осуществления настоящего изобретения ингибиторы CD73 применяют для усиления или увеличения иммунного ответа на антиген с помощью вспомогательной активности. В частном варианте осуществления по меньшей мере один антиген или вакцину вводят субъекту в комбинации с по меньшей мере одним ингибитором CD73 по настоящему изобретению для пролонгирования иммунного ответа на антиген или вакцину. Также описаны терапевтические композиции, которые включают по меньшей мере один антигенный агент или компонент вакцины, включая (но не ограничиваясь только ими) вирусы, бактерии и грибы, или их фрагменты, белки, пептиды, опухоль-специфичные антигены, и вакцины на основе нуклеиновых кислот, в комбинации с по меньшей мере одним ингибитором CD73 по настоящему изобретению.

Микробные заболевания

Вследствие ингибирования иммуносупрессивной и противовоспалительной активности CD73, настоящее изобретение охватывает применение ингибиторов CD73, описанных в настоящем изобретении, в лечении и/или предотвращении любых вирусных, бактериальных, грибковых, паразитических или других инфекционных заболеваний, нарушений или патологических состояний, при которых лечение ингибитором CD73 может оказывать благоприятный эффект. Примеры таких заболеваний и нарушений включают ВИЧ и СПИД, стафилококковые и стрептококковые инфекции (например, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus sanguinis*, соответственно), лейшманию, токсоплазму, трихомонады, лямблии, кандиду белую, сибирскую язву и синегнойную палочку. Соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения сепсиса, снижения или подавления роста бактерий, и уменьшения концентрации или подавления воспалительных цитокинов.

Заболевания ЦНС и неврологические нарушения

Ингибирование CD73 может также служить важной стратегией лечения для пациентов с неврологическими, нейропсихиатрическими, нейродегенеративными или другими заболеваниями, нарушениями и патологическими состояниями, имеющими связь с центральной нервной системой, включая нарушения, связанные с ухудшением когнитивной функции и моторной функции. Примеры включают болезнь Паркинсона, экстрапирамидный синдром (EPS), дистонию, акатизию, позднюю дистонию, синдром беспокойных ног (RLS), эпилепсию, периодические движения конечностей во сне (PLMS), расстройства с дефицитом внимания, депрессию, тревожность, деменцию, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона,

рассеянный склероз, церебральную ишемию, кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровотечение и травматическое повреждение мозга.

Другие расстройства

Варианты осуществления настоящего изобретения включают введение пациенту ингибиторов CD73, описанных в настоящем изобретении, для лечения или предотвращения любого другого заболевания, пользу при котором может принести по меньшей мере некоторое ингибирование CD73. Такие заболевания, нарушения и патологические состояния включают, например, сердечно-сосудистые (например, ишемия сердца), желудочно-кишечные (например, болезнь Крона), метаболические (например, диабет), печеночные (например, фиброз печени, NASH и NAFLD), легочные (например, ХОБЛ и астма), офтальмологические (например, диабетическая ретинопатия) и почечные (например, почечная недостаточность) заболевания.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CD73 по настоящему изобретению можно применять для ингибирования статин-инициируемой выработки аденозина, или для уменьшения или снижения увеличения уровня глюкозы в крови, вызываемой статином, у пациента, принимающего статин (например, ловастатин и правастатин).

Фармацевтические композиции

Ингибиторы CD73 по настоящему изобретению могут находиться в форме композиций, подходящих для введения субъекту. В целом, такие композиции представляют собой "фармацевтические композиции", содержащие ингибитор(ы) CD73 и один или больше фармацевтически приемлемых разбавителей, носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CD73 присутствуют в терапевтически эффективном количестве. Фармацевтические композиции можно применять в способах по настоящему изобретению; так, например, фармацевтические композиции можно вводить *ex vivo* или *in vivo* субъекту для практического осуществления терапевтических и профилактических способов и применений, описанных в настоящем изобретении.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в состав препаратов, совместимых с предполагаемым способом или путем введения; примеры путей введения приведены в настоящем тексте. Кроме того, фармацевтические композиции можно применять в комбинации с другими фармацевтически активными агентами или соединениями, как описано в настоящем изобретении, в целях лечения или предотвращения заболеваний, нарушений и патологических состояний, охватываемых настоящим изобретением.

Фармацевтические композиции, содержащие действующее вещество (например, ингибитор CD73), могут иметь форму, подходящую для перорального применения, например форму таблеток, капсул, пастилок, ромбовидных таблеток, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, растворов, микрогранул или эликсиров. Фармацевтические композиции для перорального применения можно приготовить согласно любым методам, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или больше средств, таких как, например, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, для создания фармацевтически удачных и приятных на вкус препаратов. Таблетки, капсулы и т.п. содержат действующее вещество в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для производства таблеток. Такими вспомогательными веществами могут быть, например, разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие средства и разрыхлители, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например крахмал, желатин или камедь акации, и лубриканты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Таблетки, капсулы и т.п., подходящие для перорального введения, могут не иметь покрытия или могут иметь нанесенное известными методами покрытие, которое замедляет распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая продолжительное действие. Например, можно применять замедляющее вещество, такое как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Их также можно покрывать оболочкой известными в данной области способами с получением осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения. Дополнительные средства включают биоразлагаемые или биосовместимые частицы или полимерные субстанции, такие как полиэферы, полиаминокислоты, гидрогель, поливинилпирролидон, полиангидриды, полигликолевая кислота, этиленвинилацетат, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, протамин сульфат или лактид/гликолидные сополимеры, полилактид/гликолидные сополимеры или этиленвинилацетатные сополимеры, для контроля поступления вводимой композиции. Пероральное средство может быть заключено в микрокапсулы, полученные по методикам коацервации или полимеризации на границе раздела фаз, с применением гидроксиметилцеллюлозы или желатиновых микрокапсул, или поли(метилметакролатных) микрокапсул, соответственно, или может вводиться в виде коллоидной системы доставки лекарства. Коллоидные дисперсионные системы включают макромолекулярные комплексы, нанокapsулы, микросферы, микробусины и липидные системы, включая эмульсии типа масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Способы приготовления перечисленных выше препаратов будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области.

Препараты для перорального применения могут также иметь вид твердых желатиновых капсул, в которых действующее вещество смешано с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция, каолином или микрокристаллической целлюлозой, или вид мягких желатиновых капсул, в которых действующее вещество смешано с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат действующие вещества в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для их производства. Такими вспомогательными веществами могут быть суспендирующие средства, например натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и смола акации; диспергирующие или смачивающие средства, например природные фосфатиды (например, лецитин), или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтилен стеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами (например, гептадекаэтиленоксицетанол), или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола (например, полиоксиэтилен сорбитол моноолеат), или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситолангидридами (например, полиэтилен сорбитан моноолеат). Водные суспензии могут также содержать один или больше консервантов.

Масляные суспензии можно приготовить суспендированием действующего вещества в растительном масле, например в арахисовом масле, оливковом масле, сезамовом масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Можно добавлять подсластители, такие как описанные выше, и ароматизаторы для получения приятного препарата для перорального приема.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водных суспензий путем добавления воды, содержат действующее вещество в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или больше консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих средств приведены в настоящем тексте.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также иметь форму эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин, или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть природные смолы, например аравийская камедь или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, например соевый лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситол ангидридов, например сорбитан моноолеат, и продукты конденсации частичных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтилен сорбитан моноолеат.

Фармацевтические композиции обычно содержат терапевтически эффективное количество ингибитора CD73 по настоящему изобретению и один или больше фармацевтически и физиологически приемлемых агентов для формирования препарата. Подходящие фармацевтически приемлемые или физиологически приемлемые разбавители, носители или вспомогательные вещества включают (но не ограничиваются только ими) антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота и бисульфат натрия), консерванты (например, бензиловый спирт, метилпарабены, этил или н-пропил, п-гидроксибензоат), эмульгаторы, суспендирующие средства, диспергирующие средства, растворители, наполнители, средства для увеличения объема, поверхностно-активные вещества, буферные добавки, носители, разбавители и/или адъюванты. Например, подходящим носителем может быть физиологический солевой раствор или забуференный цитратом солевой раствор, в который могут быть добавлены другие вещества, обычные для фармацевтических композиций, предназначенных для парентерального введения. Нейтральный забуференный солевой раствор или солевой раствор, смешанный с сывороточным альбумином, также являются примерами носителя. Квалифицированному специалисту в данной области будут очевидны разнообразные буферные растворы, которые можно применять в фармацевтических композициях и дозированных формах, охватываемых настоящим изобретением. Типичные буферные растворы включают (но не ограничиваются только ими) фармацевтически приемлемые слабые кислоты, слабые основания или их смеси. В качестве примера, буферными компонентами могут быть водорастворимые соединения, такие как фосфорная кислота, винные кислоты, молочная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и их соли. Приемлемые буферные агенты включают, например, Tris-буфер, N-(2-гидроксиэтил) пиперазин-N'-(2-этансульфоокислоту) (HEPES), 2-(N-морфолино)этансульфоокислоту (MES), 2-(N-морфолино)этансульфоокислоты натриевую соль (MES), 3-(N-морфолино) пропансульфоокислоту (MOPS) и N-трис[гидроксиметил]метил-3-аминопропансульфоокислоту (TAPS).

После изготовления препарата с фармацевтической композицией, его можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества или дегидратированного или лиофилизованного порошка. Такие препараты можно хранить в виде готовой для применения формы, лиофилизованной формы, требующей разбавления перед применением, жидкой формы, требующей разбавления перед применением, или других приемлемых форм. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержится в контейнере для однократного применения (например, однора-

зоявая виала, ампула, шприц или автоинжектор (похожий, например, на EpiPen®)), а в других вариантах осуществления описан контейнер для многократного применения (например, виала для многократного применения).

Препараты могут также содержать носители для защиты композиции от быстрого разложения или выведения из организма, такие как препараты с замедленным высвобождением, включая липосомы, гидрогели, пролекарства и микроинкапсулированные системы доставки. Например, можно применять замедляющие вещества, такие как глицерилмоностеарат или глицерилстеарат, в отдельности или в комбинации с воском. Любое устройство введения лекарства можно применять для введения ингибитора CD73, включая импланты (например, имплантируемые насосы) и катетерную систему, насосы и устройства для медленного введения, которые все хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области.

Инъекции замедленного всасывания, которые обычно вводят подкожно или внутримышечно, также можно применять для высвобождения описанных в настоящем изобретении ингибиторов CD73 в течение определенного периода времени. Инъекции замедленного всасывания обычно на твердой или на масляной основе, и обычно содержат по меньшей мере один из компонентов для приготовления препаратов, описанных в настоящем тексте. Квалифицированному специалисту в данной области знакомы возможные виды препаратов и применение инъекций замедленного всасывания.

Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий. Таковую суспензию можно готовить согласно методам из существующего уровня техники, применяя перечисленные в настоящем тексте подходящие диспергирующие или смачивающие средства, а также суспендирующие средства. Стерильный инъеклируемый препарат может также представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Подходящие разбавители, растворители и диспергирующие среды, которые могут применяться, включают воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, Stomphog EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или натрий-фосфатный буферный раствор (PBS), этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), и их подходящие смеси. Кроме того, стерильные жирные масла широко применяются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любую марку жирного масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в препаратах для инъекций нашли применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Пролонгированного всасывания определенных инъеклируемых препаратов можно добиться посредством включения в их состав агента, замедляющего всасывание (например, моностеарат алюминия или желатин).

Настоящее изобретение охватывает также введение ингибиторов CD73 в форме суппозитория для ректального введения. Суппозитории можно готовить смешиванием лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в заднем проходе, высвобождая лекарственное средство. Такие вещества включают (но не ограничиваются только ими) масло какао и полиэтиленгликоли.

Ингибиторы CD73 по настоящему изобретению могут иметь форму любой другой подходящей фармацевтической композиции (например, спреи для назального или ингаляционного применения), известной к настоящему моменту или разработанной в будущем.

Пути введения

Настоящее изобретение охватывает введение ингибиторов CD73 и их композиций любым подходящим образом. Подходящие пути введения включают пероральный, парентеральный (например, внутримышечный, внутривенный, подкожный (например, инъекция или имплант), интраперитонеальный, интрацистеральный, внутрисуставный, интраперитонеальный, интрацеребральный (интраперенхиматозный) и интрацеребровентрикулярный), назальный, вагинальный, сублингвальный, внутриглазной, ректальный, местный (например, чрезкожный), буккальный и ингаляционный. Инъекции замедленного всасывания, которые обычно вводят подкожно или внутримышечно, тоже можно применять для высвобождения описанных в настоящем изобретении ингибиторов CD73 в течение определенного периода времени.

Частные варианты осуществления настоящего изобретения включают пероральное введение.

Комбинированная терапия

Настоящее изобретение охватывает применение ингибиторов CD73 в комбинации с одним или больше активными терапевтическими агентами (например, химиотерапевтическими агентами) или с другими профилактическими или терапевтическими средствами (например, излучение). При такой комбинированной терапии, разные действующие вещества часто имеют разные механизмы действия. Такая комбинированная терапия может быть особенно предпочтительна, благодаря тому, что она позволяет уменьшить дозировку одного или больше из средств, тем самым снижая или устраняя побочные эффекты, связанные с этими одним или более средствами. Кроме того, такая комбинированная терапия может оказывать синергетический терапевтический или профилактический эффект на заболевание, нарушение или патологическое состояние.

При использовании в настоящем тексте термин "комбинированный" включает виды терапии, которые могут применяться по отдельности, например, могут входить в состав разных готовых лекарственных форм и приниматься по отдельности (например, они могут входить в состав набора), и терапевтические средства, которые могут применяться одновременно в составе одного препарата (т.е., имеет место введение средств в состав одного препарата).

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CD73 вводят или применяют последовательно, например, когда одно средство вводят до введения одного или более других средств. В других вариантах осуществления ингибиторы CD73 вводят одновременно, например, когда два или более средств вводят в одно и то же или примерно в одно и то же время; эти два или более средств могут входить в состав двух или более препаратов, или могут быть скомбинированы в одном препарате. Независимо от того, вводятся два или более средств последовательно или одновременно, в контексте настоящего изобретения считается, что они вводятся в комбинации.

Ингибиторы CD73 по настоящему изобретению можно применять в комбинации с по меньшей мере одним другим (действующим) веществом любым способом, подходящим в выбранных условиях. В одном варианте осуществления лечение по меньшей мере одним действующим веществом и по меньшей мере одним ингибитором CD73 по настоящему изобретению осуществляют в течение некоторого периода времени. В другом варианте осуществления введение по меньшей мере одного действующего вещества уменьшают или прекращают (например, при стабильном состоянии пациента), в то время как введение ингибитора CD73 по настоящему изобретению продолжают с постоянным режимом введения. В другом варианте осуществления введение по меньшей мере одного действующего вещества уменьшают или прекращают (например, при стабильном состоянии пациента), в то время как введение ингибитора CD73 по настоящему изобретению продолжают с постоянной дозировкой, менее частое введение или более короткий период лечения). В другом варианте осуществления введение по меньшей мере одного действующего вещества уменьшают или прекращают (например, при стабильном состоянии пациента), в то время как введение ингибитора

CD73 по настоящему изобретению увеличивают (например, повышенная дозировка, более частое введение или более длительный период лечения). В другом варианте осуществления введение по меньшей мере одного действующего вещества сохраняют, а введение ингибитора CD73 по настоящему изобретению уменьшают или прекращают (например, пониженная дозировка, менее частое введение или более короткий период лечения). В другом варианте осуществления введение по меньшей мере одного действующего вещества и введение ингибитора CD73 по настоящему изобретению уменьшают или прекращают (например, пониженная дозировка, менее частое введение или более короткий период лечения).

Онкологические заболевания. В настоящем изобретении описаны способы лечения и/или предотвращения пролиферативного патологического состояния, рака, опухоли или предракового заболевания, нарушения или патологического состояния посредством ингибитора CD73 и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны способы подавления роста опухоли, включающие введение описанного в настоящем изобретении ингибитора CD73 в комбинации с ингибитором сигнальной трансдукции (STI) с достижением аддитивного или синергетического подавления роста опухоли. При использовании в настоящем тексте термин "ингибитор сигнальной трансдукции" означает средство, которое селективно подавляет одну или больше стадий передачи сигнала. Ингибиторы сигнальной трансдукции (STI) по настоящему изобретению включают: (i) ингибиторы bcr/abl киназы (например, Гливек); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), включая ингибиторы киназы и антитела; (iii) ингибиторы her-2/neu рецептора (например, Герцептин); (iv) ингибиторы киназ Akt семейства или Akt пути (например, рапамицин); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла (например, флавопиридол); и (vi) ингибиторы фосфатидил инозитол киназы. Средства, участвующие в иммуномодулировании, также можно применять в комбинации с ингибиторами CD73, описанными в настоящем изобретении, для подавления роста опухоли у пациентов, страдающих раковым заболеванием.

Примеры химиотерапевтических средств включают (но не ограничиваются только ими) алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, тиэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилломеламин; азотные иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембицин, фенэстерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклаиномицины, актиномицины, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, саминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-β-норлейнин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофенольная кислота, ногаламицин, оливомицины, пелломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; анти-метаболиты,

такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, триампирин, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, 5-FU; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; средства, угнетающие функцию надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; добавки для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ага-С); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например паклитаксел и доцетаксел; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; комплекс платины и палладия, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; эпопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон, винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоклутетин; кселода; ибандронат; СРТ11; ингибиторы топоизомеразы; диформетилорнитин (DMFO); ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или основания любых из перечисленных выше веществ.

Химиотерапевтические средства также включают противогормональные средства, которые регулируют или подавляют действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, ралоксифен, ароматаза-ингибирующие 4(5)-имидазолы, 4-гидроксиатамоксифен, триоксифен, кеоксифен, онапристон и торемифен; и антиандрогенные вещества, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, левпролид и гoserelin; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или основания любых из перечисленных выше веществ. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение гормона или родственного гормонального средства.

Дополнительные способы лечения, которые можно применять в комбинации с ингибитором CD73, включают лучевую терапию, моноклональные антитела к опухолевому антигену, комплекс моноклонального антитела и токсина, Т-клеточный вспомогательный агент, трансплантацию костного мозга или антиген-представляющие клетки (например, терапия дендритными клетками).

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Настоящее изобретение охватывает применение ингибиторов работы CD73, описанных в настоящем изобретении, в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Огромное число генетических и эпигенетических изменений, характеристичных для всех видов рака, обеспечивает разнообразный набор антигенов, которые иммунная система может использовать для различения опухолевых клеток и их нормальных аналогов. В случае Т клеток, максимальная сила (например, уровень выработки цитокинов или разрастания) и качество (например, тип генерируемого иммунного ответа, такой как модель выработки цитокинов) ответа, инициируемого через распознавание антигена Т-клеточным рецептором, регулируется балансом между ко-стимулирующими и ингибирующими сигналами (контрольные точки иммунного ответа). В нормальных физиологических условиях контрольные точки иммунного ответа являются критически важными для предотвращения аутоиммунитета (т.е. поддержания аутоотолерантности), а также для защиты тканей от повреждения, когда иммунная система отвечает на патогенную инфекцию. Регуляция экспрессии белков иммунных контрольных точек может нарушаться опухолями, как важный механизм иммунорезистентности.

Примеры контрольных точек иммунного ответа (лиганды и рецепторы), количество некоторых из которых селективно повышается в различных типах опухолевых клеток, которые являются кандидатами для блокировки, включают PD1 (белок запрограммированной смерти клетки 1); PDL1 (лиганд PD1); BTLA (аттенюатор В и Т лимфоцитов); CTLA4 (антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т лимфоцитами); TIM3 (белок 3 мембраны Т клеток); LAG3 (ген 3 активации лимфоцитов 3); A2aR (аденозиновый A2a рецептор A2aR); и рецепторы подавления цитотоксичности, которые можно разделить на два класса по их структурным особенностям: i) иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (KIR), и ii) лектиновые рецепторы С-типа (представители семейства трансмембранных рецепторов II типа). Другие менее хорошо описанные контрольные точки иммунного ответа были описаны в литературе, включая и рецепторы (например, рецептор 2B4 (известный также как CD244)), и лиганды (например, некоторые ингибирующие лиганды семейства B7, такие как B7-H3 (известный также как CD276) и B7-H4 (известный также как B7-S1, B7x и VCTN1)). [см. Pardoll, (April 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64].

Настоящее изобретение охватывает применение ингибиторов функции CD73, описанных в настоящем изобретении, в комбинации с ингибиторами указанных выше рецепторов и лигандов контрольных точек иммунного ответа, а также еще не описанных рецепторов и лигандов контрольных точек иммунного ответа. Некоторые модуляторы контрольных точек иммунного ответа доступны в настоящее время, а другие находятся на поздних стадиях разработки. Для иллюстрации, после одобрения для лечения меланомы в 2011 году, полностью гуманизированное моноклональное антитело CTLA4 ипелимумаб (YER-

VOY; Bristol-Myers Squibb) стало первым ингибитором контрольных точек иммунного ответа, получившим одобрение регулирующих органов в США. Химерные белки, содержащие CTLA4 и антитело (CTLA4-Ig; абатцепт (ORENCIA; Bristol-Myers Squibb)) применялись для лечения ревматоидного артрита, и было показано, что другие химерные белки эффективны в случае пациентов с пересадкой почек, сенситизированных к вирусу Эпштейна-Барра. PD1 антитела находятся в разработке (например, ниволумаб (Bristol-Myers Squibb) и ламбролизумаб (Merck)), и анти-PDL1 антитела также находятся в разработке (например, MPDL3280A (Roche)). Ниволумаб показал многообещающие результаты на пациентах с меланомой, раком легких и почек.

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из перечисленных выше веществ.

Метаболические и сердечно-сосудистые заболевания

В настоящем изобретении описаны способы лечения и/или предотвращения некоторых сердечно-сосудистых и/или метаболических заболеваний, нарушений и патологических состояний, а также связанных с ними расстройств, с применением ингибитора CD73 и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства.

Примеры терапевтических средств, которые можно применять в комбинированной терапии для лечения гиперхолестеринемии (а также атеросклероза) включают статины (например, крестор, лескол, липитор, мевакор, правакол и зокор), которые подавляют ферментативный синтез холестерина; секвестранты желчных кислот (например, колестид, лохолест, превалит, квестран и велхол), которые удаляют холестерин и предотвращают его всасывание; эзетимиб (Zetia), который блокирует всасывание холестерина; фибровую кислоту (например, трикор), которая снижает уровень триглицеридов и может умеренно повышать уровень ЛПВП; ниацин (например, ниакор), который умеренно снижает уровень ЛПНП холестерина и триглицеридов; и/или комбинацию перечисленных выше (например виторин (эзетимиб плюс симвастатин)). Другие средства воздействия на холестерин, которые могут быть кандидатами на применение в комбинации с ингибиторами CD73, описанными в настоящем изобретении, включают различные добавки и травы (например, чеснок, поликосанол и мирра).

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из перечисленных выше веществ.

Иммунопатологические заболевания и заболевания с воспалительным компонентом. В настоящем изобретении описаны способы лечения и/или предотвращения иммунопатологических заболеваний, нарушений и патологических состояний; и заболеваний, нарушений и патологических состояний с воспалительным компонентом; с применением ингибитора CD73 и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства.

Примеры терапевтических средств, которые можно применять в комбинированной терапии, специфичны для определенных заболеваний, нарушений и патологических состояний и известны квалифицированным специалистам в данной области.

Микробные заболевания

В настоящем изобретении описаны способы лечения и/или предотвращения вирусных, бактериальных, грибковых и паразитических заболеваний, нарушений и патологических состояний, а также связанных с ними расстройств, с применением ингибитора CD73 и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства (например, одного или больше других противовирусных средств и/или одного или больше средств, не связанных с противовирусной терапией).

Такая комбинированная терапия включает противовирусные средства, воздействующие на различные стадии жизненного цикла вирусов и имеющие различные механизмы действия, включая (но не ограничиваясь только ими) следующие: ингибиторы сбрасывания вирусами оболочки (например, амантадин и римантадин); ингибиторы обратной транскриптазы (например, ацикловир, зидовудин и ламивудин); средства, воздействующие на интегразу; средства, блокирующие присоединение факторов транскрипции к вирусной ДНК; средства (например, антисмысловые молекулы), воздействующие на трансляцию (например, фомивирсен); средства, которые модулируют трансляцию/функцию рибозима; ингибитор протеаз; модуляторы самосборки вируса (например, рифампицин); антиретровирусные средства, такие как, например, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, азидотимидин (AZT), ddI, ddC, 3TC, d4T); нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфаверенц, невирапин); нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы; и средства, предотвращающие высвобождение вирусных частиц (например, занамивир и оселтамивир). Для лечения и/или предотвращения некоторых вирусных инфекций (например, ВИЧ) часто применяют группу ("коктейль") противовирусных средств.

Другие противовирусные средства, подходящие для применения в комбинации с ингибитором CD73, включают (но не ограничиваются только ими) следующие: абакавир, адефовир, амантадин, ампренавир, амплиген, арбидол, атазанавир, атрипла, босепревиртет, цидофовир, комбивир, дарунавир, делавирдин, диданозин, докосанол, этоксудин, эмтрицитабин, энфувиртид, энтекавир, фамцикловир, фосампренавир, фоскарнет, фосфонет, ганцикловир, ибацитабин, имуновир, идоксуридин, имиквимод, индинавир, инозин, различные интерфероны (например, пэг-интерферон альфа-2а), лопинавир, ловирад, маравирик, мороксидин, метисазон, нелфинавир, нексавир, пенцикловир, перамивир, плеконарил, подо-

филлотоксин, ралтегравир, рибавирин, ритонавир, пираимидин, саквинавир, ставудин, теллапревир, тенофовир, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, трувада, валацикловир, валганцикловир, викариовирок, видарабин, вирамидин и залцитабин.

Настоящее изобретение охватывает применение ингибиторов функции CD73, описанных в настоящем изобретении, в комбинации с противопаразитарными средствами. Такие средства включают (но не ограничиваются только ими) тиабендазол, пирантел пальмоат, мебендазол, празиквантел, никлозамид, битионол, оксамнихин, метрифонат, ивермектин, алюендазол, эфлорнитин, меларсопрол, пентамидин, бензнидазол, нифуртимокс и нитроимидазол. Квалифицированному специалисту известны другие средства, которые могут найти применение для лечения паразитарных заболеваний.

Варианты осуществления настоящего изобретения охватывают применение ингибиторов CD73, описанных в настоящем изобретении, в комбинации со средствами, которые могут применяться для лечения или предотвращения бактериальных заболеваний. Антибактериальные средства можно классифицировать различными способами, включая классификацию по механизму действия, по химической структуре и по спектру активности. Примеры антибактериальных средств включают средства, поражающие стенки бактериальной клетки (например, цефалоспорины и пенициллины) или клеточную мембрану (например, полимиксины), или нарушают работу жизненно-важных ферментов бактерий (например, сульфаниламиды, рифамицины и хинолины).

Большинство антибактериальных средств, воздействующих на синтез белка (например, тетрациклины и макролиды) являются бактериостатическими, в то время как такие средства как аминогликозид являются бактерицидными. Другой способ классификации антибактериальных средств основан на их специфичности к мишени: средства "узкого спектра действия" действуют на специфические типы бактерий (например, грамположительные бактерии, такие как стрептококки), в то время как средства "широкого спектра действия" обладают активностью в отношении более широкого ряда бактерий. Квалифицированному специалисту известны типы антибактериальных средств, подходящие для применения против конкретных бактериальных инфекций.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают применение ингибиторов CD73, описанных в настоящем изобретении, в комбинации с веществами, которые могут применяться для лечения или предотвращения грибковых заболеваний. Противогрибковые средства включают полиены (например, амфотерицин, нистатин и пимарицин); азолы (например, флуконазол, итраконазол и кетоконазол); алиламины (например, нафтифин и тербинафин) и морфолины (например, аморолфин); и антиметаболиты (например, 5-фторцитозин).

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные перечисленных выше средств (и представителей перечисленных классов веществ).

Дозировка

Ингибиторы CD73 по настоящему изобретению можно вводить пациенту в количестве, которое зависит, например, от цели введения (например, желаемой степени разделения); возраста; веса тела; пола и состояния здоровья и физической формы пациента, которому вводится определенный препарат; пути введения; и природы заболевания, нарушения, патологического состояния или их симптома. Режим введения может также учитывать наличие, природу и степень выраженности каких-либо побочных эффектов, связанных с вводимым средством (средствами). Эффективные дозировки и режим введения можно легко определить, например, по результатам испытаний безопасности и зависимости эффекта от дозировки; испытаний *in vivo* (например, на животных моделях), и другими способами, известными в данной области.

В целом, параметры дозирования требуют, чтобы дозировка была ниже количества, которое может обладать необратимой токсичностью для пациента (максимальная переносимая доза (МПД)), и не ниже количества, необходимого для достижения измеримого эффекта для пациента. Такие количества определяются, например, фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, связанными с ADME, принимая во внимание путь введения и другие факторы.

Эффективная дозировка (ЭД) - это доза или количество средства, которое обеспечивает терапевтический ответ или желаемый эффект в определенном участке тела пациента, принимающего данное средство. "Средняя действующая доза" или ED50 для лекарственного средства - это доза или количество средства, которое обеспечивает терапевтический ответ или желаемый эффект у 50% популяции, в которой осуществляется введение. Хотя ED50 широко применяется как мера разумного ожидания эффекта у пациента, это необязательно доза, которую лечащий врач может посчитать подходящей, принимая во внимание все задействованные факторы. Так, в некоторых ситуациях, эффективное количество больше, чем вычисленное значение ED50, в других ситуациях эффективное количество меньше, чем вычисленное значение ED50, и в других ситуациях эффективное количество такое же, как вычисленное значение ED50.

Кроме того, эффективная дозировка ингибиторов CD73 по настоящему изобретению может представлять собой количество, которое, при введении в виде одной или нескольких доз пациенту, обеспечивает желаемый результат, относительно здорового субъекта. Например, для субъекта с определенным нарушением, эффективная дозировка может представлять собой дозировку, которая улучшает

диагностический параметр, меру, маркер и т.п. данного заболевания по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90%, или более чем на 90%, где 100%-это значение диагностического параметра, меры, маркера и т.п., характерное для здорового пациента.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CD73 по настоящему изобретению можно вводить (например, перорально) в дозировке от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг, или от примерно 1 до примерно 25 мг/кг вес тела пациента в сутки, один или больше раз в сутки, для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Для введения перорального средства, композиции могут выпускаться в виде таблеток, капсул и т.п., содержащих от 1,0 до 1000 миллиграммов действующего вещества, в частности 1,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 миллиграммов действующего вещества.

В некоторых вариантах осуществления доза желаемого ингибитора CD73 содержится в "единичной лекарственной форме". Выражение "единичная лекарственная форма" относится к физически дискретным формам, каждая из которых содержит заранее определенное количество ингибитора CD73, отдельно или в комбинации с одним или больше дополнительными средствами, достаточное для обеспечения желаемого эффекта. Следует понимать, что параметры единичной лекарственной формы зависят от конкретного средства и эффекта, которого необходимо достичь.

Наборы

Настоящее изобретение также охватывает наборы, содержащие ингибитор CD73 и его фармацевтические композиции. Наборы обычно имеют форму физической структуры, в которой находятся различные компоненты, как описано ниже, их можно применять, например, при практической реализации описанных выше способов.

Набор может включать один или больше ингибиторов CD73, описанных в настоящем изобретении (например, в стерильном контейнере), который может быть в форме фармацевтической композиции, подходящей для введения пациенту. Ингибиторы CD73 могут выпускаться в форме, которая готова к применению (например, таблетка или капсула), или в форме, требующей, например, растворения или разбавления (например, порошок) перед введением. Когда ингибиторы CD73 находятся в форме, которая требует растворения или разбавления потребителем, набор может также дополнительно включать разбавители (например, стерильную воду), буферные добавки, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и т.п., упакованные вместе или отдельно от ингибиторов CD73. Когда применяется комбинированная терапия, набор может содержать несколько средств отдельно, или они могут быть уже объединены в набор. Каждый компонент набора может быть заключен в индивидуальный контейнер, и все различные контейнеры могут находиться внутри общей упаковки. Набор по настоящему изобретению может быть предназначен для условий, необходимых для надлежащего хранения компонентов, входящих в его состав (например, в холодильнике или морозильнике).

Набор может содержать этикетку или вкладыш, содержащий идентифицирующую информацию о входящих в его состав компонентах и инструкции по применению (например, параметры дозирования, клиническую фармакологию действующего вещества (веществ), включая механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику, побочные эффекты, противопоказания и т.д.). Этикетки или вкладыши могут содержать информацию производителя, такую как номер партии и срок годности. Этикетки или вкладыши могут, например, быть интегрированы в физическую структуру, содержащую в себе компоненты, могут содержаться отдельно внутри указанной физической структуры, или могут быть зафиксированы на компонентах набора (например, на ампулах, тубе или виале).

Этикетки или вкладыши могут дополнительно содержать, или сами быть включены, в читаемое на компьютере средство хранения информации, такое как диск (например, жесткий диск, карта памяти или диск), оптический диск, такой как CD- или DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, магнитная лента или электронное запоминающее устройство, такое как RAM и ROM, или гибридный перечисленных, такой как магнитное/оптическое средство хранения информации, флэш-карта или карта памяти. В некоторых вариантах осуществления инструкции не присутствуют в наборе, но предоставлены средства для получения инструкций, например из удаленного источника, например через сеть Интернет.

Экспериментальная часть

Описанные ниже примеры приведены для того, чтобы дать квалифицированному специалисту полное раскрытие и описание - как осуществлять и применять настоящее изобретение, и не предназначены для ограничения объема изобретения, а также не говорят о том, что все описанные ниже эксперименты были осуществлены или что это все эксперименты, которые могут быть осуществлены. Следует понимать, что приведенные иллюстративные описания необязательно были осуществлены, а скорее означают, что такие методики могут быть осуществлены для получения указанных в тексте сведений и т.п. Авторы предпринимали усилия для обеспечения точности приведенных чисел (например, количеств, температур и т.д.), но следует принимать во внимание неизбежные экспериментальные погрешности и отклонения.

Если не указано иное, части представляют собой массовые части, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура приведена в градусах Цельсия (°C), а давление равно или примерно равно атмосферному. Использовались стандартные сокращения, включая следующие: wt = диккий тип; bp = пара оснований; kb = тысяча пар нуклеотидов; nt = нуклеотид(ы); aa = аминокислота(ы); с или сек = секунда(ы); мин = минута(ы); ч или час = час(ы); нг = нанограмм; мкг = микрограмм; мг = миллиграмм; г = грамм; кг = килограмм; дл = декалитр; мкл = микролитр; мл = миллилитр; л = литр; мкМ = микромолярный; mM = миллимолярный; M = молярный; кДа = килодальтон; i.m. = внутримышечно; i.p. = интраперитонеально; SC или SQ = подкожно(-ый); QD = один раз в сутки; BID = два раза в сутки; QW = один раз в неделю; QM = один раз в месяц; ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография; BW = вес тела; U = единица; ns = статистически недостоверный; PBS = натрий-фосфатный буферный раствор; ИГХ = иммуногистохимия; DMEM = модифицированная по Дульбекко среда Игла; ЭДТА = этилендиаминтетрауксусная кислота; rt или RT = комнатная температура; ESI MS = масс-спектрометрия с ионизацией в электроспрее; NMP = N-метилпирролидинон.

ЖХ: Agilent 1100 series; Масс-спектрометр: Agilent G6120BA, одноквадрольный.

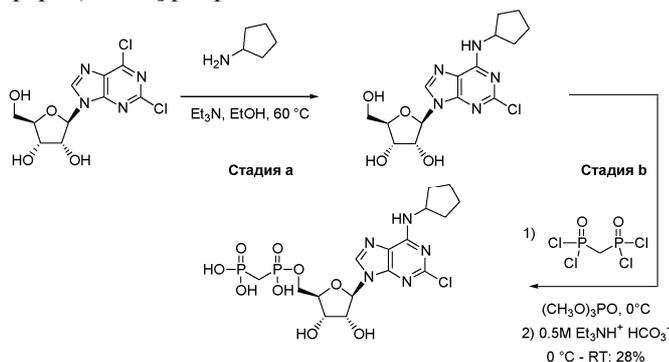
LC-MS метод: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, 4,6 × 100 мм, 3,5 мкМ, 35°C, 1,5 мл/мин скорость потока, градиент за 2,5 мин от 0 до 100% В с 0,5 мин промывкой при 100% В; А = 0,1% муравьиная кислота/5% ацетонитрил/94,9% вода; В = 0,1% муравьиная кислота/5% вода/94,9% ацетонитрил.

Флэш-колонка: ISCO Rf+

Обращенно-фазная ВЭЖХ: ISCO-EZ; Колонка: Kinetex 5 мкм EVO C18 100 А; 250 × 21,2 мм (Phenomenex).

Пример 1.

Синтез [({(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(циклопентиламино)-2-хлор-Н-пурин-9-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты

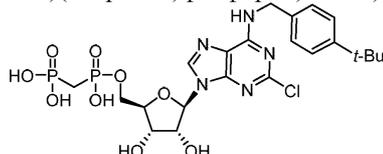


Стадия а: Смесь 2,6-дихлорпуринов рибозида (321 мг, 1 ммоль), циклопентиламина (103 мкл, 1,05 ммоль, 1,05 экв.) и триэтиламина (146 мкл, 1,05 ммоль, 1,05 экв.) в безводном EtOH (3 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки. ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{15}H_{21}ClN_5O_4$, вычислено 370,8, найдено 370,2.

Стадия b: Продукт со Стадии а (370 мг, 1 ммоль) растворяли в триметилфосфате (5 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям холодный раствор метиленбис(дихлорид фосфоновой кислоты) (1,25 г, 5 ммоль, 5 экв.) в триметилфосфате (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем осторожно гасили 0,5 М раствором бикарбоната триэтиламмония (7 мл) и перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-30% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества с выходом 28% (181 мг).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,45-8,32 (м, 2H), 5,85 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,55-4,36 (м, 2H), 4,23-4,07 (м, 4H), 2,26 (т, J=20,5 Гц, 2H), 2,04-1,85 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 6H). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{16}H_{25}ClN_5O_9P_2$, вычислено 528,8, найдено 528,1.

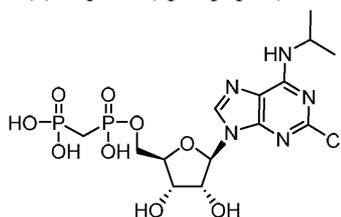
Пример 2. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((4-(трет-бутил)бензил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидроситетрагидрофуран-2-ил)метокси}(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, используя 4-трет-бутилбензиламин вместо циклопентиламина:

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,86 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,68-4,56 (м, 2H), 4,52 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,23-4,03 (м, 4H), 2,26 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,25 (с, 9H). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{31}ClN_5O_9P_2$, вычислено 606,1, найдено 606,2.

Пример 3. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты

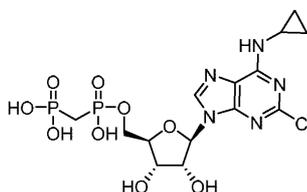


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, используя изопропиламин вместо циклопентиламина:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,40 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,51 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,24-4,03 (м, 4H), 2,25 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,21 (дд, $J=6,6, 2,0$ Гц, 5H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$

для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 502,1, найдено 502,1.

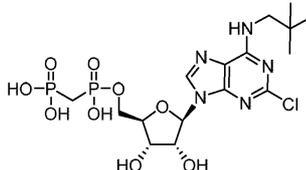
Пример 4. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, используя циклопропиламин вместо циклопентиламина:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 5,86 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,52 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,28-4,03 (м, 4H), 2,97 (с, 1H), 2,25 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 0,75 (с, 2H), 0,64 (с, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 500,1, найдено 500,1.

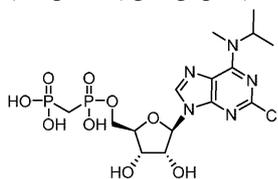
Пример 5. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(неопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично Примеру 1, используя неопентиламин вместо циклопентиламина:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (с, 1H), 8,32 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,52 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,31-4,04 (м, 4H), 3,82 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,42-3,17 (м, 2H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 0,91 (с, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 530,1, найдено 530,2.

Пример 6. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропил(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты

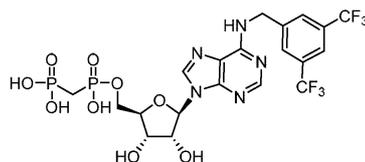


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, используя N-метилизопропиламин вместо циклопентиламина:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (с, 1H), 5,88 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 4,11 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,23 (с, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 516,1, найдено 516,1

Пример 7.

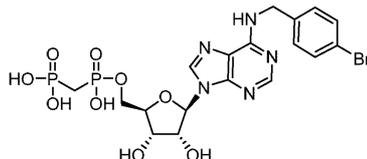
Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((3,5-бис(трифторметил)бензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, но используя 6-хлорпурин рибозид и 3,5-бис(трифторметил)бензиламин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,67 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,07 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 5,94 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,61 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,23 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,20-4,04 (м, 3H), 2,25 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 650,1, найдено 650,2.

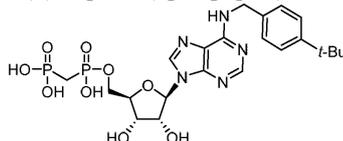
Пример 8. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((4-бромбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, но используя 6-хлорпурин рибозид и соответствующий амин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,94 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,61 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,23 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,19-4,05 (м, 3H), 2,25 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 592,0, найдено 592,1.

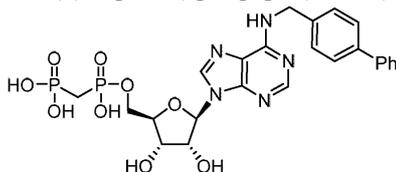
Пример 9. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((4-(трет-бутил)бензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, но используя 6-хлорпурин рибозид и соответствующий амин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,37-7,22 (м, 4H), 5,94 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,60 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,23 (т, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,20-4,05 (м, 3H), 2,25 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,24 (с, 9H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 570,1, найдено 570,3.

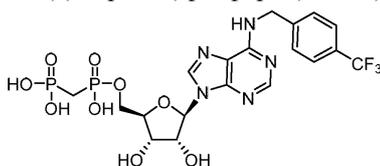
Пример 10. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((1,1'-бифенил)-4-илметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, но используя 6-хлорпурин рибозид и соответствующий амин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,67 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,66-7,57 (м, 4H), 7,49-7,40 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 1H), 5,95 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,61 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,20-4,06 (м, 3H), 2,25 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 590,1, найдено 590,2.

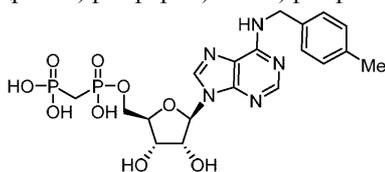
Пример 11. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(6-((4-(трифторметил)бензил)амино)-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, но используя 6-хлорпурин рибозид и соответствующий амин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,95 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,61 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,20-4,06 (м, 3H), 2,25 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 582,1, найдено 582,2.

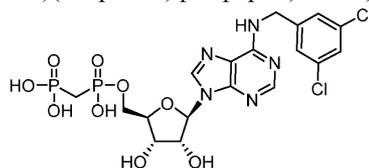
Пример 12. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(6-((4-метилбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, но используя 6-хлорпурин рибозид и соответствующий амин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,94 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,60 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,23 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,19-4,04 (м, 3H), 2,31-2,18 (м, 5H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 528,1, найдено 528,2.

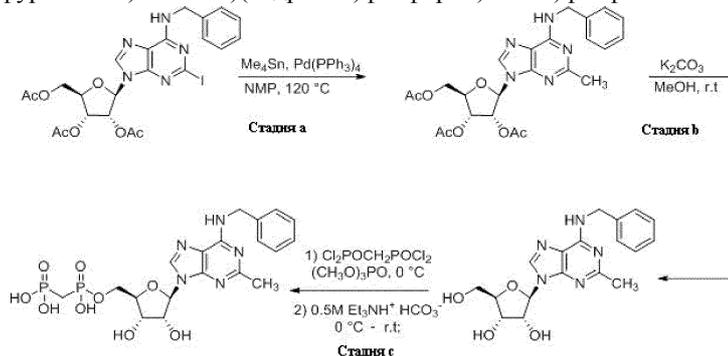
Пример 13. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((3,5-дихлорбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, но используя 6-хлорпурин рибозид и соответствующий амин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,48 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,39 (с, 2H), 5,95 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,61 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,20-4,05 (м, 3H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 582,1, найдено 582,2.

Пример 14. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-метил-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия а:

В продуктую азотом реакционную смесь иод-производного (1,03 г, 1,7 ммоль) и тетраметилолова (470 мкл, 3,34 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (196 мг, 0,17 ммоль, 10 мол.%) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. LCMS показал образование продукта. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии, получая продукт (1 г). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7$, вычислено 498,2, найдено 498,3.

Стадия б:

В раствор ацетатного производного со Стадии а (1 г, 2,01 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли K_2CO_3 (276 мг, 2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (ISCO, 40 г колонка, 0-20% метанола в дихлорметане, 20 мин), получая целевое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (450 мг, 60%) ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$, вычислено 372,2, найдено 372,2.

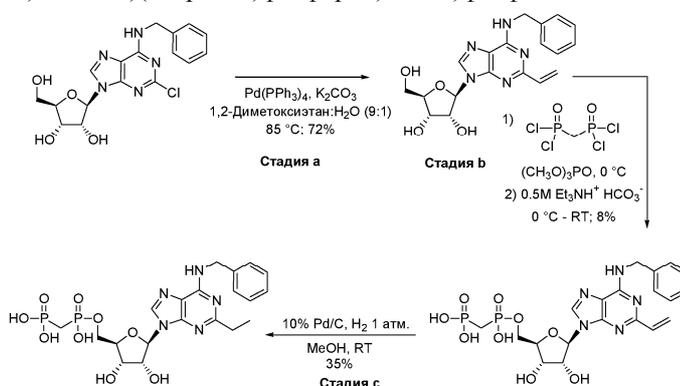
Стадия с:

Продукт со Стадии б (150 мг, 0,4 ммоль) растворяли в триметилфосфате (3 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям ледяной раствор метиленбис(дихлорид фосфоновой кислоты) (504 мг, 2 ммоль, 5 экв.) в триметилфосфате (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем осторожно гасили 0,5 М раствором бикарбоната триэтиламония (8 мл), перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-30% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая

целевой продукт в виде белого твердого вещества:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48-8,32 (м, 2H), 7,38-7,18 (м, 5H), 5,92 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,55 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,19-3,98 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,23 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 528,1, найдено 528,2.

Пример 15. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-винил-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия а: Смесь N^6 -бензил-2-хлорпурин рибозида (783 мг, 2 ммоль), пинаколового эфира винилбороновой кислоты (462 мг, 3 ммоль, 1,5 экв.), K_2CO_3 (828 мг, 6 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в смеси 1,2-диметоксизтан: H_2O (9:1, 10 мл) перемешивали в атмосфере азота при 85°C в течение 1 дня. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая желтое твердое вещество. Полученный сырой продукт промывали метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл) и напрямую использовали в следующей стадии (550 мг, 72%).

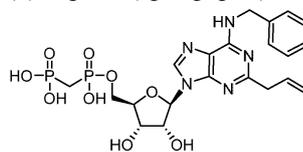
Стадия b: Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (с, 1H), 7,38 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,25-7,15 (м, 1H), 6,64 (дд, $J=17,2, 10,4$ Гц, 1H), 6,39 (дд, $J=17,2, 2,4$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,63 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,28-4,00 (м, 4H), 2,25 (т, $J=20,4$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 542,1, найдено 542,2.

Стадия с: Продукт со Стадии b (40 мг, 0,06 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл), продували азотом и добавляли 10% Pd/C (50% влажность, 30 мг). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере H_2 (шарик) в течение 2 ч и после фильтрования продукт очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке C18 ($\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ ТФУК/ ацетонитрил + 0,1% ТФУК), получая белое твердое вещество (14 мг, 35%):

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52-8,18 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,15 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,55 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,19-3,98 (м, 4H), 2,70-2,61 (м, 2H), 2,16 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 544,1, найдено 544,2.

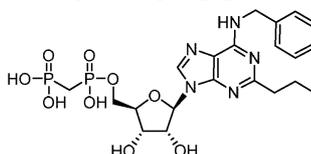
Пример 16. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(2-аллил-6-(бензиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 15:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,30 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,25-7,18 (м, 1H), 6,17-6,03 (м, 1H), 5,92 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,28-5,00 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,60 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,27-4,02 (м, 4H), 3,49 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,24 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 556,1, найдено 556,3.

Пример 17. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-пропил-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты

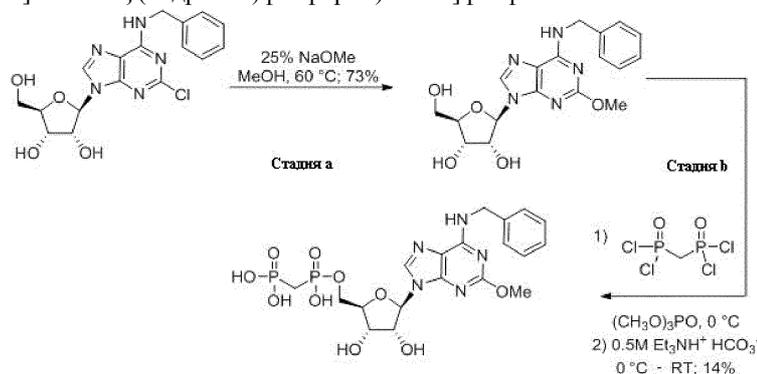


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично стадии с в примере 15:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,40 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,29 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,23 (т, $J=7,5$ Гц, 2H),

7,15 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,86 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,54 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,19-3,94 (м, 4H), 2,71-2,55 (м, 2H), 2,17 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,66 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 0,93-0,70 (м, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{30}N_5O_9P_2$, вычислено 558,1, найдено 558,2.

Пример 18. Синтез $[((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(бензиламино)-2-метокси-9H-пурин-9-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси\{гидрокси\}фосфорилметил]фосфоновой кислоты$



Стадия а:

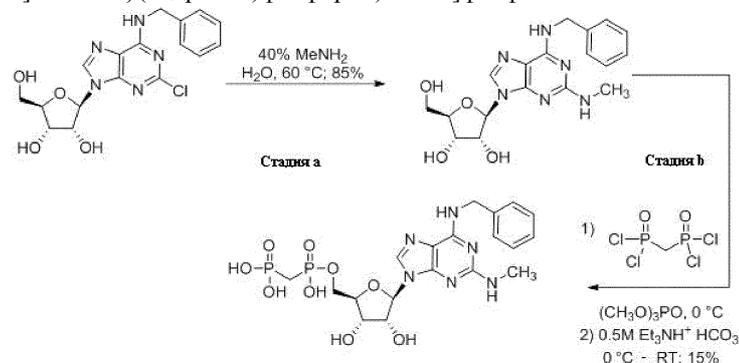
Известный рибозид (250 мг, 0,64 ммоль) растворяли в 25%-ном растворе NaOMe в MeOH (2 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (15 мл) и уксусной кислотой до нейтрального значения pH. Продукт отделяли фильтрованием (белое твердое вещество, 180 мг, 73%). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{18}H_{22}N_5O_5$, вычислено 388,4, найдено 388,1.

Стадия б:

Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной используемой в примере 1, получая белое твердое вещество (37 мг, 14%):

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,48 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,37-7,17 (м, 5H), 5,82 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,64 (д, J=5,0 Гц, 3H), 4,28-4,00 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 2,23 (т, J=20,5 Гц, 2H). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{19}H_{26}N_5O_{10}P_2$, вычислено 546,4, найдено 546,1.

Пример 19. Синтез $[((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(бензиламино)-2-(метиламино)-9H-пурин-9-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси\{гидрокси\}фосфорилметил]фосфоновой кислоты$

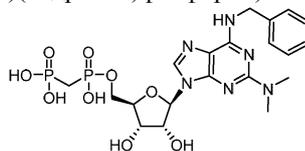


Стадия а: Известный рибозид (250 мг, 0,64 ммоль) растворяли в 40%-ном растворе MeNH₂ в №0 (2 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (15 мл). Продукт отделяли фильтрованием (белое твердое вещество, 210 мг, 85%). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{18}H_{23}N_6O_4$, вычислено 387,4, найдено 387,3.

Стадия б: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной используемой в Примере 1, получая белое твердое вещество (38 мг, 15%):

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,08 (с, 1H), 7,42-7,19 (м, 5H), 5,79 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,75-4,45 (м, 3H), 4,24-4,02 (м, 4H), 2,81 (с, 3H), 2,22 (т, J=20,4 Гц, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ для $C_{19}H_{26}N_6O_9P_2$, вычислено 543,4, найдено 543,2.

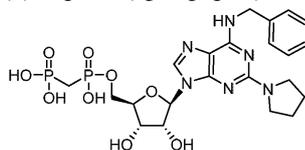
Пример 20. Синтез $[(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил)метокси\{гидрокси\}фосфорилметил]фосфоновой кислоты$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 19, но используя диметиламин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,36 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,21 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,68-4,57 (м, 3H), 4,26-4,20 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 3H), 3,06 (с, 6H), 2,24 (т, $J=20,4$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 559,1, найдено 559,2.

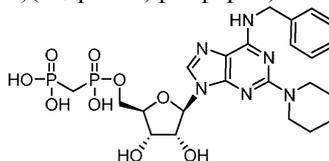
Пример 21. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-(пирролидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично Примеру 19, но используя пирролидин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (с, 2H), 7,42-7,14 (м, 5H), 5,82 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,71-4,51 (м, 3H), 4,26 (т, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,21-4,00 (м, 3H), 3,46 (с, 4H), 2,23 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 1,89 (с, 4H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 585,1, найдено 585,2.

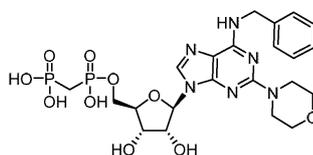
Пример 22. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-(пиперидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично Примеру 19, но используя пиперидин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 1H), 5,81 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,66-4,52 (м, 3H), 4,20 (т, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,17-4,00 (м, 3H), 3,74-3,62 (м, 4H), 2,24 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,64-1,38 (м, 6H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 597,2, найдено 597,3.

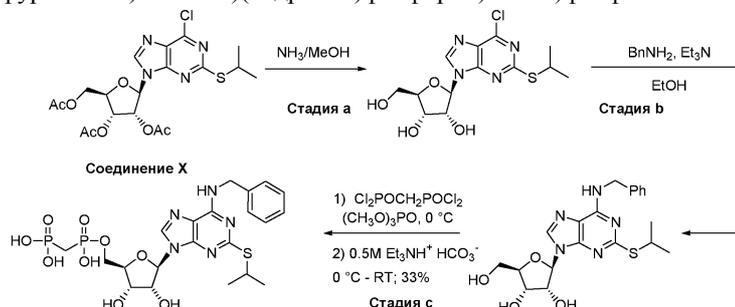
Пример 23. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-морфолино-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 19, но используя морфолин на стадии а:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,24-8,02 (м, 2H), 7,37-7,17 (м, 5H), 5,79 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,72-4,51 (м, 3H), 4,23-3,99 (м, 4H), 3,61 (с, 8H), 2,23 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{P}_2$, вычислено 599,2, найдено 599,3.

Пример 24. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-(изопропилтио)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия а: Через раствор соединения X (5 г, 10,2 ммоль) в MeOH (60 мл) пропускали газообразный аммиак 10 мин при -20°C . Полученную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали до полного завершения реакции. Затем через смесь барботировали азот для удаления избытка аммиака. Полученную смесь упаривали и очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая целевой продукт (750 мг, 20%).

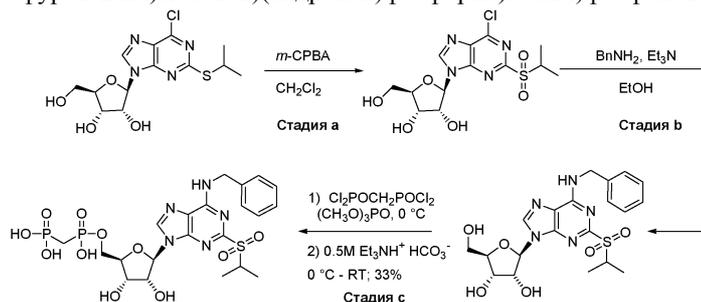
Стадия b: Продукт со Стадии а (0,36 г, 1 ммоль), бензиламин (0,115 мл, 1,05 ммоль, 1,05 экв.) и Et_3N (0,15 мл, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) в безводном EtOH (3,3 мл) перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, упаривали и использовали далее без дополни-

тельной очистки.

Стадия с: Продукт со Стадии b растворяли в триметилфосфате (5 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям холодный раствор метиленбис(дихлорида фосфоновой кислоты) (1,2 г, 15 ммоль, 5 экв.) в триметилфосфате (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем осторожно гасили 0,5 М раствором бикарбоната триэтиламмония (6 мл) и перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-40% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества с выходом 6% (38 мг):

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,37-7,17 (м, 5H), 5,84 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,56 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 4,17-4,01 (м, 3H), 3,82-3,71 (м, 1H), 2,24 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,28 (д, J=6,8 Гц, 6H). ESI MS [M+H]⁺ для C₂₁H₂₉N₅O₉P₂S, вычислено 590,1, найдено 590,2.

Пример 25. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-(изопропилсульфонил)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



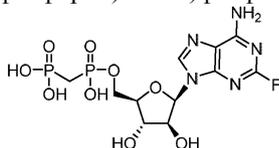
Стадия а: К продукту со Стадии а в примере 24 (4,5 г, 12,5 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) порциями добавляли *m*-CPBA (2,2 г, 38,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного завершения. Полученную смесь разбавляли метиленхлоридом (200 мл), промывали водным раствором NaHSO₃ дважды, сушили над Na₂SO₄, и упаривали. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая целевой продукт в виде белого твердого вещества (780 мг, 16%).

Стадия b: Продукт со Стадии а (0,393 г, 1 ммоль), бензиламин (0,115 мл, 1,05 ммоль, 1,05 экв.) и Et₃N (0,15 мл, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) в безводном EtOH (3,3 мл) перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, упаривали и использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия с: Продукт со Стадии b растворяли в триметилфосфате (4 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям холодный раствор метиленбис(дихлорида фосфоновой кислоты) (1,2 г, 5 ммоль, 5 экв.) в триметилфосфате (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем осторожно гасили 0,5 М раствором бикарбоната триэтиламмония (6 мл) и перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-40% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества с выходом 22% (50 мг):

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,42-7,15 (м, 5H), 5,97 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,74-4,66 (м, 2H), 4,60 (дд, J=6,1, 5,0 Гц, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 4,19-4,07 (м, 4H), 3,78 (п, J=6,8 Гц, 1H), 2,26 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,12 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 6H). ESI MS [M+H]⁺ для C₂₁H₂₉N₅O₁₁P₂S, вычислено 622,1, найдено 622,2.

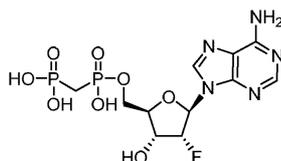
Пример 26. Синтез (((((2R,3S,4S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично стадии b в примере 1, используя соответствующий спирт:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,02-7,72 (м, 2H), 6,15 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,30-4,09 (м, 4H), 4,00-3,88 (м, 1H), 2,24 (т, J=20,5 Гц, 2H). ESI MS [M+H]⁺ для C₁₁H₁₇FN₅O₉P₂, вычислено 444,0, найдено 444,1.

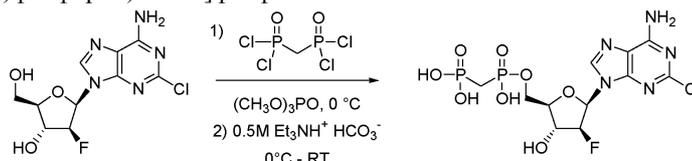
Пример 27. Синтез (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично стадии b в примере 1, используя соответствующий спирт:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,92 (с, 2H), 6,27 (дд, $J=17,2, 2,8$ Гц, 1H), 5,50 (ддд, $J=52,5, 4,5, 2,8$ Гц, 1H), 4,64-4,52 (м, 1H), 4,29-4,08 (м, 3H), 2,25 (т, $J=20,4$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 428,1, найдено 428,1.

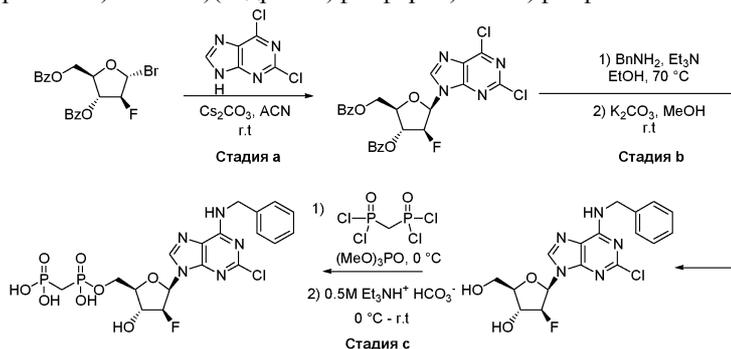
Пример 28. Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметилфосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1, используя коммерчески доступный спирт.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,92 (с, 2H), 6,36 (дд, $J=14,3, 4,6$ Гц, 1H), 5,26 (дт, $J=52,5, 4,3$ Гц, 1H), 4,51 (дт, $J=18,6, 4,7$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,04 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H); MS: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 460,1, найдено 460,1.

Пример 29. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия а: 2,6-дихлорпурин (3,6 г, 18,8 ммоль) растворяли в 90 мл ацетонитрила и добавляли CS_2CO_3 (7,5 г, 23 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Известное бром-производное (8,75 г, 21 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в 100 мл ацетонитрила и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку. Полученную смесь оставляли перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали через слой силикагеля и упаривали. Остаток адсорбировали на силикагеле и очищали методом колоночной хроматографии (гексан/этилацетат), получая продукт в виде белого твердого вещества с выходом 77% (7,72 г).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,39 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,10 (ддт, $J=8,5, 3,1, 0,9$ Гц, 4H), 7,74-7,36 (м, 6H), 6,64 (дд, $J=21,8, 2,8$ Гц, 1H), 5,83-5,69 (м, 1H), 5,40 (ддд, $J=49,9, 2,8, 0,8$ Гц, 1H), 4,89-4,77 (м, 2H), 4,62 (кв, $J=4,0$ Гц, 1H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_5$, вычислено 531,1, найдено 531,1.

Стадия b: Продукт со Стадии а (9,0 г, 17 ммоль), бензиламин (3 мл, 26 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (5 мл, 34 ммоль, 2,0 экв.) в безводном EtOH (60 мл) перемешивали при 70 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, продукт отделяли фильтрованием и использовали далее без дополнительной очистки (белое твердое вещество, 8,9 г, 87%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, вычислено 602,2, найдено 602,0.

Описанный выше продукт (10,2 г, 17 ммоль) и K_2CO_3 (7 г, 51 ммоль, 3 экв.) растворяли в 170 мл метанола и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и упаривали через слой силикагеля. Реакционную смесь очищали методом колоночной хроматографии (метил-хлорид / метанол), получая продукт в виде белого твердого вещества с выходом 80% (5,3 г):

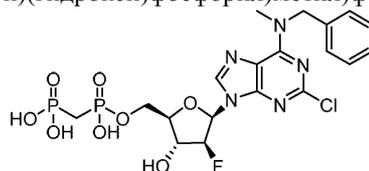
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,97 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,36-7,18 (м, 5H), 6,34 (дд, $J=13,6, 4,7$ Гц, 1H), 5,23 (дт, $J=52,6, 4,3$ Гц, 1H), 4,66 (кв, $J=7,3, 5,7$ Гц, 2H), 4,43 (дт, $J=19,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,84 (кв, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,65 (т.кв., $J=12,0, 6,2, 5,2$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, вычислено 394,1, найдено 394,1.

Стадия с: Продукт со Стадии b (800 мг, 2 ммоль) растворяли в триметилфосфате (15 мл) и охлажда-

ли до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям холодный раствор метиленбис(дихлорида фосфоновой кислоты) (2,5 г, 10 ммоль, 5 экв.) в триметилфосфате (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем осторожно гасили 0,5 М раствором бикарбоната триэтиламония (15 мл) и перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-40% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества с выходом 22% (290 мг):

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,40-7,18 (м, 5H), 6,38 (дд, J=14,3, 4,6 Гц, 1H), 5,45-5,04 (м, 1H), 4,65 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,54-4,42 (м, 1H), 4,19 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,04 (т, J= 5,1 Гц, 1H), 2,26 (т, J=20,5 Гц, 2H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₈H₂₁ClFN₅O₈P₂, вычислено 550,8, найдено 550,2.

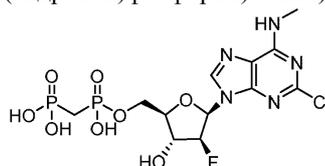
Пример 30. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(бензил(метил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из Примера 29 и соответствующий амин:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) в виде смеси ротамеров δ 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,40-7,19 (м, 5H), 6,42 (дд, J=14,5, 4,6 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,27 (дт, J=52,4, 4,2 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,50 (дт, J=18,4, 4,5 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,05 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 3,65 (с, 1H), 3,11 (с, 2H), 2,26 (т, J=20,5 Гц, 2H). ESI MS [M+H]⁺ для C₁₉H₂₃ClFN₅O₈P₂, вычислено 566,1, найдено 566,2.

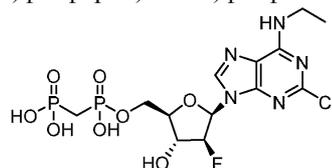
Пример 31а. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,36 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,45 (ушир.с, 2H), 6,37 (дд, J=14,3, 4,6 Гц, 1H), 5,25 (дт, J=52,4, 4,3 Гц, 1H), 4,50 (дт, J=18,6, 4,6 Гц, 1H), 4,19 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,04 (кв, J=5,2 Гц, 1H), 3,33 (ушир.с, 1H), 2,93 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,26 (т, J=20,4 Гц, 2H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₂H₁₇ClFN₅O₈P₂, вычислено 474,7, найдено 474,1.

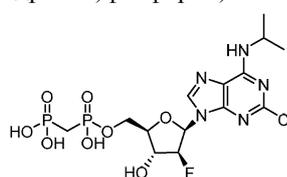
Пример 31b. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(этиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из Примера 29 и соответствующий амин:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,28 (ушир.с, 2H), 6,37 (дд, J=14,3, 4,6 Гц, 1H), 5,25 (дт, J=52,4, 4,3 Гц, 1H), 4,50 (дт, J=18,5, 4,6 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,03 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 3,87 (ушир.с, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,27 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H). ESI MS [M+H]⁺ для C₁₃H₁₉ClFN₅O₈P₂, вычислено 490,7, найдено 490,1.

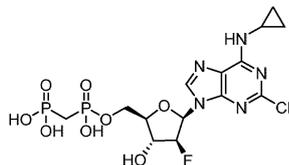
Пример 32. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 (м, 2H), 6,37 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 5,28 (ушир.с, 2H), 5,25 (д, $J=52,1$ Гц, 1H), 4,98 (ушир.с, 1H), 4,51 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 4,35 (септ, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,19 (м, 2H), 4,04 (м, 1H), 2,26 (т, $J=20$ Гц, 2H), 1,21 (дд, $J=6,6$, 2,1 Гц, 6H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 502,7, найдено 502,2.

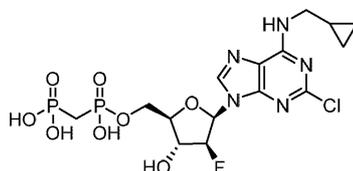
Пример 33. (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,28 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=14,2$, 4,6 Гц, 1H), 5,26 (ддд, $J=52,5$, 4,3, 4,3 Гц, 1H), 4,51 (дт, $J=18,5$, 4,5 Гц, 1H), 4,19 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,03 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,36-2,15 (м, 2H), 0,82-0,48 (м, 4H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 500,03, найдено 500,0.

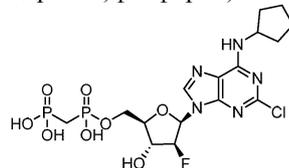
Пример 34. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,37 (дд, $J=14,2$, 4,6 Гц, 1H), 5,25 (ддд, $J=52,5$, 4,3, 4,3 Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,19 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 2,26 (дд, $J=20,5$, 20,5 Гц, 2H), 1,1-1,3 (м, 1H), 0,48-0,37 (м, 2H), 0,28-0,26 (м, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 514,1, найдено 514,0.

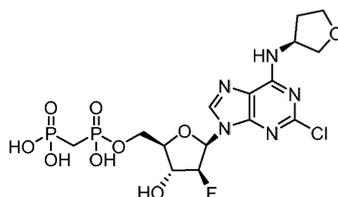
Пример 35. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,37 (дд, $J=14,4$, 4,6 Гц, 1H), 5,25 (дт, $J=52,4$, 4,3 Гц, 1H), 4,55-4,37 (м, 2H), 4,19 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,03 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,93 (с, 2H), 1,64 (д, $J=62,5$ Гц, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 530,1, найдено 530,2.

Пример 36. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты

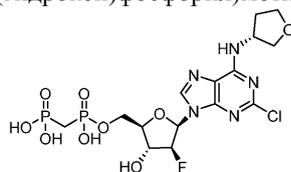


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,66 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 6,38 (дд, $J=14,3$, 4,6 Гц, 1H), 5,26 (ддд, $J=52,4$, 4,2, 2,4 Гц, 1H), 4,61-4,67 (м, 1H), 4,57-4,45 (м, 1H), 4,19 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,89 (дт, $J=15,3$, 7,8 Гц, 2H), 3,73 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=8,9$, 4,4 Гц, 1H), 2,36-1,99 (м, 4H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 530,04, найдено 530,1.

Пример 37.

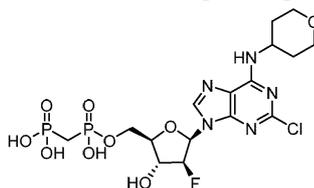
Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил) фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 6,39 (дд, $J=14,2, 4,6$ Гц, 1H), 5,26 (ддд, $J=52,4, 4,3, 4,3$ Гц, 1H), 4,69-4,56 (м, 1H), 4,51 (дт, $J=18,6, 4,6$ Гц, 1H), 4,20 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,89 (дт, $J=18,6, 7,9$ Гц, 2H), 3,74 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,67-3,54 (м, 1H), 2,35-1,90 (м, 4H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 530,04, найдено 530,1.

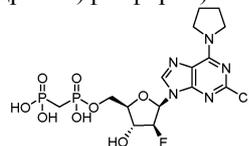
Пример 38. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил) фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47-8,34 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,37 (дд, $J=14,1, 4,8$ Гц, 1H), 5,25 (ддд, $J=52,4, 4,3, 4,3$ Гц, 1H), 4,92-4,65 (м, 1H), 4,59-4,39 (м, 1H), 4,19 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,03 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,41 (т, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,26 (дд, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,92-1,45 (м, 4H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 544,06, найдено 544,1.

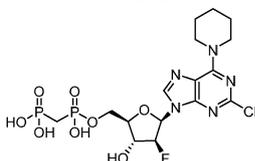
Пример 39. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(пирролидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,39 (дд, $J=14,1, 4,7$ Гц, 1H), 5,26 (дт, $J=52,5, 4,3$ Гц, 1H), 4,50 (дт, $J=18,5, 4,6$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,05 (кв, $J=5,3, 4,1$ Гц, 3H), 3,60 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 2,01 (п, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,92 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M+H}]^+$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 516,1, найдено 516,1.

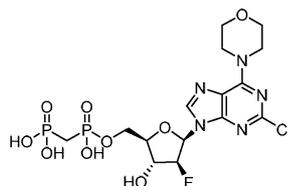
Пример 40. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(пиперидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,39 (дд, $J=14,3, 4,6$ Гц, 1H), 5,26 (дт, $J=52,4, 4,3$ Гц, 1H), 4,50 (дт, $J=18,4, 4,6$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,04 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,88 (м, 2H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,64 (д, $J=31,0$ Гц, 8H). ESI MS $[\text{M+H}]^+$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 530,1, найдено 530,2.

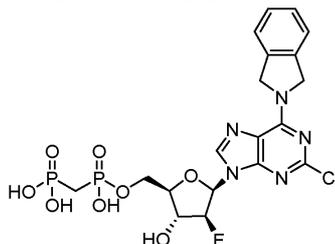
Пример 41. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-морфолино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,41 (дд, $J=13,9, 4,6$ Гц, 1H), 5,27 (дт, $J=52,5, 4,3$ Гц, 1H), 4,51 (дт, $J=18,5, 4,6$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,04 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,79-3,67 (м, 5H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 532,1, найдено 532,1.

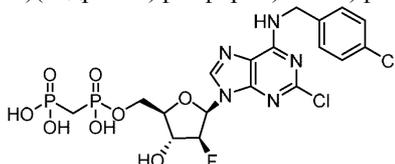
Пример 42. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(изоиндолин-2-ил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,48 (дт, $J=9,9, 4,7$ Гц, 2H), 7,43-7,28 (м, 2H), 6,44 (дд, $J=13,8, 4,7$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,29 (дт, $J=52,6, 4,4$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,54 (дт, $J=18,7, 4,7$ Гц, 1H), 4,21 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,05 (кв, $J=4,9$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 564,1, найдено 564,1.

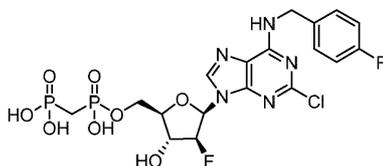
Пример 43. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((4-хлорбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в примере 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,01 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,64-7,08 (м, 4H), 6,38 (дд, $J=14,3, 4,6$ Гц, 1H), 5,26 (дт, $J=52,5, 4,3$ Гц, 1H), 4,64 (кв, $J=7,3, 5,4$ Гц, 2H), 4,51 (дт, $J=18,7, 4,6$ Гц, 1H), 4,28-4,11 (м, 2H), 4,04 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 584,0, найдено 584,1.

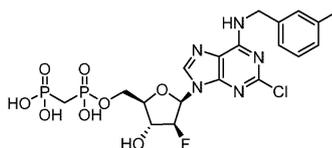
Пример 44. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((4-фторбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в примере 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,00 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,52-7,24 (м, 3H), 7,23-7,01 (м, 2H), 6,38 (дд, $J=14,3, 4,6$ Гц, 1H), 5,26 (дт, $J=52,4, 4,3$ Гц, 1H), 4,72-4,55 (м, 2H), 4,20 (т, $J=6,0$ Гц, 3H), 4,04 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 568,0, найдено 568,2.

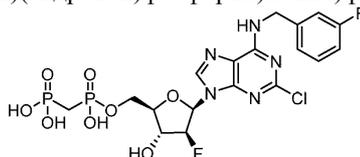
Пример 45. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((3-метилбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде белого твердого вещества (87,1 мг; 31%) аналогично Примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,96 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 7,04 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=14,3, 4,6$ Гц, 1H), 5,25 (дт, $J=52,4, 4,3$ Гц, 1H), 4,68-4,56 (м, 2H), 4,51 (дт, $J=18,4, 4,6$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,03 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,35-2,17 (м, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 564,1, найдено 564,2.

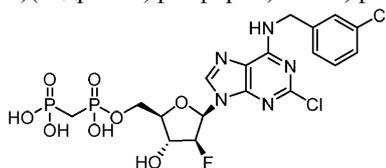
Пример 46. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((3-фторбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде белого твердого вещества (65,1 мг; 23%) аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,02 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,17 (т, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,07 (тд, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,39 (дд, $J=14,4, 4,6$ Гц, 1H), 5,26 (дт, $J=52,5, 4,3$ Гц, 1H), 4,74-4,60 (м, 2H), 4,51 (дт, $J=18,5, 4,7$ Гц, 1H), 4,26-4,13 (м, 2H), 4,04 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 568,0, найдено 568,2.

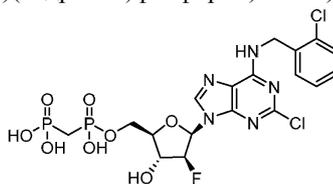
Пример 47. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((3-хлорбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде белого твердого вещества (70,6 мг; 24%) аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,03 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,45-7,27 (м, 4H), 6,39 (дд, $J=14,4, 4,6$ Гц, 1H), 5,26 (дт, $J=52,4, 4,2$ Гц, 1H), 4,74-4,58 (м, 2H), 4,51 (дт, $J=18,5, 4,6$ Гц, 1H), 4,20 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 584,0, найдено 584,0.

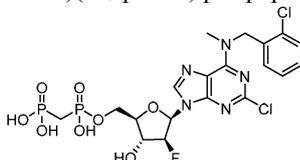
Пример 48. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((2-хлорбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из Примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,99 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,47 (дд, $J=6,0, 3,3$ Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 3H), 6,40 (дд, $J=14,2, 4,6$ Гц, 1H), 5,27 (дт, $J=52,4, 4,3$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,52 (д, $J=18,5$ Гц, 1H), 4,20 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,05 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 586,0, найдено 586,1.

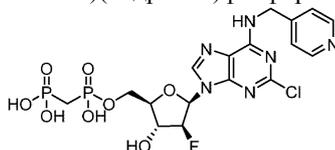
Пример 49. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-((2-хлорбензил)(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил) фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (д, $J=37,7$ Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 7,31 (ушир.с, 2H), 7,15 (ушир.с, 1H), 6,41 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 5,61 (ушир.с, 1H), 5,26 (д, $J=52,6$ Гц, 1H), 5,00 (ушир, 1H), 4,49 (ушир.с, 1H), 4,17 (ушир.с, 2H), 4,03 (ушир.с, 1H), 3,70 (ушир.с, 1H), 3,18 (ушир.с, 2H), 2,25 (т, $J=20,4$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 600,0, найдено 600,1.

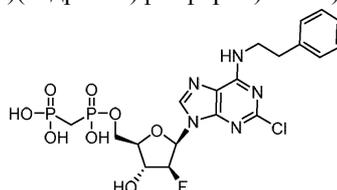
Пример 50. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(пиридин-4-илметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя продукт со стадии а из примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,13 (с, 1H), 8,66 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,65 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 6,40 (дд, $J=14,0$, 4,6 Гц, 1H), 5,40-5,08 (м, 1H), 4,80 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,53 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,04 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,25 (т, $J=20,4$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 553,1, найдено 553,2.

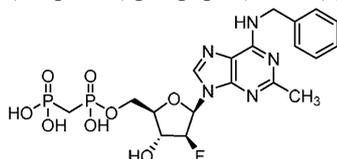
Пример 51. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(фениламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично Примеру 29, используя продукт со стадии а из Примера 29 и соответствующий амин:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,38-7,13 (м, 5H), 6,37 (дд, $J=14,4$, 4,7 Гц, 1H), 5,25 (дт, $J=52,4$, 4,2 Гц, 1H), 4,51 (дт, $J=18,5$, 4,6 Гц, 1H), 4,19 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,66 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,92 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 566,1, найдено 566,1.

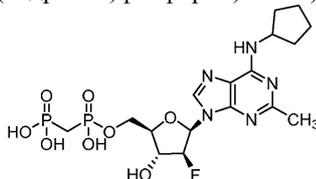
Пример 52. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-метил-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя 6-хлор-2-метилпурин вместо 2,6-дихлорпурина:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,44-7,19 (м, 5H), 6,44 (дд, $J=15,0$, 4,6 Гц, 1H), 5,41-5,13 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,53 (дд, $J=18,4$, 4,7 Гц, 1H), 4,19 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 532,1, найдено 532,2.

Пример 53. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(циклопентиламино)-2-метил-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



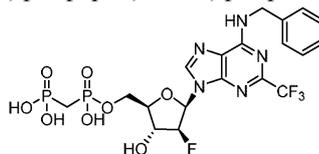
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя 6-хлор-2-метилпурин вместо 2,6-дихлорпурина и циклопентиламин вместо бензиламина:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,45 (дд, $J=14,4$, 4,6 Гц, 1H), 5,25 (дт, $J=52,5$, 4,3 Гц, 1H), 4,53 (дт, $J=18,3$, 4,5 Гц, 1H), 4,20 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,82-1,46 (м, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 510,1, найдено 510,2.

Пример 54.

Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-(трифторметил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты

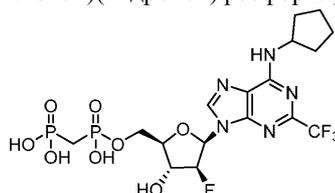
тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя 6-хлор-2-трифторметилпурин вместо 2,6-дихлорпурина:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,11 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 1H), 6,48 (дд, $J=14,0, 4,7$ Гц, 1H), 5,30 (дт, $J=52,4, 4,3$ Гц, 1H), 5,20 (ушир.с, 1H), 4,70 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,56 (дт, $J=18,6, 4,7$ Гц, 1H), 4,21 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,06 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 586,1, найдено 586,2.

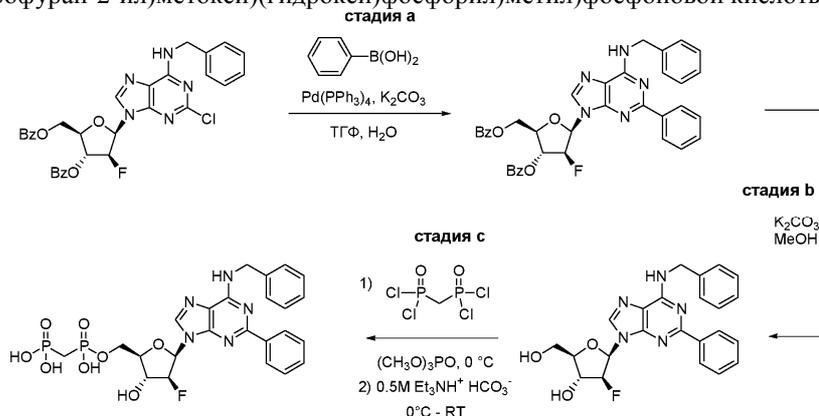
Пример 55. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(циклопентиламино)-2-(трифторметил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29, используя 6-хлор-2-трифторметилпурин вместо 2,6-дихлорпурина и циклопентиламин вместо бензиламина:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59-8,40 (м, 2H), 6,47 (дд, $J=13,9, 4,7$ Гц, 1H), 5,30 (дт, $J=52,4, 4,3$ Гц, 1H), 5,11 (ушир.с, 1H), 4,52 (дд, $J=28,1, 14,1$ Гц, 2H), 4,21 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,06 (кв, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,26 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 2,08-1,90 (м, 2H), 1,80-1,50 (м, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 564,2, найдено 564,1.

Пример 56. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-фенил-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия а: Продукт со стадии б (1) из примера 29 (750 мг, 1,25 ммоль), фенолбороновую кислоту (229 мг, 1,88 ммоль) и карбонат калия (518 мг, 3,75 ммоль) суспендировали в смеси 3:1 ТГФ:Н₂О (10,3 мл). Полученную смесь дегазировали посредством пропускания азота в течение 10 мин. После этого добавляли Pd(PPh₃)₄ (144 мг, 0,13 ммоль) и результирующую смесь дегазировали еще 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт состоял из смеси моно- и ди-дебензирированных продуктов, которую использовали напрямую на стадии б.

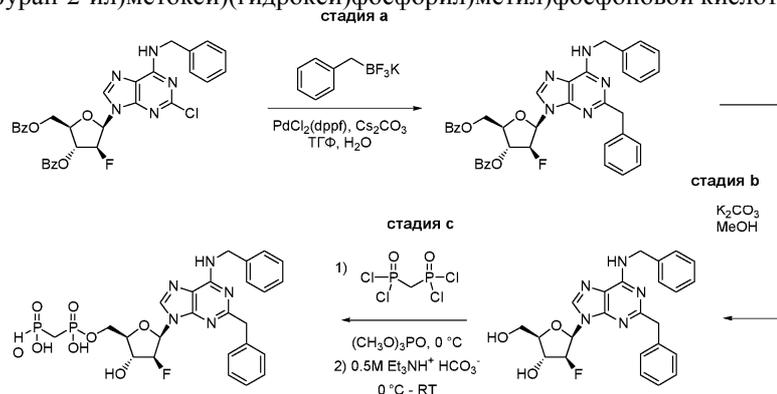
Стадия б: Продукт со Стадии а растворяли в метаноле (12,5 мл) и добавляли карбонат калия (518 мг, 3,75 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO₂, 0-10% градиент MeOH и CH₂Cl₂) в виде белого твердого вещества (41 мг, 8% за две стадии). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$, вычислено 436,2, найдено 436,3.

Стадия с: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в примере 1, получая белое твердое вещество:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,44-8,32 (м, 2H), 8,29 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,40-7,50 (м, 5H), 7,31 (дд, $J=8,3, 6,9$ Гц, 2H), 7,24-7,15 (м, 1H), 6,59 (дд, $J=15,4, 4,6$ Гц, 1H), 5,30 (дт, $J=52,4, 4,1$ Гц,

1H), 4,82 (с, 2H), 4,69-4,48 (м, 1H), 4,22 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,08 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 2,27 (т, J=20,5 Гц, 2H). ESI MS [M-H]⁻ для C₂₄H₂₆FN₅O₈P₂, вычислено 592,1, найдено 592,2.

Пример 57. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-бензил-6-(бензиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксил)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



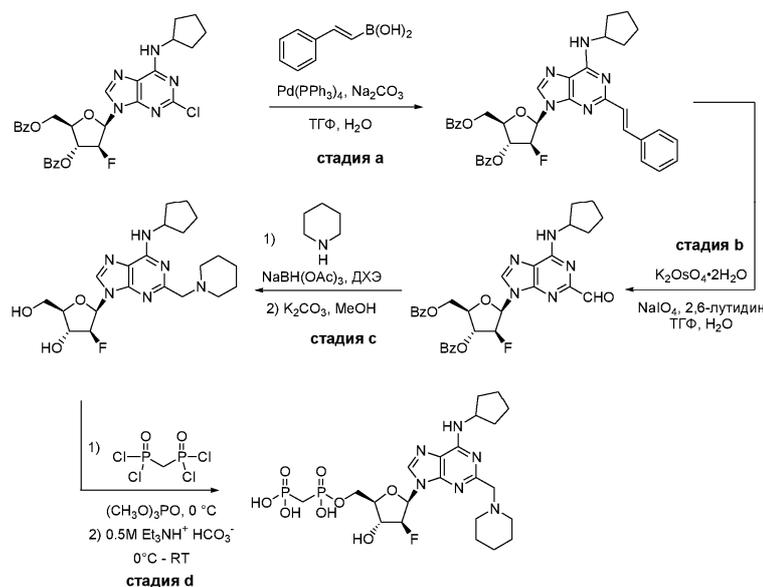
Стадия а: Продукт со стадии b (1) из примера 29 (391 мг, 0,659 ммоль), бензилтрифторборат калия (391 мг, 1,98 ммоль) и карбонат цезия (1,07 г, 3,30 ммоль) суспендировали в смеси 20:1 ТГФ:H₂O (6,5 мл). Полученную смесь дегазировали посредством пропускания азота в течение 10 мин. После этого добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (96 мг, 0,132 ммоль) и результирующую смесь дегазировали еще 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO₂, EtOAc/гексан) в виде бежевого твердого вещества (174 мг, 40%).

Стадия b: Продукт со стадии а (174 мг, 0,265 ммоль) растворяли в метаноле (2,65 мл) и добавляли карбонат калия (110 мг, 3,75 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре 1,5 ч, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO₂, 0-10% градиент MeOH и CH₂Cl₂) в виде белого твердого вещества (102 мг, 86%). ESI MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₄FN₅O₃, вычислено 450,2, найдено 450,3.

Стадия с: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в примере 1, получая белое твердое вещество:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,61-6,94 (м, 10H), 6,44 (дд, J=15,1, 4,6 Гц, 1H), 5,23 (дт, J=52,4, 4,1 Гц, 1H), 4,82-4,40 (м, 3H), 4,18 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,03 (дд, J=10,9, 5,9 Гц, 3H), 2,26 (т, J=20,5 Гц, 2H). ESI MS [M-H]⁻ для C₂₅H₂₈FN₅O₈P₂, вычислено 606,1, найдено 606,3.

Пример 58. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(циклопентиламино)-2-(пиперидин-1-илметил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксил)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия а: Продукт со стадии а из примера 35 (10,0 г, 17,24 ммоль), фенилвинилбороновую кислоту (3,83 г, 25,86 ммоль) и карбонат натрия (5,44 мг, 51,72 ммоль) суспендировали в смеси 3:1 ТГФ:H₂O (100

мл). Полученную смесь дегазировали посредством пропускания азота в течение 10 мин. После этого добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,99 г, 1,72 ммоль), результирующую смесь дегазировали еще 5 мин, затем кипятили в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , 5-50% EtOAc /гексан) в виде бесцветного твердого вещества (8,06 г, 72%).

Стадия b: В суспензию продукта со стадии a (8,06 г, 12,04 ммоль), периодата натрия (15,5 г, 72,4 ммоль) и 2,6-лутидина (2,80 мл, 24,1 ммоль) в смеси 2:1 ТГФ: H_2O (127,5 мл) добавляли дигидрат осмата калия (100 мг, 0,30 ммоль). Полученную густую суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , EtOAc /гексан) в виде не совсем белого масла (6,74 г, 97%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_6$, вычислено 574,2, найдено 574,4.

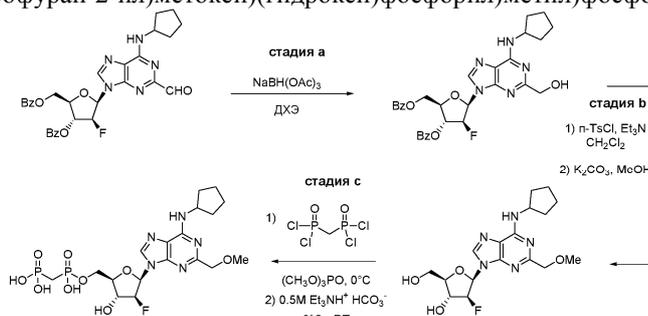
Стадия c: 1) В раствор продукта со стадии b (500 мг, 0,87 ммоль) в дихлорэтаноле (4,5 мл) добавляли пиперидин (104 мкл, 1,05 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (223 мг, 1,05 ммоль) в один прием. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали далее без дополнительной очистки. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_5$, вычислено 643,3, найдено 643,3.

Стадия c: 2) Описанный выше сырой продукт растворяли в метаноле (8,7 мл) и добавляли карбонат калия (362 мг, 2,62 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили (MgSO_4) и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% градиент MeOH и CH_2Cl_2) в виде белого твердого вещества (151 мг, 40% за две стадии). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_3$, вычислено 435,2, найдено 435,3.

Стадия d: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в примере 1, получая белое твердое вещество:

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,40 (с, 1H), 8,58-8,03 (м, 2H), 6,45 (дд, $J=14,1, 4,8$ Гц, 1H), 5,25 (дт, $J=5,5, 4,3$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J=16,3$ Гц, 2H), 4,40 (с, 1H), 4,20 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,08 (с, 2H), 2,24 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 2,06-1,35 (м, 10H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 591,2, найдено 591,3.

Пример 59. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(циклопентиламино)-2-(метоксиметил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия a: В раствор продукта со стадии b из примера 58 (1,0 г, 1,74 ммоль) в дихлорэтаноле (20 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (443 мг, 2,09 ммоль) в один прием. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали далее без дополнительной очистки. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_6$, вычислено 576,2, найдено 576,3.

Стадия b: 1) В раствор продукта со стадии a в дихлорметаноле (10 мл) при 0°C добавляли TsCl (436 мг, 2,29 ммоль) и триэтиламин (400 мкл, 2,87 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , 10%-ным раствором лимонной кислоты, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенное указанное в заголовке соединение (1,20 г, 94% за две стадии), которое напрямую использовали в следующей стадии.

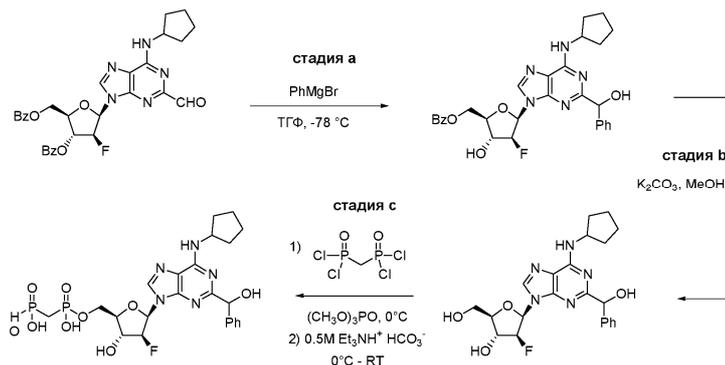
Стадия b: 2) В колбу, содержащую неочищенный тозилат (700 мг, 0,959 ммоль) и карбонат калия (662 мг, 4,8 ммоль), добавляли метанол (10 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи,

затем разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и упаривали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение (85 мг, 23%) получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-15% градиент $MeOH$ и CH_2Cl_2). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{17}H_{24}FN_5O_4$, вычислено 382,2, найдено 382,3.

Стадия с: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в Примере 1, получая белое твердое вещество:

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,24 (с, 1H), 6,46 (дд, $J=14,9$, 4,6 Гц, 2H), 5,24 (дт, $J=52,5$, 4,2 Гц, 1H), 4,54 (дт, $J=18,3$, 4,4 Гц, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,20 (т, $J=6,1$ Гц, 3H), 4,04 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,37 (с, 5H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,96 (с, 3H), 1,81-1,41 (м, 10H). ESI MS $[M-H]^-$ для $C_{18}H_{28}FN_5O_9P_2$, вычислено 538,1, найдено 538,2.

Пример 60. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(циклопентиламино)-2-(гидрокси(фенил)метил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



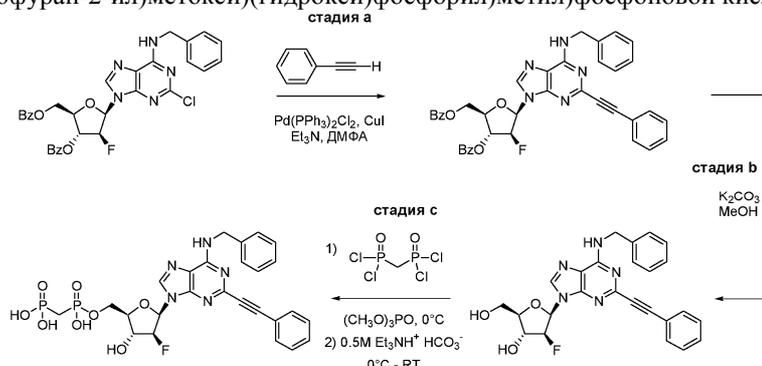
Стадия а: В раствор продукта со стадии b из примера 58 (330 мг, 0,58 ммоль) в ТГФ (6 мл) при $-78^\circ C$ добавляли фенилмагни бромид (3,0M/ Et_2O , 0,86 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт состоял из изомерных моно-дебензоилированных продуктов, и его использовали напрямую на стадии b. ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{29}H_{30}FN_5O_5$, вычислено 548,2, найдено 548,3.

Стадия b: Продукт со Стадии а растворяли в метаноле (5,8 мл) и добавляли карбонат калия (240 мг, 1,74 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили ($MgSO_4$) и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-10% градиент $MeOH$ и CH_2Cl_2) в виде белого твердого вещества (118 мг, 46% за две стадии). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{26}FN_5O_4$, вычислено 444,2, найдено 444,3.

Стадия с: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в примере 1, получая белое твердое вещество (1:1 смесь диастереомеров):

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,78-7,85 (м, 4H), 7,49 (с, 4H), 7,41-7,08 (м, 8H), 6,47 (дд, $J=14,8$, 4,6 Гц, 2H), 5,98-5,39 (м, 2H), 5,24 (дт, $J=52,4$, 4,2 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,54 (д, $J=14,1$ Гц, OH), 4,39-3,86 (м, 6H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 3H), 1,99 (д, $J=34,0$ Гц, 5H), 1,65 (д, $J=52,4$ Гц, 13H). ESI MS $[M-H]^-$ для $C_{23}H_{30}FN_5O_9P_2$, вычислено 600,2, найдено 600,3.

Пример 61. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-(фенилэтинил)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия а: Продукт со стадии b (1) из примера 29 (750 мг, 1,24 ммоль) суспендировали в ДМФА (8,3 мл) и добавляли Et_3N (260 мкл), затем фенилацетилен (205 мкл). Полученную смесь дегазировали посредством пропускания азота в течение 10 мин. После этого добавляли CuI (24 мг) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (44 мг), и результирующую смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение ночи. После охлаждения до комнатной темпера-

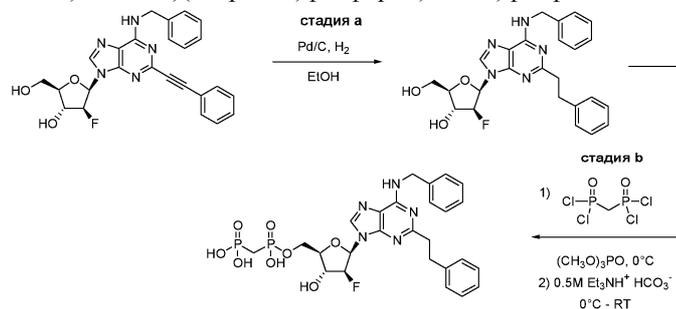
туры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты (водн.), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , ЕТОАс/гексан) в виде коричневатого масла (762 мг, 92%).

Стадия b: Продукт со Стадии a (762 мг, 1,14 ммоль) растворяли в метаноле (11,4 мл) и добавляли карбонат калия (473 мг, 3,42 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4) и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-10% градиент MeOH и CH_2Cl_2) в виде бесцветного масла. ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{22}FN_5O_3$, вычислено 460,2, найдено 460,2.

Стадия c: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в примере 1, получая белое твердое вещество:

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,65 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 1H), 7,47 (тд, $J=5,2, 2,1$ Гц, 2H), 7,39-7,29 (м, 4H), 7,28-7,16 (м, 1H), 6,50 (дд, $J=15,2, 4,4$ Гц, 1H), 5,28 (дт, $J=52,4, 4,1$ Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,52 (д, $J=18,1$ Гц, 1H), 4,20 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,06 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,28 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ для $C_{26}H_{26}FN_5O_8P_2$, вычислено 616,1, найдено 616,3.

Пример 62. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-фенетил-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты

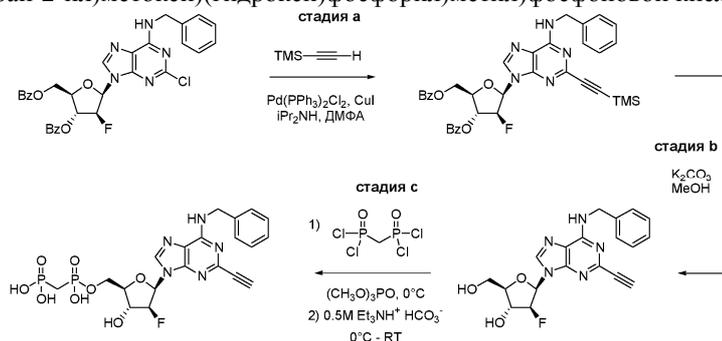


Стадия a: В раствор продукта со стадии b из примера 61 (203 мг, 0,44 ммоль) в этаноле (4,4 мл) в атмосфере азота добавляли палладий на угле (10 вес.% влажность, 20 мг). Атмосферу азота заменяли на водород и перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (161 мг, 79%), которое использовали далее без дополнительной очистки. ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{26}FN_5O_3$, вычислено 464,2, найдено 464,4.

Стадия b: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в примере 1, получая белое твердое вещество:

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,60-8,14 (м, 2H), 7,58-6,91 (м, 11H), 6,44 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J=52,4$ Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,54 (дт, $J=18,4, 4,4$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,11-3,96 (м, 1H), 3,23-2,83 (м, 5H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[M-H]^-$ for $C_{26}H_{30}FN_5O_8P_2$, вычислено 620,2, найдено 620,2.

Пример 63. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-этинил-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



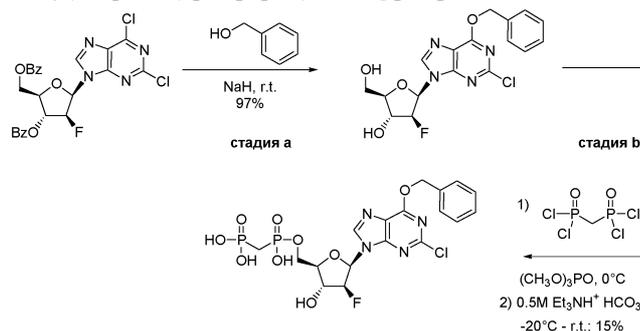
Стадия a: Продукт со стадии b (1) из Примера 29 (2,0 г, 3,32 ммоль) суспендировали в ДМФА (7,4 мл) и добавляли диизопропиламин (2,3 мл) и затем триметилсиллил-ацетилен (703 мкл, 4,98). Полученную смесь дегазировали посредством пропускания азота в течение 10 мин. После этого добавляли CuI (125 мг, 0,66 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (233 мг, 0,33 ммоль) и результирующую смесь дегазировали еще 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 36 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (водн.), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , 5-70% ЕТОАс/гексан) в виде бежевого твердого вещества (950 мг, 43%).

Стадия b: Продукт со Стадии a (950 мг, 1,43 ммоль) растворяли в метаноле (14 мл) и добавляли карбонат калия (592 мг, 4,29 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили (Na_2SO_4) и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-10% градиент MeOH и CH_2Cl_2), получая указанное в заголовке соединенное в виде белого твердого вещества (230 мг, 42%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3$, вычислено 384,1, найдено 384,2.

Стадия c: Указанное в заголовке соединение получали по методике, аналогичной описанной в Примере 1, получая белое твердое вещество:

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,39-7,26 (м, 5H), 7,28-7,17 (м, 1H), 6,44 (дд, $J=14,8, 4,5$ Гц, 1H), 5,25 (дт, $J=52,5, 4,1$ Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,51 (д, $J=18,1$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 540,1, найдено 540,2.

Пример 64. Синтез $[\{(2\text{R},3\text{S},4\text{S},5\text{R})\text{-}5\text{-}[6\text{-}(\text{бензилокси})\text{-}2\text{-хлор}\text{-}9\text{H}\text{-пури}\text{-}9\text{-ил}]\text{-}4\text{-фтор}\text{-}3\text{-гидроксиоксолан}\text{-}2\text{-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидроксифосфорил)метил}\}\text{фосфонової кислоты}$

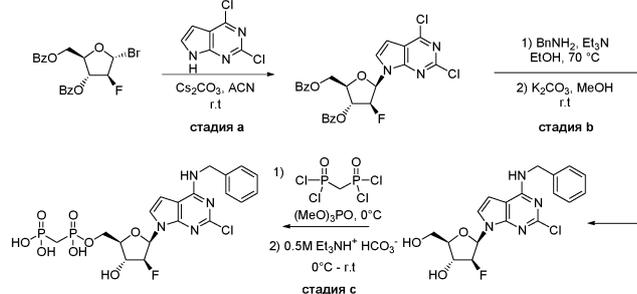


Стадия a: В атмосфере азота, гидрид натрия (90 мг, 2,26 ммоль, 1,2 экв., 60% в масле) и бензиловый спирт (10 мл) перемешивали при комнатной температуре 15 мин. Добавляли продукт со стадии b (1) из примера 29 (1,00 г, 1,88 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали напрямую методом колоночной хроматографии (0-10% MeOH в дихлорметане), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества (721 мг, 97%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClFN}_4\text{O}_4$, вычислено 395,1, найдено 395,1.

Стадия b: Продукт со Стадии a (197 мг, 0,5 ммоль) растворяли в триметилфосфате (2,5 мл) и охлаждали до 0°C . Раствор метиленис(дихлорида фосфонової кислоты) (624 мг, 2,5 ммоль, 5 экв.) в триметилфосфате (1,5 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и затем осторожно гасили при -20°C 0,5 М раствором бикарбоната триэтиламония (3,6 мл). Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 15 мин, затем перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем перемешивали при комнатной температуре еще 15 мин. Полученную смесь промывали этилацетатом (10 мл) три раза. Водный слой очищали напрямую методом обращенно-фазной ВЭЖХ (C18 колонка, 0-50% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества (40,2 мг, 15%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,55 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,46-7,35 (м, 3H), 6,49 (дд, $J=13,6, 4,7$ Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,30 (дт, $J=52,4, 4,4$ Гц, 1H), 4,53 (дт, $J=18,6, 4,7$ Гц, 1H), 4,21 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,06 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=20,6$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 551,0, найдено 551,2.

Пример 65. Синтез $(((2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\text{-}5\text{-}(6\text{-}(\text{бензиламино})\text{-}2\text{-хлор}\text{-}9\text{H}\text{-пури}\text{-}9\text{-ил})\text{-}4\text{-фтор}\text{-}3\text{-гидрокси}\text{тетрагидрофуран}\text{-}2\text{-ил})\text{метокси}\}\text{(гидроксифосфорил)метил}\}\text{фосфонової кислоты}$



Стадия a: 2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (350 мг, 1,86 ммоль) растворяли в 15 мл ацетонитрила и добавляли CS_2CO_3 (788 мг, 2,42 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре 60 мин. 2-Деокси-2-фтор- α -D-арабинофуранозил бромид 3,5-дibenzoат (787 мг, 1,86 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл ацетонитрила и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку. Полученную смесь оставляли перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Получен-

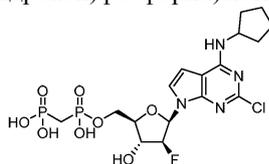
ную смесь фильтровали через слой силикагеля и упаривали. Остаток адсорбировали на силикагеле, очищали методом колоночной хроматографии (гексан/этилацетат), получая продукт в виде белого твердого вещества с выходом 49% (480 мг).

Стадия b: Смесь продукта со Стадии a (480 мг, 0,9 ммоль), бензиламина (97 мг, 0,9 ммоль) и Et₃N (91 мг, 0,9 ммоль) в безводном EtOH (4 мл) перемешивали при 65°C в течение 6 ч. Избыток растворителя удаляли в вакууме. Остаток сушили в высоком вакууме 30 мин. Метанол (4 мл) и K₂CO₃ (249 мг, 1,8 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. LCMS показал, что реакция прошла полностью. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии, получая продукт с количественным выходом.

Стадия c: Продукт со Стадии b (360 мг, 0,91 ммоль) растворяли в триметилфосфате (4 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям холодный раствор метиленбис(дихлорида фосфоновой кислоты) (801 г, 3,2 ммоль, 3,5 экв.) в триметилфосфате (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем осторожно гасили ледяным 0,5 М раствором бикарбоната триэтиламония (11 мл), перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-40% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,59-7,13 (м, 6H), 6,72 (с, 1H), 6,49 (дд, J=15,7, 4,5 Гц, 1H), 5,45-5,04 (м, 1H), 4,80-4,57 (м, 2H), 4,42 (дт, J=18,6, 4,4 Гц, 1H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,98 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 2,26 (т, J=20,5 Гц, 2H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₈H₂₂ClFN₄O₈P₂, вычислено 549,1, найдено 549,2.

Пример 66. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты

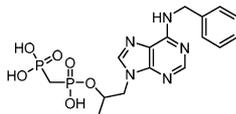


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65, используя циклопентиламин вместо бензиламина:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,72 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=15,9, 4,4 Гц, 1H), 5,15 (дт, J=52,6, 4,1 Гц, 1H), 4,52-4,35 (м, 2H), 4,15 (кв, J=6,3, 5,3 Гц, 2H), 3,97 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J=20,5 Гц, 1H), 1,98 (д, J=10,6 Гц, 2H), 1,72 (с, 2H), 1,67-1,45 (м, 5H).

ESI MS [M-H]⁻ для C₁₇H₂₄ClFN₄O₈P₂, вычислено 527,1, найдено 527,2.

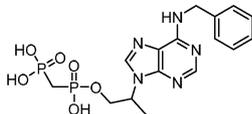
Пример 67. Синтез (((((1-(6-(бензиламино)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично стадии b из примера 1, используя соответствующий спирт: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,31 (д, J=15,8 Гц, 2H), 7,46-7,13 (м, 5H), 4,92-4,62 (м, 2H), 4,49-4,25 (м, 2H), 2,17 (тд, J=20,4, 4,8 Гц, 2H), 1,14 (д, J=6,3 Гц, 3H).

ESI MS [M+H]⁺ для C₁₆H₂₂N₅O₆P₂, вычислено 442,1, найдено 442,1.

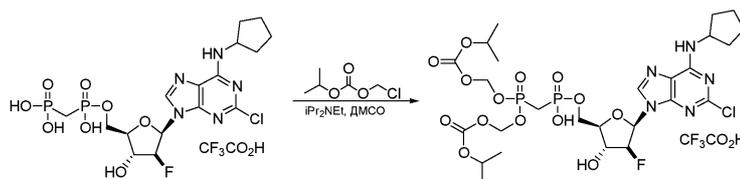
Пример 68. Синтез (((((2-(6-(бензиламино)-9H-пурин-9-ил)пропокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично стадии b из примера 1, используя соответствующий спирт:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,41-7,18 (м, 5H), 4,96-4,82 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,39-4,19 (м, 2H), 2,18 (т, J=20,5, 1,6 Гц, 2H), 1,55 (д, J=7,0 Гц, 3H). ESI MS [M+H]⁺ для C₁₆H₂₂N₅O₆P₂, вычислено 442,0, найдено 442,1.

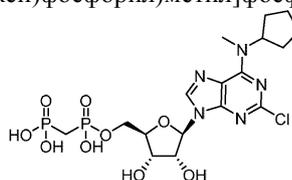
Пример 69. Синтез ((((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидроксифосфорил)метил)фосфорил)бис(окси)бис(метилен)диизопропил бис(карбоната)



Метилен бисфосфоновую кислоту (20 мг, 0,03 ммоль, трифторацетатная соль из примера 66) растворяли в 0,5 мл ДМСО. Добавляли основание Хунига (0,18 мл, 1 ммоль, 30 экв.), затем хлорметил изопропил карбонат (0,13 мл, 1 ммоль, 30 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 5 дней. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-40% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества с выходом 14% (3,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,37 (дд, $J=15,2, 4,4$ Гц, 1H), 5,67-5,43 (м, 4H), 5,24 (ддт, $J=52,1, 7,7, 4,1$ Гц, 1H), 4,79 (пд, $J=6,2, 3,8$ Гц, 2H), 4,57-4,38 (м, 1H), 4,37-4,19 (м, 2H), 4,06 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,68 (т, $J=21,2$ Гц, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,80-1,47 (м, 6H), 1,28-1,15 (м, 12H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{ClFN}_5\text{O}_{14}\text{P}_2$, вычислено 760,2, найдено 760,3.

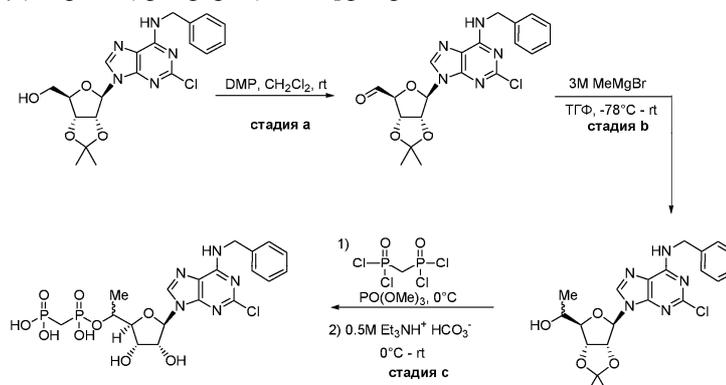
Пример 70. Синтез [(2S,3S,4R,5R)-5-{2-хлор-6-[циклопентил(метил)амино]-9H-пурин-9-ил}-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (с, 1H), 5,88 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,53-4,46 (м, 1H), 4,19 (дд, $J=5,0, 3,1$ Гц, 1H), 4,15-4,06 (м, 3H), 3,17 (ушир.с, 3H), 2,26 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,94-1,53 (м, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 542,1, найдено 542,2.

Пример 71. Синтез [(1-[2S,4R,5R)-5-[6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]этокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты



Стадия а: Спирт (4,8 г, 11,1 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (100 мл) и добавляли периодидан Десс-Мартина (5,6 г, 13,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем гасили 10%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой альдегид очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 9:1), получая желтое твердое вещество (4,8 г, колич.). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_4$, вычислено 430,1, найдено 430,2.

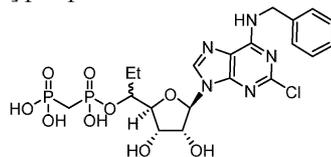
Стадия b: Продукт со Стадии а (860 мг, 2,0 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (20 мл) и охлаждали до -78°C . Добавляли по каплям 3М раствор MeMgBr в Et_2O (2 мл, 6 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл), органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт использовали далее без дополнительной очистки. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4$, вычислено 446,2, найдено 446,3.

Стадия с: Стадию фосфонирования проводили аналогично примеру 1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,00-8,88 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,37-7,17 (м, 5H), 5,81 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,70-4,51 (м, 4H), 4,32-4,25 (м, 1H), 3,83 (дд, $J=5,3, 2,6$ Гц, 1H), 2,22 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,26 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 564,1, найдено 564,1.

Пример 72.

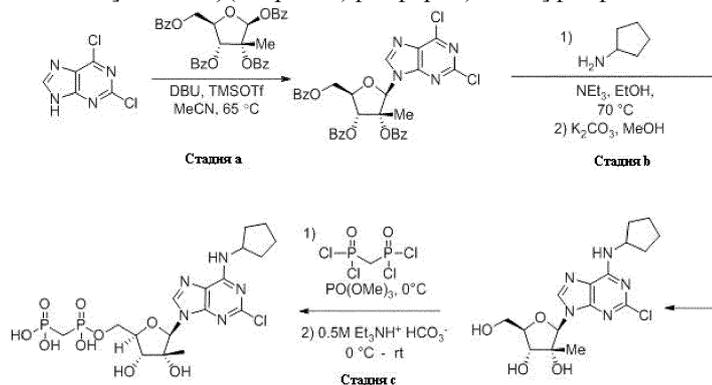
Синтез [(1-[(2S,3S,4R,5R)-5-[6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]пропокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 71.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97-8,91 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,38-7,20 (м, 5H), 5,79 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 1H), 4,34 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,89 (дд, $J=6,1, 2,2$ Гц, 1H), 2,22 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,69 (с, 1H), 1,58 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 0,90 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 578,1, найдено 578,2.

Пример 73. Синтез [(2R,3R,4R,5R)-5-[2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокси-4-метилоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Стадия а: К β -D-рибофуранозы 2-С-метил-, 1,2,3,5-тетрабензоату (4,0 г, 6,89 ммоль, 1 экв.) и 2,6-дихлорпурину (1,43 г, 7,58 ммоль, 1,1 экв.) в ацетонитриле (23 мл) при 0°C добавляли 1,8-диазабидило[5.4.0]ундец-7-ен (2,58 мл, 17,23 ммоль, 2,5 экв.), затем триметилсилил трифторметансульфонат (5,11 мл, 28,25 ммоль, 4,1 экв.) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и нагревали при 65°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия ($\times 2$) и насыщенным водным раствором хлорида натрия ($\times 1$). Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получали после колоночной хроматографии (SiO_2 , 25-66% EtOAc /Гексан) в виде белого твердого вещества (1,30 г, 97%).

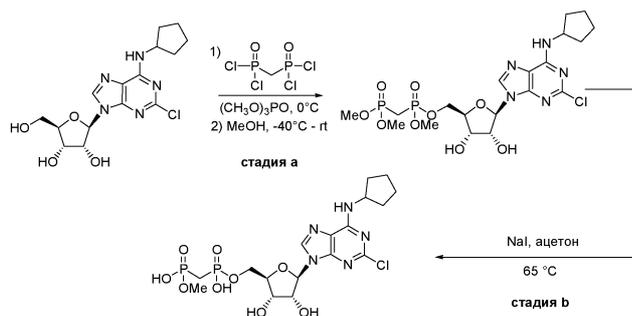
Стадия b: 1) Продукт со Стадии а (1,3 г, 2,01 ммоль), циклопентиламин (297 мкл, 3,01 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (560 мкл, 4,02 ммоль, 2,0 экв.) суспендировали в безводном EtOH (6,7 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали при пониженном давлении и полученное вещество использовали далее без дополнительной очистки.

2) Описанный выше продукт растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли карбонат калия (1,06 г, 7,63 ммоль, 3,8 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч остаток адсорбировали на целите и очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , 0%-10% ДХМ/MeOH) в виде бесцветного масла (612 мг, 79%, за две стадии).

Стадия с: Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (дд, $J=18,2, 8,1$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,42 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,27 (гепт, $J=10,6, 10,0$ Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,28 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 1,93 (д, $J=16,3$ Гц, 2H), 1,78-1,43 (м, 6H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 540,1, найдено 540,2.

Пример 74. Синтез ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил гидро((гидрокси(метокси)фосфорил)метил)фосфонат

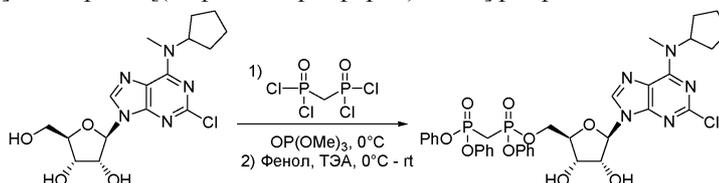


Стадия а: Нуклеозид (2,0 г, 5,4 ммоль) растворяли в триметилфосфате (30 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям холодный раствор метиленбис(дихлорида фосфоновой кислоты) (4,0 г, 16,2 ммоль, 3 экв.) в триметилфосфате (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем охлаждали примерно до -40°C, добавляли безводный MeOH (30 мл) и медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 (80 мл) и разбавляли водой (150 мл) и EtOAc (150 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Продукт очищали сначала методом колоночной хроматографии (SiO_2 , EtOAc→EtOAc:MeOH, 8:2) и затем методом обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке C18 (H_2O + 0,1% ТФУК/ацетонитрил + 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества с выходом 11% (405 мг). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 570,1, найдено 570,2.

Стадия b: В раствор продукта со Стадии а (75 мг, 0,13 ммоль) в ацетоне (1 мл), добавляли иодид натрия (50 мг, 0,33 ммоль). Полученный раствор нагревали при 65°C в течение 6 ч. Растворитель упаривали; остаток растворяли в воде и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (C 18 колонка, 0-40% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества с выходом 62% (51 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,04 (ушир.с, 1H), 4,53 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,47-4,34 (м, 1H), 4,24-3,95 (м, 4H), 3,58 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 2,37 (дд, $J=20,5$, 20,5 Гц, 2H), 2,07-1,36 (м, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 542,8, найдено 542,2.

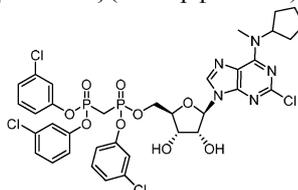
Пример 75. Синтез [(2R,3S,4R,5R)-5-{2-хлор-6-[циклопентил(метил)амино]-9H-пурин-9-ил}-3,4-игидроксиоксолан-2-ил]метилфенил[(дифеноксифосфорил)метил]фосфонат



Спирт (380 мг, 1 ммоль) растворяли в триметилфосфате (5 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям холодный раствор метиленбис(дихлорида фосфоновой кислоты) (375 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) в триметилфосфате (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли твердый фенол (470 мг, 5 ммоль, 5 экв.), и после растворения добавляли по каплям ТЭА (835 мкл, 6 ммоль, 6 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали продукт метил-трет-бутиловым эфиром (2 × 10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан→100% EtOAc), получая белое твердое вещество (80 мг, 10%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 4H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,25-7,11 (м, 9H), 5,89 (дд, $J=5,3$, 3,2 Гц, 1H), 5,63 (дд, $J=6,0$, 4,4 Гц, 1H), 5,47-5,41 (м, 1H), 4,62-4,54 (м, 1H), 4,49-4,32 (м, 2H), 4,28-4,08 (м, 1H), 3,67-3,47 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,90-1,52 (м, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 770,2, найдено 770,3.

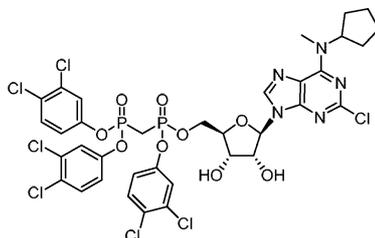
Пример 76. Синтез бис(3-хлорфенил)[{[(2R,3S,4R,5R)-5-{2-хлор-6-[циклопентил(метил)амино]9H-пурин-9-ил}-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(3-хлорфенокси)фосфорил)метил]фосфоната



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 75.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,34-7,05 (м, 10H), 5,88 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,59-4,36 (м, 3H), 4,26-4,10 (м, 2H), 3,86-3,70 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,90-1,46 (м, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{Cl}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 872,1, найдено 872,2.

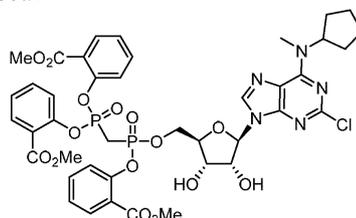
Пример 77. Синтез бис(3,4-дихлорфенил)[{[(2R,3S,4R,5R)-5-{2-хлор-6-[циклопентил(метил)амино]-9H-пурин-9-ил}-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(3,4-дихлорфенокси)фосфорил]метил]фосфоната



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 75.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,52-7,40 (м, 3H), 7,32-7,04 (м, 4H), 5,87 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,63 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,43 (дд, $J=5,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,59-4,35 (м, 3H), 4,30-4,08 (м, 2H), 3,85 (т, $J=22,0$ Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,89-1,45 (м, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{Cl}_7\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 974,0, найдено 974,2.

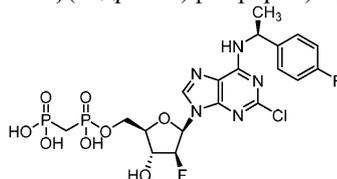
Пример 78. Синтез метил 2-({[(2R,3S,4R,5R)-5-{2-хлор-6-[циклопентил(метил)амино]-9H-пурин-9-ил}-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}[2-(метоксикарбонил)фенокси]фосфорил]метил}[2-(метоксикарбонил)фенокси]фосфорил}окси)бензоат



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 75.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31-8,27 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 3H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,36-7,17 (м, 6H), 5,83 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,60-5,52 (м, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,55-4,29 (м, 3H), 4,15-4,04 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 2H), 3,72-3,65 (м, 3H), 3,32 (с, 9H), 1,88-1,47 (м, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{ClN}_5\text{O}_{15}\text{P}_2$, вычислено 944,2, найдено 944,3.

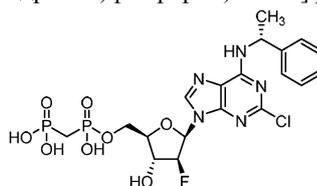
Пример 79. Синтез [{[(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-{(1S)-1-(4-фторфенил)этил}амино)-9H-пурин-9-ил]-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил]метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,45 (ушир.с, 2H), 7,11 (тд, $J=9,1, 1,4$ Гц, 2H), 6,34 (дд, $J=14,3, 4,6$ Гц, 1H), 5,39 (ушир.с, 1H), 5,31- ,12 (м, 1H), 5,14 (ушир.с, 1H), 4,48 (дт, $J=8,5, 4,5$ Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,01 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,24 (т, $J=20,4$ Гц, 3H), 1,51 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 584,1, найдено 584,2.

Пример 80. Синтез [{[(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-{(1R)-1-фенилэтил}амино)-9H-пурин-9-ил]-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил]метил]фосфоновой кислоты

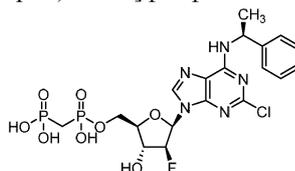


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,42 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,19 (ушир.с, 1H), 6,34 (дд, $J=14,8, 4,4$ Гц, 1H), 5,39 (ушир.с, 1H), 5,23 (д, $J=52,6$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=19,2$ Гц, 2H), 4,17 (ушир.с, 2H), 4,01 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,24 (т, $J=20,6$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 566,1, найдено 566,1.

Пример 81.

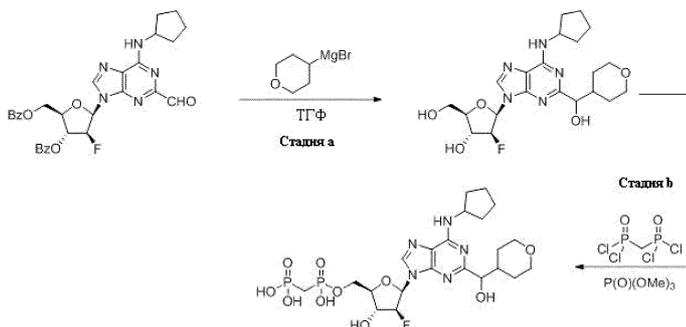
Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-[[1(1S)-1-фенилэтил]амино]-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 29.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,41 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 5,39 (ушир.с, 1H), 5,21 (д, $J=52,5$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=18,3$ Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,01 (с, 1H), 2,24 (т, $J=20,6$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 566,1, найдено 566,1.

Пример 82. Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-[6-(циклопентиламино)-2-[гидрокси(оксан-4-ил)метил]-9Н-пурин-9-ил]-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты

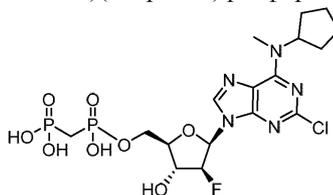


Стадия а: Продукт со стадии б из примера 58 (1,00 г, 1,75 ммоль) растворяли в ТГФ (9 мл) и охлаждали до -78°C . Добавляли по каплям 4-тетрагидропиранилмагния бромид (9 мл, 8,75 ммоль, 0,2М в ТГФ). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , добавляли метанол (50 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь всухую загружали на силикагель и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества (273 мг, 35%).

Стадия б: Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде белого твердого вещества (44 мг; 29%) аналогично примеру 29;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,60-6,40 (м, 1H), 5,26 (д, $J=53,3$ Гц, 1H), 4,63-4,39 (м, 2H), 4,30-4,13 (м, 2H), 4,13-3,97 (м, 1H), 3,94-3,75 (м, 2H), 3,38-3,13 (м, 2H), 2,26 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 2,17-1,85 (м, 3H), 1,85-1,22 (м, 12H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 606,2, найдено 606,3.

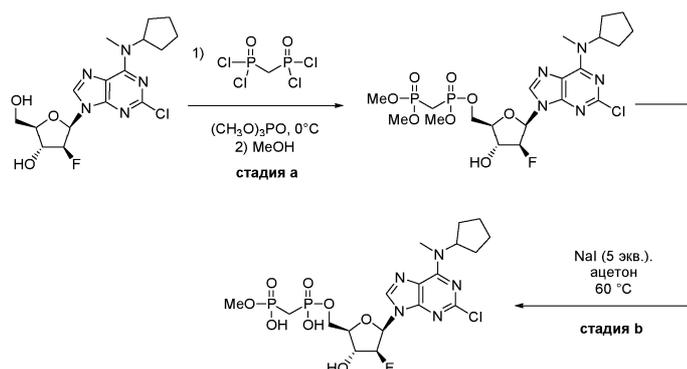
Пример 83. Синтез (((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентил(метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты



Данное соединение получали аналогично примеру 29.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,7 (ушир.с, 2H), 8,30 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,40 (дд, $J=14,3$, 4,6 Гц, 1H), 6,09 (ушир.с, 1H), 5,25 (дт, $J=52,5$, 4,3 Гц, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,23-4,14 (м, 2H), 4,09-3,98 (м, 1H), 2,28 (дд, $J=20,5$ Гц, $J=20,5$ Гц, 2H), 2,5 (с, 3H), 1,96-1,44 (м, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 544,8, найдено: 544,2.

Пример 84. Синтез ((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентил(метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилгидро((гидрокси(метокси)фосфорилметил)фосфоната



Стадия а: 2-хлорпурин фторрибозид (579 мг, 1,5 ммоль) растворяли в триметилфосфате (7,5 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем добавляли по каплям холодный раствор метиленбис(дихлорида фосфоновой кислоты) (1,87 г, 7,5 ммоль, 5 экв.) в триметилфосфате (4,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, затем осторожно гасили метанолом (7 мл) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем 1 час при комнатной температуре и затем 3 часа при 40°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме и растворяли в этилацетате (20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент метанола в дихлорметане от 0 до 10%), получая целевой продукт в виде светло-желтого твердого вещества (701 мг, 80%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (дд, $J=12,0$, 2,3 Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=15,5$, 4,4 Гц, 1H), 6,15 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,43-5,07 (м, 1H), 4,60-4,39 (м, 1H), 4,27 (кв, $J=7,3$, 5,7 Гц, 2H), 4,12-4,03 (д.кв, $J=9,6$, 5,3 Гц, 1H), 3,69-3,59 (м, 9H), 2,96-2,74 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,04-1,42 (м, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 586,9, найдено 586,2.

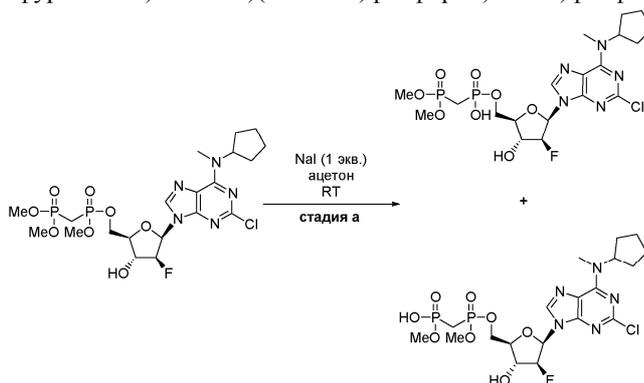
Стадия б: В раствор продукта со Стадии а (58 мг, 0,1 ммоль) в ацетоне (1 мл), добавляли иодид натрия (75 мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор нагревали при 60°C в течение 24 ч. Растворитель упаривали, остаток растворяли в воде и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-30% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества с выходом 65% (42 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,40 (дд, $J=14,6$, 4,6 Гц, 1H), 5,25 (дт, $J=52,4$, 4,2 Гц, 1H), 4,48 (дт, $J=18,3$, 4,4 Гц, 1H), 4,18 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04 (м, 2H), 3,58 (д, $J=11,2$ Гц, 3H), 2,5 (с, 3H), 2,39 (дд, $J=20,4$ Гц, $J=20,4$ Гц, 2H), 2,00-1,42 (м, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 558,8, найдено 558,2.

Пример 85.

Синтез ((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентил(метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил гидро((диметоксифосфорил)метил)фосфонат и

Синтез метил гидро((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентил(метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(метокси)фосфорил)метил)фосфоната



Стадия а: В раствор продукта из примера 83, стадия а (150 мг, 0,26 ммоль) в ацетоне (3 мл) добавляли иодид натрия (40 мг, 0,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Растворитель упаривали, остаток растворяли в воде и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (С 18 колонка, 0-30% градиент ацетонитрила и воды с 0,1% ТФУК), получая ((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентил(метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил гидро((диметоксифосфорил)метил)фосфоната в виде белого твердого вещества с выходом 20% (35 мг).

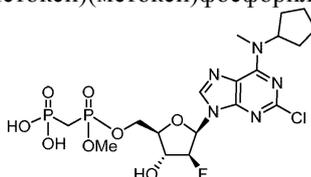
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,41 (дд, $J=14,9$, 4,5 Гц, 1H), 5,25 (дт, $J=52,3$, 4,1 Гц, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,24-4,12 (м, 2H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,66 (д, $J=2,0$ Гц, 3H), 3,63 (д, $J=2,0$ Гц, 3H), 2,60 (дд, $J=20,8$ Гц, $J=20,8$ Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,01-1,55 (м, 9H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для

$C_{19}H_{29}ClFN_5O_8P_2$, вычислено 572,9, найдено 572,3.

Метил гидро((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентил(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(метокси)фосфорил)метил)-фосфонат в виде белого твердого вещества как 1:1 смесь диастереоизомеров с выходом 30% (52 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,34 (д, $J=2,3$ Гц, 0,5H, 1^{bis} диастереомер), 8,30 (д, $J=2,3$ Гц, 0,5H, 2^{ois} диастереомер), 6,54-6,32 (м, 1H), 5,38-5,11 (м, 1H), 4,59-4,39 (м, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,07 (м, 1H), 3,64 (д, $J=11,3$ Гц, 3H), 3,59 (д, $J=11,2$, 1,5H, 1^{bis} диастереомер), 3,59 (д, $J=11,2$, 1,5H, 1^{ois} диастереомер), 2,69-2,53 (м, 2H), 2,5 (с, 3H), 1,97-1,52 (м, 9H). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{19}H_{29}ClFN_5O_8P_2$, вычислено 572,9, найдено 572,2.

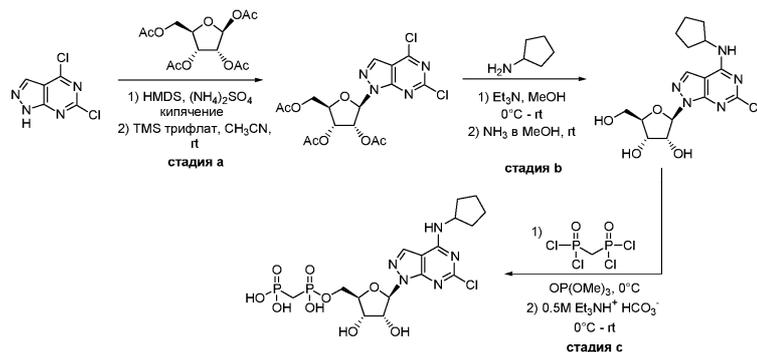
Пример 86. Синтез (((((2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентил(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(метокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Данное соединение получали получали в виде 1:1 смеси диастереоизомеров аналогично примеру 84.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,34 (д, $J=2,3$ Гц, 0,5H, 1^{bis} диастереомер), 8,29 (д, $J=2,3$ Гц, 0,5H, 2^{ois} диастереомер), 6,52-6,32 (м, 1H), 6,07 (ушир.с, 1H), 5,34-5,14 (м, 1H), 4,56-4,43 (м, 1H), 4,30-4,21 (м, 2H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,63 (д, $J=11,2$ Гц, 1,5H, 1^{bis} диастереомер), 3,63 (д, $J=11,2$ Гц, 1,5H, 2^{ois} диастереомер), 2,50 (с, 3H), 2,48-2,34 (м, 2H), 1,92-1,53 (м, 9H). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{18}H_{27}ClFN_5O_8P_2$, вычислено 558,3, найдено 558,2.

Пример 87. Синтез [({(2R,3S,4R,5R)-5-[6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Стадия а: 4,6-Дихлор-N-пиразоло[3,4-d]пиримидин (25g, 132 ммоль) и сульфат аммония (0,20 г, 1,5 ммоль) растворяли в 150 мл гексаметилдисилазана. Полученную смесь затем нагревали до кипения и перемешивали в течение 3 ч. Полученную смесь затем упаривали досуха. Твердый остаток затем растворяли в 300 мл ацетонитрила и добавляли защищенную рибозу (50,6 г, 159 ммоль). Полученную смесь охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли по каплям TMSOTf (27 мл, 145 ммоль). Полученную смесь затем нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Полученную смесь затем упаривали и растворяли в этилацетат. Органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/этилацетат), получая целевое соединение (48 г, 108 ммоль) с общим выходом 82%.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,75 (с, 1H), 6,47 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,82 (дд, $J=5,3$, 3,2 Гц, 1H), 5,63 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,12-4,02 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,97 (с, 3H). ESI MS $[M+Na]^+$ для $C_{16}H_{16}Cl_2N_4NaO_7$, вычислено 469,0, найдено 469,0.

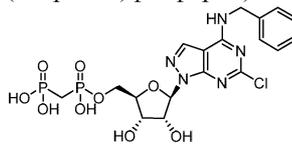
Стадия b: Продукт со Стадии а (22 г, 49,3 ммоль) растворяли в MeOH (100 мл) и охлаждали до $0^\circ C$. Добавляли циклопентиламин (5,1 г, 51,8 ммоль, 1,05 экв.) и триэтиламин (7,2 мл, 51,8 ммоль, 1,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 15 мин, затем при комнатной температуре 4 ч. Добавляли 7M раствор NH_3 в MeOH (60 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 день. Реакционную смесь упаривали, и сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки. ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{15}H_{21}ClN_5O_4$, вычислено 370,1, найдено 370,2.

Стадия c: Стадию фосфорилирования проводили аналогично примеру 1.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 6,00 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,49 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,41 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 1H), 2,16 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 2,04-1,91 (м, 2H), 1,79-1,45 (м, 6H). ESI MS $[M+H]^+$ для $C_{16}H_{25}ClN_5O_9P_2$, вычислено 528,1,

найдено 528,2.

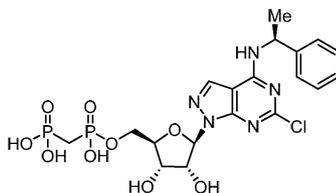
Пример 88. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-[4-(бензиламино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,38-9,18 (м, 1H), 8,35-8,16 (м, 1H), 7,39-7,19 (м, 5H), 6,07-5,94 (м, 1H), 4,69 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,58-4,44 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 3,96-3,80 (м, 1H), 2,17 (т, J=20,9 Гц, 2H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₈H₂₂ClN₅O₉P₂, вычислено 548,1, найдено 548,1.

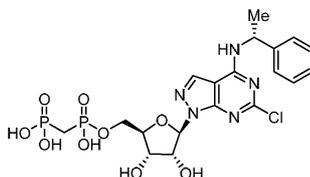
Пример 89. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-[(1S)-1-фенилэтил]амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил] фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26-8,95 (м, 1H), 8,35-8,17 (м, 1H), 7,48-7,28 (м, 4H), 7,28-7,09 (м, 1H), 6,09-5,87 (м, 1H), 5,42 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,60-4,33 (м, 1H), 4,33-4,16 (м, 1H), 4,13-3,96 (м, 2H), 3,97-3,80 (м, 1H), 2,35-1,95 (м, 2H), 1,62-1,36 (м, 3H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₉H₂₄ClN₅O₉P₂, вычислено 562,1, найдено 562,2.

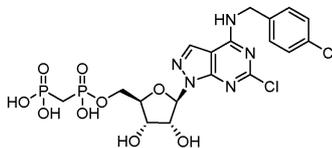
Пример 90. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-[(1R)-1-фенилэтил]амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,48-7,30 (м, 4H), 7,28-7,15 (м, 1H), 6,09-5,79 (м, 1H), 5,47-5,36 (м, 1H), 4,58-4,42 (м, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 4,17-3,95 (м, 2H), 3,95-3,79 (м, 1H), 2,18 (т, J=20,8 Гц, 2H), 1,71-1,37 (м, 4H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₉H₂₄ClN₅O₉P₂, вычислено 562,1, найдено 562,2.

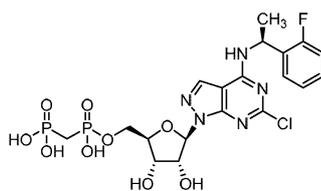
Пример 91. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-[(4-хлорфенил)метил]амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41-9,19 (м, 1H), 8,32-8,17 (м, 1H), 7,43-7,30 (м, 4H), 6,02 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,68 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,56-4,45 (м, 1H), 4,33-4,18 (м, 1H), 4,13-3,80 (м, 2H), 3,62-3,44 (м, 1H), 2,17 (т, J=20,4 Гц, 1H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₉P₂, вычислено 582,0, найдено 582,0.

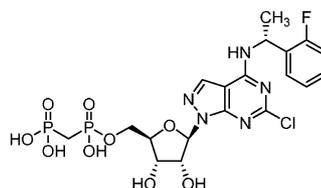
Пример 92. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-[(1S)-1-(2-фторфенил)этил]амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,28-9,15 (м, 1H), 8,33 (дд, $J=1,5, 0,7$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=7,8, 5,6$ Гц, 1H), 7,23-7,08 (м, 2H), 6,00 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,65-5,51 (м, 1H), 4,48 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,05 (д.кв., $J=10,1, 5,9, 5,2$ Гц, 2H), 3,88 (дт, $J=11,3, 6,0$ Гц, 1H), 2,29-2,08 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 1,53 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 582,1, найдено 582,1.

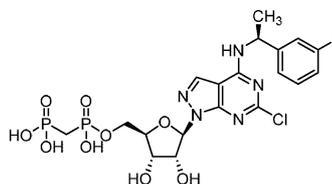
Пример 93. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{[(1R)-1-(2-фторфенил)этил]амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,23 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,44 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,18 (дт, $J=9,4, 6,4$ Гц, 2H), 6,00 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 5,60 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,51 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,05 (тт, $J=10,1, 5,8$ Гц, 2H), 3,88 (дд, $J=11,0, 6,2$ Гц, 1H), 2,17 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 1,53 (д, $J=6,7$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 582,1, найдено 582,1.

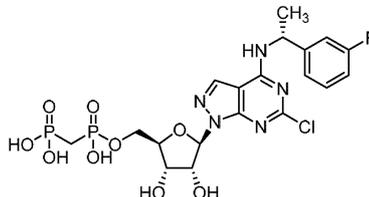
Пример 94. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{[(1S)-1-(3-фторфенил)этил]амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,17 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,50-7,30 (м, 1H), 7,22 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,06 (тд, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,41 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,48 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,05 (д.кв., $J=11,7, 6,5$ Гц, 2H), 3,88 (дт, $J=11,2, 6,2$ Гц, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,53 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 582,1, найдено 582,1.

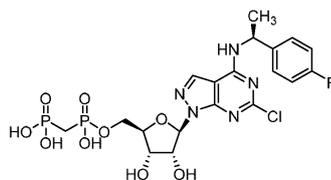
Пример 95. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{[(1R)-1-(3-фторфенил)этил]амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,18 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,31 (т, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 7,23 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,07 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 5,42 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,51 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,11-3,98 (м, 2H), 3,88 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 582,1, найдено 582,1.

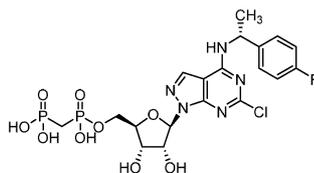
Пример 96. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,16 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=8,4, 5,4$ Гц, 2H), 7,15 (тд, $J=8,9, 1,2$ Гц, 2H), 6,00 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,40 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,48 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,18-3,95 (м, 2H), 3,95-3,82 (м, 1H), 2,16 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=7,2$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 582,1, найдено 582,1

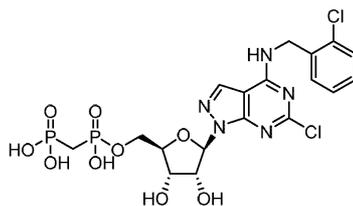
Пример 97. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{(1R)-1-(4-фторфенил)этил}амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,16 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,30 (т, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,42 (дт, $J=6,1, 3,2$ Гц, 2H), 7,23-7,08 (м, 2H), 6,00 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 5,40 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,15-3,98 (м, 2H), 3,87 (кв, $J=8,1, 5,5$ Гц, 1H), 2,16 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=6,9$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 582,1, найдено 582,1.

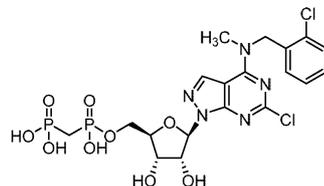
Пример 98. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{(2-хлорфенил)метил}амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,29 (с, 1H), 8,29 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=5,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,32 (дт, $J=6,6, 2,5$ Гц, 2H), 6,07-6,00 (м, 1H), 4,84-4,69 (м, 2H), 4,51 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,89 (с, 1H), 2,16 (т, $J=20,6$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 584,0, найдено 584,1.

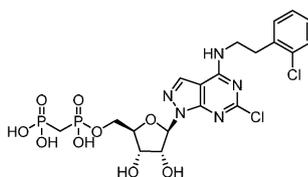
Пример 99. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{(2-хлорфенил)метил}(метил)амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,38-7,24 (м, 2H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,08 (ушир.с, 1H), 5,04 (ушир.с, 2H), 4,50 (д, $J=30,8$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=39,5$ Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,89 (с, 1H), 3,37 (д, $J=54,8$ Гц, 3H), 2,15 (т, $J=20,8$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 598,0, найдено 598,1.

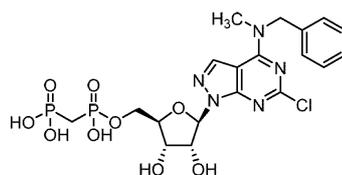
Пример 100. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{2-(2-хлорфенил)этил}амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,28-8,10 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 7,33 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,00 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=14,9$ Гц, 2H), 3,87 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,69 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,15 (т, $J=20,4$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 598,0, найдено 598,2

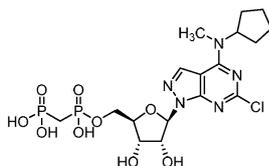
Пример 101. Синтез [($\{[(2\text{R},3\text{S},4\text{R},5\text{R})\text{-}5\text{-}\{4\text{-}[\text{бензил(метил)амино}]\text{-}6\text{-хлор-}1\text{H-пиразоло}[3,4\text{-}d]\text{пиримидин-}1\text{-ил}\}\text{-}3,4\text{-дигидроксиоксолан-}2\text{-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидрокси)фосфорилметил}\}\text{фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,30 (дд, $J=20,4, 7,5$ Гц, 5H), 6,07 (ушир.с, 1H), 4,99 (ушир.с, 1H), 4,53 (ушир.с, 1H), 4,28 (ушир.с, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,37-3,24 (м, 3H), 2,14 (т, $J=20,9$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 564,1, найдено 564,1.

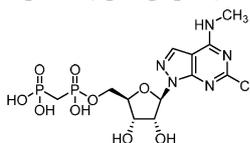
Пример 102. Синтез [($\{[(2\text{R},3\text{S},4\text{R},5\text{R})\text{-}5\text{-}\{6\text{-хлор-}4\text{-}[\text{циклопентил(метил)амино}]\text{-}1\text{H-пиразоло}[3,4\text{-}d]\text{пиримидин-}1\text{-ил}\}\text{-}3,4\text{-дигидроксиоксолан-}2\text{-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидрокси)фосфорилметил}\}\text{фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,51 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,14-3,96 (м, 2H), 3,88 (с, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,14 (т, $J=19,9$ Гц, 2H), 1,67 (ушир.с, 8H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 542,1, найдено 542,2.

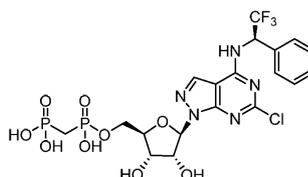
Пример 103. Синтез [($\{[(2\text{R},3\text{S},4\text{R},5\text{R})\text{-}5\text{-}\{6\text{-хлор-}4\text{-}(\text{метиламино})\text{-}1\text{H-пиразоло}[3,4\text{-}d]\text{пиримидин-}1\text{-ил}\}\text{-}3,4\text{-дигидроксиоксолан-}2\text{-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидрокси)фосфорилметил}\}\text{фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,01 (ушир.с, 1H), 4,50 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,26 (ушир.с, 1H), 4,05 (ушир.с, 2H), 3,88 (ушир.с, 1H), 2,95 (д, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,15 (т, $J=20,4$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 474,0, найдено 474,2.

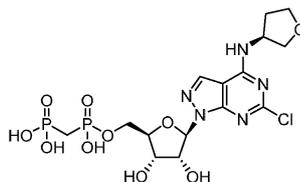
Пример 104. Синтез [($\{[(2\text{R},3\text{S},4\text{R},5\text{R})\text{-}5\text{-}\{6\text{-хлор-}4\text{-}[(1\text{R})\text{-}2,2,2\text{-трифтор-}1\text{-фенилэтил}]\text{амино}\}\text{-}1\text{H-пиразоло}[3,4\text{-}d]\text{пиримидин-}1\text{-ил}\}\text{-}3,4\text{-дигидроксиоксолан-}2\text{-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидрокси)фосфорилметил}\}\text{фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,56-7,31 (м, 3H), 6,33 (п, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,16-4,00 (м, 2H), 3,90 (дд, $J=10,6, 5,8$ Гц, 1H), 2,18 (т, $J=20,5$ Гц, 2H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 616,1, найдено 616,2.

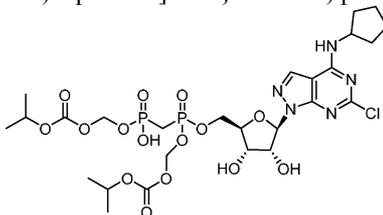
Пример 105. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{(3S)-оксолан-3-ил}амино})-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,01 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,50 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,15-3,99 (м, 2H), 3,95-3,81 (м, 3H), 3,74 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,67-3,58 (м, 1H), 2,35-2,06 (м, 3H), 1,98-1,80 (м, 1H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_{10}\text{P}_2$, вычислено 528,1, найдено 528,2.

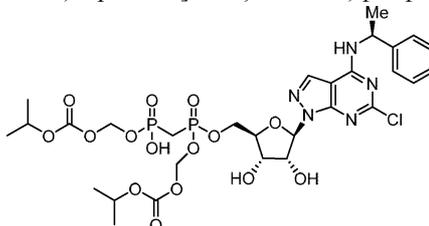
Пример 106. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}({(пропан-2-илокси)карбонил)окси} метокси)фосфорил)метил]({(пропан-2-илокси)карбонил)окси} метокси)фосфиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 69.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71-8,60 (м, 1H), 8,26-8,15 (м, 1H), 6,02-5,96 (м, 1H), 5,60-5,38 (м, 5H), 4,87-4,68 (м, 2H), 4,51-4,37 (м, 2H), 4,33-3,79 (м, 5H), 2,74-2,53 (м, 2H), 2,07-1,89 (м, 2H), 1,79-1,42 (м, 7H), 1,27-1,12 (м, 12H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_{15}\text{P}_2$, вычислено 758,2, найдено 758,3.

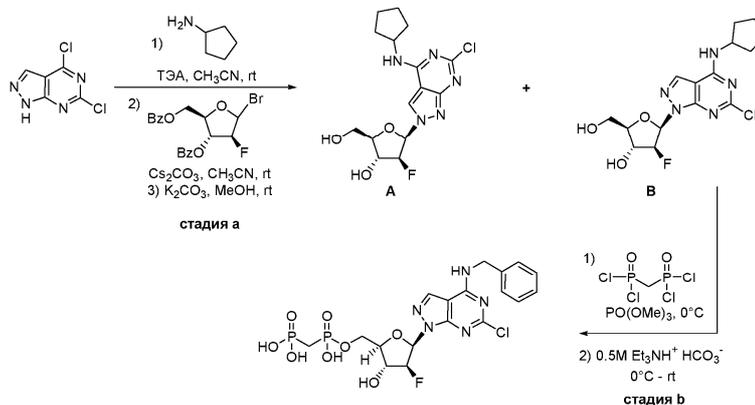
Пример 107. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-{{(1S)-1-фенилэтил}амино})-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}({(пропан-2-илокси)карбонил)окси} метокси)фосфорил)метил]({(пропан-2-илокси)карбонил)окси} метокси)фосфиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 69.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,17 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,32-8,27 (м, 1H), 7,42-7,28 (м, 4H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,01 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,58-5,32 (м, 6H), 4,84-4,69 (м, 2H), 4,49-4,37 (м, 1H), 4,37-3,81 (м, 5H), 2,72-2,52 (м, 1H), 1,53 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,28-1,17 (м, 12H). ESI MS $[\text{M-H}]^-$ для $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_{15}\text{P}_2$, вычислено 794,2, найдено 794,2.

Пример 108. Синтез [({[(2R,3R,4S,5R)-5-[4-(бензиламино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



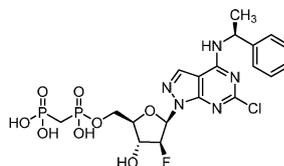
Стадия а: 4,6-дихлор-N-пиразоло[3,4-d]пиримидин (1,0 г, 5,3 ммоль) растворяли в безводном CH_3CN (10 мл), добавляли циклопентиламин (478 мг, 5,6 ммоль, 1,05 экв.) и затем ТЭА (779 мкл, 5,6

ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли безводный CS_2CO_3 (3,4 г, 10,6 ммоль, 2 экв.) и бромид (2,2 г, 5,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли безводный K_2CO_3 (2,2 г, 15,9 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, упаривали с силикагелем и очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан \rightarrow 100% EtOAc), получая сначала продукт В (800 мг, 41%) и затем продукт А (600 мг, 30%). Для В: ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, вычислено 372,1, найдено 372,2.

Стадия b: Стадию фосфонилирования проводили аналогично примеру 1, используя продукт В со Стадии a:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 6,52 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,50-5,29 (м, 1H), 4,75 (дт, $J=18,7, 7,5$ Гц, 1H), 4,43 (гепт, $J= 6,9$ Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 1H), 4,18-4,05 (м, 1H), 4,04-3,92 (м, 1H), 2,20 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,80-1,46 (м, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 530,1, найдено 530,2.

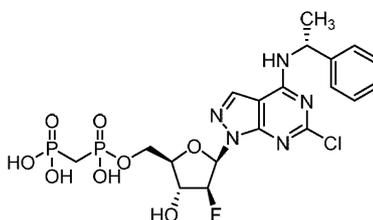
Пример 109. Синтез [($\{(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\}$ -5-(6-хлор-4- $\{(1\text{S})$ -1-фенилэтил)амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидроксифосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 108.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,19 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,40 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,33 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,23 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), , 6,34 (дд, $J=14,3, 4,6$ Гц, 1H), 5,39 (ушир.с, 1H), 5,31-5,12 (м, 1H), 5,14 (ушир.с, 1H), 4,48 (дт, $J=18,5, 4,5$ Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,01 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,24 (т, $J=20,4$ Гц, 3H), 1,51 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 566,1, найдено 566,1.

Пример 110. Синтез [($\{(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\}$ -5-(6-хлор-4- $\{(1\text{R})$ -1-фенилэтил)амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидроксифосфорил)метил]фосфоновой кислоты

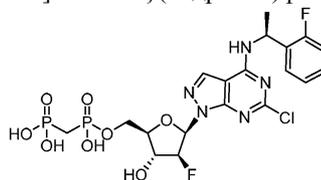


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 108.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,33 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,24 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,51-5,23 (м, 2H), 4,82-4,66 (м, 1H), 4,22 (ушир.с, 1H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,94 (ушир.с, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,53 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 566,1, найдено 566,2.

Пример 111.

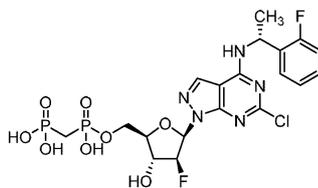
Синтез [($\{(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\}$ -5-(6-хлор-4- $\{(1\text{S})$ -1-(2-фторфенил)этил)амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидроксифосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 108.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,37-7,25 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 6,51 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,59 (п, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,49-5,26 (м, 1H), 4,74 (дт, $J=18,4, 7,6$ Гц, 1H), 4,30-4,17 (м, 1H), 4,15-4,02 (м, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,54 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 584,1, найдено 584,2.

Пример 112. Синтез [($\{(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\}$ -5-(6-хлор-4- $\{(1\text{R})$ -1-(2-фторфенил)этил)амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидроксифосфорил)метил]фосфоновой кислоты

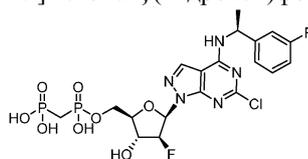


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 108.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37-9,16 (м, 1H), 8,36 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,18 (дт, $J=10,6, 5,6$ Гц, 2H), 6,51 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,60 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,53-5,22 (м, 1H), 4,84-4,64 (м, 1H), 4,31-4,16 (м, 1H), 4,16-4,00 (м, 1H), 3,94 (п, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,18 (т, $J=20,4$ Гц, 2H), 1,54 (д, $J=7,2$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 584,1, найдено 584,2.

Пример 113.

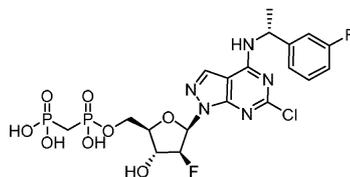
Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-(6-хлор-4-{{(1S)-1-(3-фторфенил)этил}амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 108.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,46-7,30 (м, 1H), 7,27-7,16 (м, 2H), 7,12-7,00 (м, 1H), 6,51 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,49-5,26 (м, 2H), 4,74 (дт, $J=18,4, 7,6$ Гц, 1H), 4,29-4,18 (м, 1H), 4,14-4,02 (м, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,54 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 584,1, найдено 584,2.

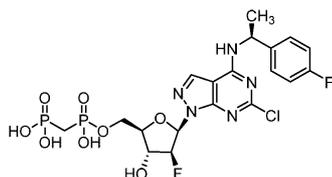
Пример 114. Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-(6-хлор-4-{{(1R)-1-(2-фторфенил)этил}амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 108.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,51 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,49-5,29 (м, 2H), 4,74 (дт, $J=18,8, 7,8$ Гц, 1H), 4,29-4,18 (м, 1H), 4,15-4,03 (м, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,54 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 584,1, найдено 584,2.

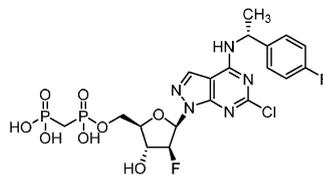
Пример 115. Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-(6-хлор-4-{{(1S)-1-(4-фторфенил)этил}амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 108.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,45 (дд, $J=8,7, 5,6$ Гц, 2H), 7,17 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,52 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,53-5,27 (м, 2H), 4,75 (дт, $J=18,7, 7,6$ Гц, 1H), 4,31-4,20 (м, 1H), 4,17-4,04 (м, 1H), 3,97 (дд, $J=7,5, 3,9$ Гц, 1H), 2,19 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,54 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 584,1, найдено 584,2.

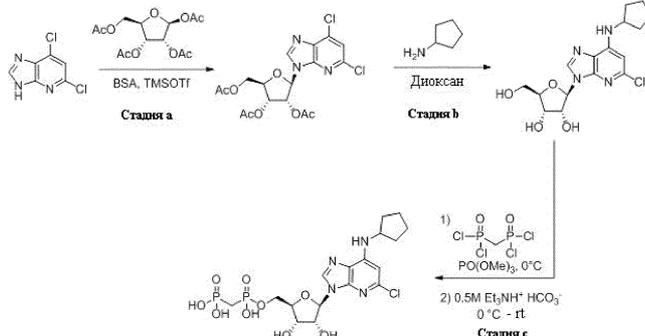
Пример 116. Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-(6-хлор-4-{{(1R)-1-(4-фторфенил)этил}амино}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 108.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54-7,37 (м, 2H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,52 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,60-5,23 (м, 2H), 4,76 (дт, J=18,7, 7,6 Гц, 1H), 4,24 (дт, J=7,4, 4,8 Гц, 1H), 4,09 (дт, J=10,9, 7,4 Гц, 1H), 3,96 (дт, J=10,7, 5,3 Гц, 1H), 2,19 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,54 (д, J=7,1 Гц, 3H). ESI MS [M+H]⁺ для C₁₉H₂₃ClF₂N₅O₈P₂, вычислено 584,1, найдено 584,2.

Пример 117. Синтез [({(2R,3S,4R,5R)-5-[5-хлор-7-(циклопентиламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



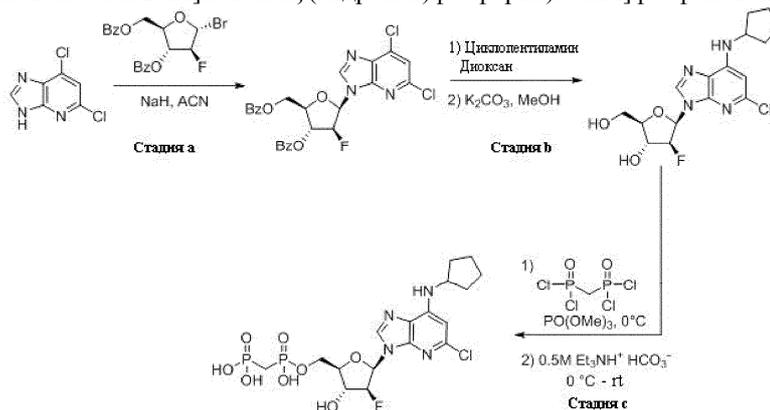
Стадия а: В раствор 5,7-дихлоримидазо[4,5-*b*]пиридина (376 мг, 2 ммоль) в MeCN (14 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли *N,O*-Бис(триметилсилил)ацетамид (0,523 мл, 2,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли по каплям раствор бета-*D*-рибофуранозы 1,2,3,5-тетраацетата (726 мг, 2,28 ммоль) в MeCN (7 мл) и триметилсилил трифторметансульфоната (0,471 мл, 2,60 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), после этого экстрагировали три раза этилацетатом (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали.

Стадия б: В остаток добавляли диосгенин (2 мл) и циклопентиламин (0,987 мл, 10 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь загружали на силикагель и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ), получая целевой продукт в виде коричневого твердого вещества (298 мг, 40%).

Стадия с: Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде белого твердого вещества (10 мг; 6%) аналогично примеру 1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 7,12 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,91 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,53 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 4,18-4,05 (м, 3H), 2,26 (т, J=20,5 Гц, 2H), 2,04-1,91 (м, 2H), 1,76-1,64 (м, 2H), 1,64-1,48 (м, 4H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₇H₂₄ClN₄O₉P₂, вычислено 525,1, найдено 525,2.

Пример 118. Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-[5-хлор-7-(циклопентиламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Стадия а: В раствор 5,7-дихлоримидазо[4,5-*b*]пиридина (564 мг, 3 ммоль) в MeCN (18 мл) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (130 мг, 3,24 ммоль, 60% суспензия в масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Добавляли при комнатной температуре раствор 2,3,5-три-*O*-бензоил-*D*-рибофуранозил бромида в MeCN (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (5 мл) и бикарбоната натрия (5 г), фильтровали через целит и упаривали.

Стадия б: 1) В остаток добавляли диосгенин (5 мл) и циклопентиламин (1,48 мл, 15 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры.

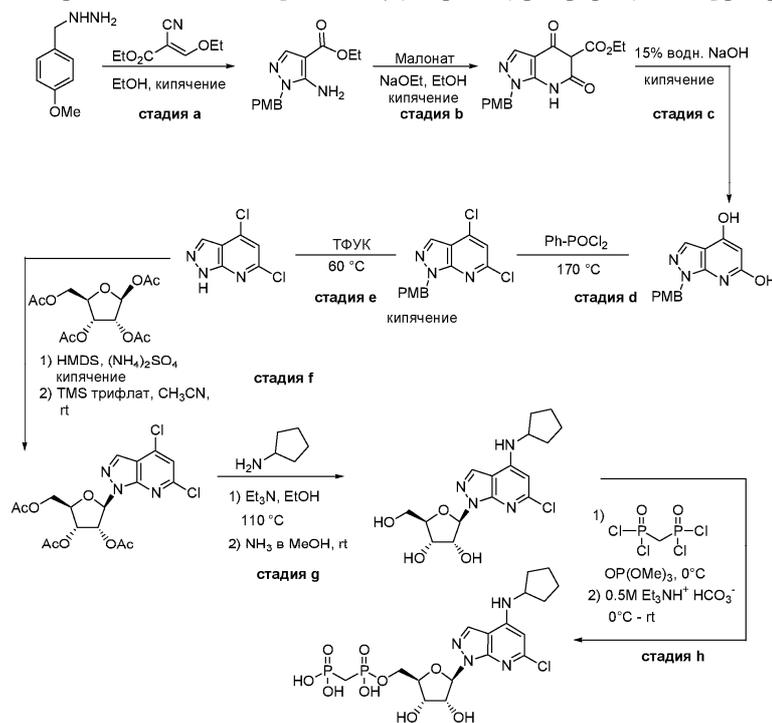
2) Карбонат калия (4 г) и метанол (20 мл) добавляли при комнатной температуре и реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, избыток растворителя удаляли в вакууме, и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH в ДХМ), получая целевой продукт в виде коричневого твердого вещества (499 мг, 45%).

Стадия с: Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде белого твердого вещества (26 мг, 10%) аналогично примеру 1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,24 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,19 (ушир.с, 1H), 6,42 (дд, $J=15,4, 4,4$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,23 (дт, $J=52,4, 4,1$ Гц, 1H), 4,58-4,44 (м, 1H), 4,19 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,08-3,99 (м, 1H), 2,27 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 2,04-1,90 (м, 2H), 1,78-1,64 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 4H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 527,1, найдено 527,2.

Пример 119. Синтез $[(\{[(2\text{R},3\text{S},4\text{R},5\text{R})\text{-}5\text{-}[6\text{-хлор}\text{-}4\text{-}(\text{циклопентиламино})\text{-}1\text{H}\text{-}пиразоло[3,4\text{-}b]\text{пиридин}\text{-}1\text{-ил}\text{-}3,4\text{-}дигидроксиноксолан\text{-}2\text{-ил}\text{-}метокси\}\text{-}(\text{гидрокси})\text{фосфорил}\text{-}метил\text{-}фосфонової\text{-}кислоти$



Стадия а: Этил (этоксиметил)цианоацетат (50,5 г, 299,0 ммоль) растворяли в безводном EtOH, (350 мл) затем добавляли полученный гидразин (50 г, 328,9 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение ночи, затем упаривали. Твердый остаток промывали метил-трет-бутиловым эфиром, получая белое твердое вещество (55,5 г, 63%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$, вычислено 276,1, найдено 276,2.

Стадия б: Диэтилмалонат (90 мл, 0,59 mole, 4 экв.) растворяли в безводном EtOH (300 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня). 21%-ный раствор NaOEt в EtOH (220 мл, 0,59 моль, 4 экв.) добавляли по каплям (в течение 10 мин), затем охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15 мин. Твердый продукт со Стадии а (40,4 г, 147 ммоль) добавляли порциями (в течение 2 мин) и реакционную смесь перемешивали при кипячении 5 дней, затем упаривали. Остаток разбавляли водой (1,2 л) и нейтрализовывали до $\text{pH} \sim 5$ с помощью AcOH. Продукт отфильтровывали, промывали водой (200 мл) и сушили в вакууме (48,4 г, 96%).

ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$, вычислено 344,1, найдено 344,2.

Стадия с: Продукт со Стадии б (48,4 г, 141,1 ммоль) растворяли в 15%-ном водном растворе NaOH (500 мл) и перемешивали при кипячении 5 ч. Охлаждали до 0°C и осторожно нейтрализовывали с помощью AcOH до $\text{pH} \sim 5$. Белое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (100 мл) и сушили в вакууме (38 г, колич.). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$, вычислено 272,1, найдено 272,2.

Стадия d: Смесь продукта со Стадии с (38 г, 140,2 ммоль) и фенилдихлорида фосфонової кислоты (79,5 мл, 560,8 ммоль, 4 экв.) перемешивали при 170°C в течение 7 ч, затем охлаждали до $\sim 80^\circ\text{C}$ и выливали в интенсивно перемешиваемый лед. В осадок выпадало коричневое липкое вещество, которое при интенсивном перемешивании становилось твердым. Ледяную смесь нейтрализовывали концентрированным раствором NH_3 до $\text{pH} \sim 7$ и продукт экстрагировали метиленхлоридом (2×400 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая продукт, который использовали далее без дополнительной очистки (24 г, 55%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$, вычислено 308,0, найдено 308,1.

Стадия e: Продукт со Стадии d (22 г, 71,4 ммоль) растворяли в ТФУК (75 мл) и перемешивали при

60°C в течение 12 ч, затем охлаждали и выливали в воду (600 мл). Серое твердое вещество отфильтровывали, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , затем водой и сушили в вакууме. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_3$, вычислено 188,0, найдено 188,1.

Стадия f. Продукт Стадии f синтезировали аналогично примеру 87.

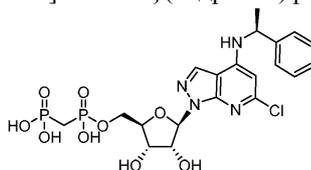
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,48 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,90-5,83 (м, 1H), 5,67-5,61 (м, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,33 (ддд, $J=12,1, 3,5, 1,2$ Гц, 1H), 4,05 (ддд, $J=12,2, 5,1, 1,2$ Гц, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,96 (с, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_7$, вычислено 446,0, найдено 446,1.

Стадия g. Продукт Стадии g синтезировали аналогично примеру 87. ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_4$, вычислено 369,1, найдено 369,2.

Стадия h. Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 87.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,66 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,08 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,51 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,17-3,83 (м, 4H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,77-1,45 (м, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 527,1, найдено 527,2.

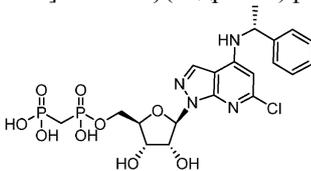
Пример 120. Синтез $[\{[(2R,3S,4R,5R)-5-(6\text{-хлор-4-}[(1S)\text{-1-фенилэтил}]\text{амино})\text{-1H-пиразоло}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-1-ил})\text{-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидроксифосфорил)метил}\}\text{фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 119.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,38 (с, 1H), 8,20 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 6,08-5,97 (м, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,50 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,14-3,97 (м, 2H), 3,93-3,81 (м, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=6,2$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 563,1, найдено 563,2.

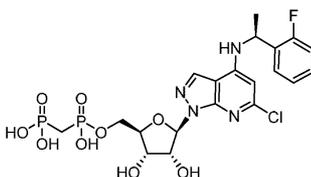
Пример 121. Синтез $[\{[(2R,3S,4R,5R)-5-(6\text{-хлор-4-}[(1R)\text{-1-фенилэтил}]\text{амино})\text{-1H-пиразоло}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-1-ил})\text{-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидроксифосфорил)метил}\}\text{фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 119.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,38 (с, 1H), 8,20 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 6,12-5,93 (м, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 4,25 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,12-3,95 (м, 2H), 3,91-3,79 (м, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,51 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 563,1, найдено 563,2.

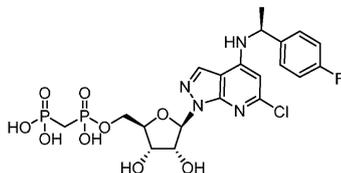
Пример 122. Синтез $[\{[(2R,3R,4R,5R)-5-(6\text{-хлор-4-}[(1S)\text{-1-(2-фторфенил)этил}]\text{амино})\text{-1H-пиразоло}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-1-ил})\text{-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидроксифосфорил)метил}\}\text{фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 119.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,38 (с, 1H), 8,23 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,33-7,09 (м, 3H), 6,06 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,25 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,13-3,97 (м, 2H), 3,92-3,82 (м, 1H), 2,16 (д, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,56 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 581,1, найдено 581,2.

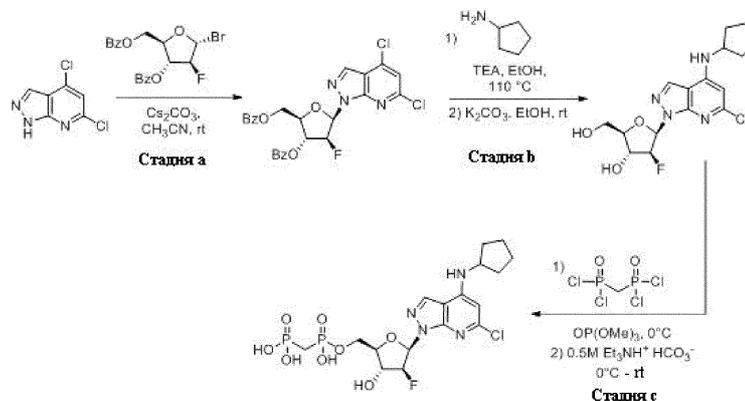
Пример 123. Синтез $[\{[(2R,3S,4R,5R)-5-(6\text{-хлор-4-}[(1S)\text{-1-(4-фторфенил)этил}]\text{амино})\text{-1H-пиразоло}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-1-ил})\text{-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил}\}\text{метокси}\}\text{(гидроксифосфорил)метил}\}\text{фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 119.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (с, 1H), 8,18 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,13-5,99 (м, 2H), 4,89 (с, 1H), 4,53-4,46 (м, 1H), 4,25 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,12-3,97 (м, 2H), 3,92-3,81 (м, 1H), 2,18 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,50 (д, $J=7,3$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 581,1, найдено 581,2.

Пример 124. Синтез $[(\{(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\text{-}5\text{-}[6\text{-хлор-}4\text{-}(\text{циклопентиламино})\text{-}1\text{H}\text{-}]\text{пиразоло}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-}1\text{-ил}\}\text{-}4\text{-фтор-}3\text{-гидроксиоксолан-}2\text{-ил}\}\text{метокси})\text{(гидроксифосфорил)метил}\text{]фосфоновой кислоты}$



Стадия а: В смесь 4,6-дихлор-N-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (2,1 г, 11,1 ммоль) и бромид (4,7 г, 11,1 ммоль) в безводном CH_3CN (50 мл) добавляли CS_2CO_3 (4,3 г, 13,3 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Упаривали с силикагелем и очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан \rightarrow гексан: EtOAc , 2:8), получая белое твердое вещество (2,5 г, 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,91 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,65-7,51 (м, 3H), 7,49-7,41 (м, 2H), 6,96 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,45 (дт, $J=15,8$, 7,2 Гц, 1H), 6,19-5,97 (м, 1H), 4,78-4,53 (м, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5$, вычислено 530,1, найдено 530,2.

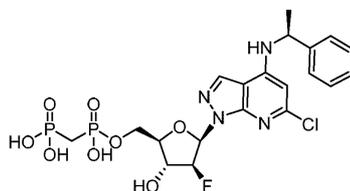
Стадия б: Смесь продукта со Стадии а (500 мг, 0,94 ммоль), циклопентиламина (84 мг, 0,99 ммоль, 1,05 экв.), ТЭА (138 мкл, 0,99 ммоль, 1,05 экв.) в безводном EtOH (5 мл) помещали в герметичную вialу для проведения реакций под давлением и нагревали при 110°C в течение 2 дней. Охлаждали до комнатной температуры, добавляли K_2CO_3 (262 мг, 1,9 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, упаривали с силикагелем и очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан \rightarrow 100% EtOAc), получая белое твердое вещество (170 мг, 49%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,66 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,80 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,45-5,23 (м, 1H), 4,82-4,61 (м, 2H), 3,98 (с, 1H), 3,80-3,50 (м, 3H), 2,09-1,89 (м, 2H), 1,76-1,46 (м, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, вычислено 371,1, найдено 371,3.

Стадия в: Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,69 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,48-5,25 (м, 1H), 4,77 (дт, $J=18,1$, 7,6 Гц, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 4,13-3,88 (м, 3H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 2,07-1,93 (м, 2H), 1,77-1,44 (м, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 529,1, найдено 529,1.

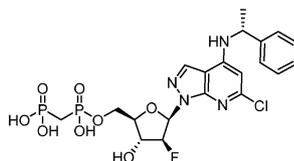
Пример 125. Синтез $[(\{(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\text{-}5\text{-}(6\text{-хлор-}4\text{-}\{[(1\text{S})\text{-}1\text{-фенилэтил}]\text{амино})\text{-}1\text{H}\text{-}]\text{пиразоло}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-}1\text{-ил}\}\text{-}4\text{-фтор-}3\text{-гидроксиоксолан-}2\text{-ил}\}\text{метокси})\text{(гидроксифосфорил)метил}\text{]фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 124.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (с, 1H), 8,23 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,26-7,16 (м, 1H), 6,54 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,36 (дт, $J=53,5$, 7,1 Гц, 1H), 4,93-4,67 (м, 2H), 4,27-4,19 (м, 1H), 4,14-4,02 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 2,17 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 565,1, найдено 565,2.

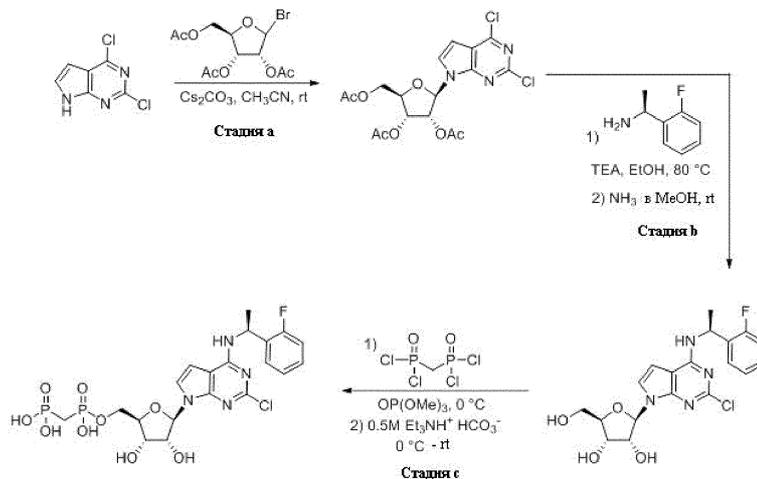
Пример 126. Синтез $[(\{(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})\text{-}5\text{-}(6\text{-хлор-}4\text{-}\{[(1\text{R})\text{-}1\text{-фенилэтил}]\text{амино})\text{-}1\text{H}\text{-}]\text{пиразоло}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-}1\text{-ил}\}\text{-}4\text{-фтор-}3\text{-гидроксиоксолан-}2\text{-ил}\}\text{метокси})\text{(гидроксифосфорил)метил}\text{]фосфоновой кислоты}$



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 124.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (с, 1H), 8,22 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 1H), 6,54 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,37 (дт, $J=53,7, 7,2$ Гц, 1H), 4,96-4,67 (м, 2H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,13-4,01 (м, 1H), 3,97-3,87 (м, 1H), 2,18 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 565,1, найдено 565,2.

Пример 127. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-4-{{[(1S)-1-(2-фторфенил)этил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты

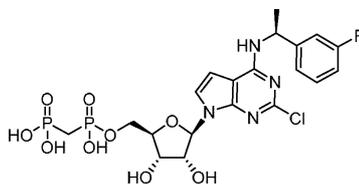


Стадия а: В смесь 2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (14,8 г, 78,9 ммоль) и бромида (40 г, 118,3 ммоль, 1,5 экв.) в безводном CH_3CN (600 мл) добавляли CS_2CO_3 (38,6 г, 118,3 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Упаривали с силикагелем и очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан \rightarrow гексан:EtOAc, 2:8), получая белое твердое вещество (13,8 г, 39%). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_7$, вычислено 446,0, найдено 446,1.

Стадию б и Стадию с проводили аналогично примеру 1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,96 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,58 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,29 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,14-3,96 (м, 4H), 2,24 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,51 (д, $J=6,9$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 581,1, найдено 581,2.

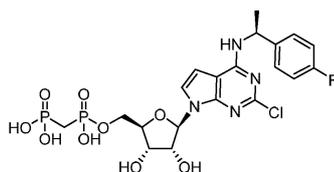
Пример 128. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-4-{{[(1S)-1-(3-фторфенил)этил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 127:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 2H), 7,26-7,16 (м, 2H), 7,08-6,98 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,45-5,33 (м, 1H), 4,29 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,14-3,98 (м, 4H), 2,24 (д, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,51 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 581,1, найдено 581,2.

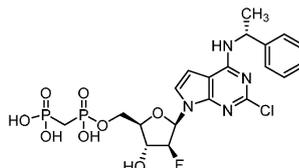
Пример 129. Синтез [({[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-4-{{[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидрокси)-фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 127.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 3H), 7,17-7,08 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,97 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,44-5,33 (м, 1H), 4,29 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,14-3,97 (м, 4H), 2,24 (д, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,50 (д, $J=6,9$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_9\text{P}_2$, вычислено 581,1, найдено 581,2.

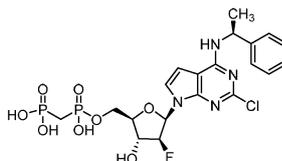
Пример 130. Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-4-[(1R)-1-фенилэтил]амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,35-7,23 (м, 3H), 7,21 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,44 (дд, $J=15,5, 4,6$ Гц, 1H), 5,40 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,40 (дт, $J=18,8, 4,6$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,95 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,22 (т, $J=20,3$ Гц, 2H), 1,51 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 563,1, найдено 563,2.

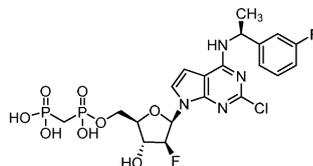
Пример 131. Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-4-[(1S)-1-фенилэтил]амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,31 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,28-7,16 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,44 (дд, $J=15,8, 4,5$ Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,39 (дт, $J=18,7, 4,4$ Гц, 1H), 4,12 (м, 2H), 3,95 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,23 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,51 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 565,1, найдено 565,2.

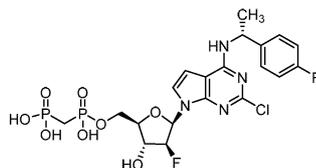
Пример 132. Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-4-[(1S)-1-(3-фторфенил)этил]амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,40 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,16 (м, 4H), 7,03 (тд, $J=8,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,45 (дд, $J=15,7, 4,4$ Гц, 1H), 5,43-5,34 (м, 1H), 5,11 (дт, $J=52,7, 4,0$ Гц, 1H), 4,38 (д.кв., $J=18,7, 4,5$ Гц, 1H), 4,18-4,06 (м, 1H), 3,96 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,25 (т, $J=20,5$ Гц, 2H), 1,51 (д, $J=6,9$ Гц, 3H). ESI MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$, вычислено 581,1, найдено 581,2.

Пример 133. Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-4-[(1R)-1-(4-фторфенил)этил]амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметил]фосфоновой кислоты



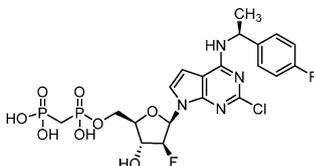
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=8,4, 5,5$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,22-7,09 (м, 2H), 6,77 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,44 (дд, $J=15,5, 4,5$ Гц, 1H), 5,43 -5,34 (м, 1H), 5,14 (дт,

J=52,7, 4,0 Гц, 1H), 4,40 (дт, J=18,7, 4,3 Гц, 1H), 4,20-4,02 (м, 2H), 3,95 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 2,24 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H).

ESI MS [M-H]⁻ для C₂₀H₂₂ClF₂N₄O₈P₂, вычислено 581,1, найдено 581,2.

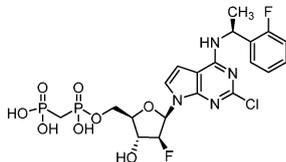
Пример 134. Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-4-{{(1S)-1-(4-фторфенил)этил}амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил}метокси)(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,6, 5,5 Гц, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,18-7,08 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,44 (дд, J=15,6, 4,3 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,24-4,96 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,23 (т, J=20,4 Гц, 2H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H). ESI MS [M+H]⁺ для C₂₀H₂₄ClF₂N₄O₈P₂, вычислено 583,1, найдено 583,2.

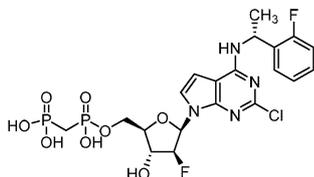
Пример 135. Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-4-{{(1S)-1-(2-фторфенил)этил}амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил}метокси)(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (дт, J=11,3, 4,5 Гц, 2H), 7,17 (кв, J=8,1, 7,4 Гц, 2H), 6,83 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=15,7, 4,5 Гц, 1H), 5,60 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,13 (дт, J=52,5, 4,2 Гц, 1H), 4,41 (дт, J=18,8, 4,4 Гц, 1H), 4,14 (тд, J=12,0, 10,7, 5,7 Гц, 2H), 3,97 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 2,27 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H). ESI MS [M+H]⁺ для C₂₀H₂₄ClF₂N₄O₈P₂, вычислено 583,1, найдено 583,2.

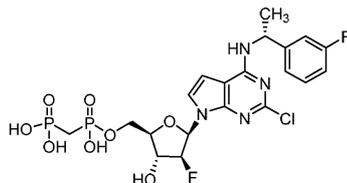
Пример 136. Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-4-{{(1R)-1-(2-фторфенил)этил}амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил}метокси)(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,44 (с, 1H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 2H), 7,21-7,09 (м, 2H), 6,44 (дд, J=15,8, 4,7 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,14 (д, J=52,8 Гц, 1H), 4,40 (д, J=18,9 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,95 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,24 (т, J=20,7 Гц, 2H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 3H). ESI MS [M+H]⁺ для C₂₀H₂₄ClF₂N₄O₈P₂, вычислено 583,1, найдено 583,2.

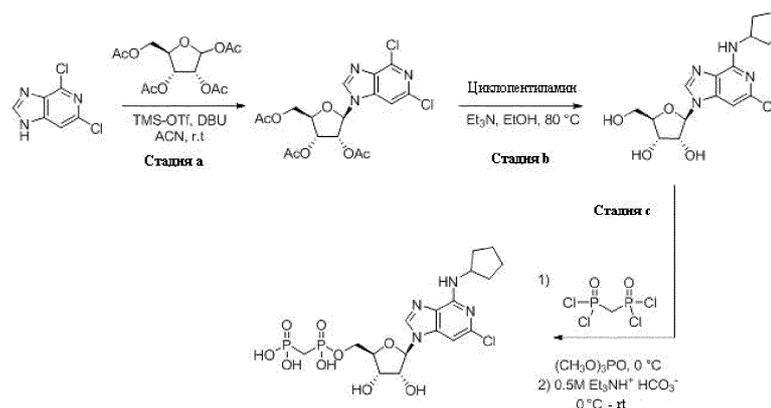
Пример 137. Синтез [({(2R,3R,4S,5R)-5-(2-хлор-4-{{(1R)-1-(3-фторфенил)этил}амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил}метокси)(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 65.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (тд, J=8,0, 7,5, 6,0 Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 3H), 7,04 (тд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,81-6,75 (м, 1H), 6,45 (дд, J=15,6, 4,4 Гц, 1H), 5,44-5,35 (м, 1H), 5,14 (дт, J=52,8, 4,1 Гц, 1H), 4,40 (дт, J=18,8, 4,4 Гц, 1H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,95 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 2,24 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,50 (д, J=6,9 Гц, 3H). ESI MS [M-H]⁻ для C₂₀H₂₂ClF₂N₄O₈P₂, вычислено 581,1, найдено 581,2.

Пример 138. Синтез [({(2R,3S,4R,5R)-5-[6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-имидazo[4,5-c]пиридин-1-ил]-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил}метокси)(гидрокси)фосфорил)метил]фосфоновой кислоты



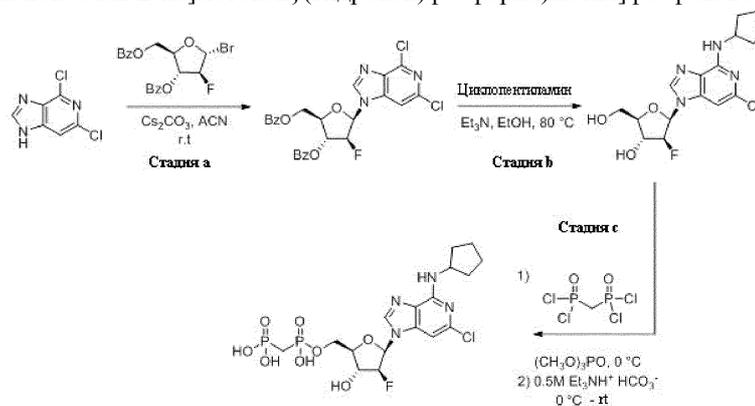
Стадия а: В раствор β -D-рибофураноза-1,2,3,5-тетраацетата (4,07 г, 12,8 ммоль) и 4,6-дихлор-N-имидазо[4,5-с]пиридина (2,0 г, 10,6 ммоль) в ACN (64 мл) шприцом добавляли TMS-OTf (4,6 мл, 25,6 ммоль). После этого добавляли по каплям DBU (1,9 мл, 12,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и выливали в холодный водный раствор NaHCO₃. Смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и упаривали досуха. Полученный сырой продукт (1,4 г) использовали далее без дополнительной очистки. ESI MS [M+H]⁺ для C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₇, вычислено 446,0, найдено 446,1.

Стадия b: В колбу с закручивающейся крышкой, содержащую неочищенный дихлорид (1,4 г), добавляли циклопентиламин (7 мл). Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в ДХМ и очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 0-15% MeOH/ДХМ), получая целевой продукт (352 мг). ESI MS [M+H]⁺ для C₁₆H₂₁ClN₄O₄, вычислено 368,1, найдено 369,2.

Стадия c: Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,77 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 4,28 (дд, J=5,9, 5,0 Гц, 1H), 4,21-4,04 (м, 5H), 2,28 (т, J=20,5 Гц, 2H), 2,05-1,77 (м, 2H), 1,79-1,45 (м, 7H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₇H₂₅ClN₄O₉P₂, вычислено 525,1, найдено 525,2.

Пример 139. Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-[6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси(гидрокси)фосфорилметилфосфоновой кислоты



Стадия а: В раствор 4,6-дихлор-N-имидазо[4,5-с]пиридина (2,0 г, 10,6 ммоль) и 2-деокси-2-фтор-D-арабинофуранозил бромид 3,5-дибензоата (4,95 г, 11,7 ммоль; CAS: 97614-44-3) в 50 мл ацетонитрила добавляли CS₂CO₃ (4,16 г, 12,8 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться на 3 ч при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над MgSO₄ и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали далее без дополнительной очистки. ESI MS [M+H]⁺ для C₂₅H₁₈Cl₂FN₃O₅, вычислено 530,1, найдено 530,2.

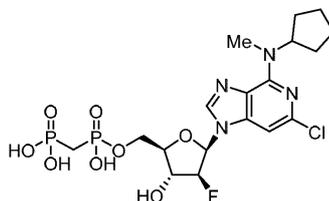
Стадия b: В колбу с закручивающейся крышкой, содержащую неочищенный дихлорид (3,5 г, 6,6 ммоль), добавляли циклопентиламин (18 мл). Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в ДХМ и очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 0-15% MeOH/ДХМ), получая целевой продукт. ESI MS [M+H]⁺ for C₁₆H₂₀ClFN₄O₃, вычислено 371,1, найдено 371,2.

Стадия c: Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 1:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,06 (с, 2H), 6,98-6,82 (м, 1H), 6,37 (дд, J=15,9,

4,4 Гц, 1H), 5,21 (дт, J=52,4, 3,8 Гц, 1H), 4,53-4,33 (м, 2H), 4,21 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,00 (кв, J=4,9 Гц, 1H), 2,28 (т, J=20,4 Гц, 2H), 1,93 (с, 2H), 1,74-1,47 (м, 7H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₇H₂₄ClFN₄O₈P₂, вычислено 527,1, найдено 527,2.

Пример 140. Синтез [({[(2R,3R,4S,5R)-5-{6-хлор-4-[циклопентил(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил}-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метокси}(гидроксифосфорил)метил] фосфоновой кислоты

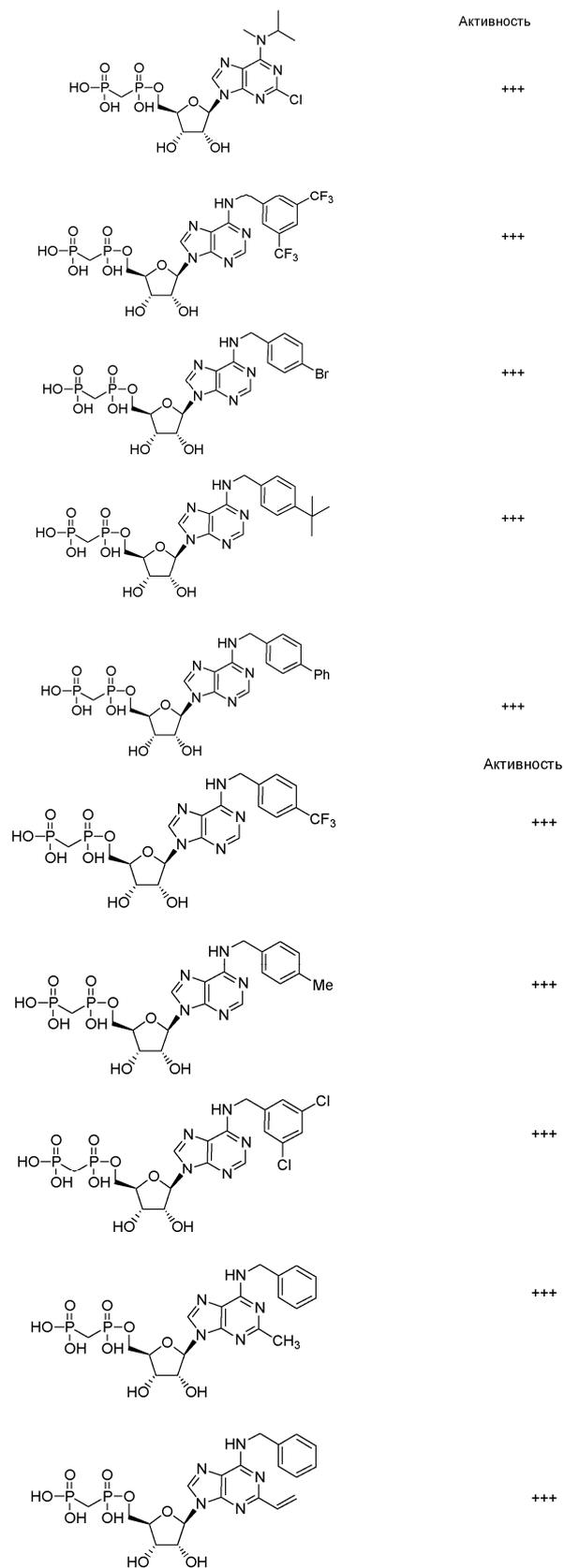


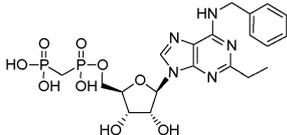
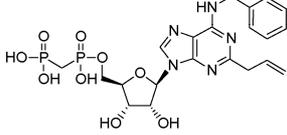
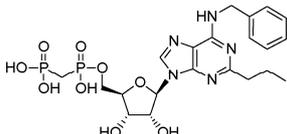
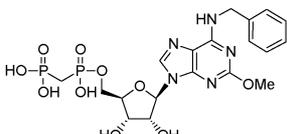
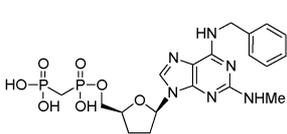
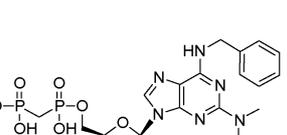
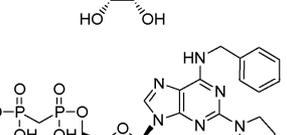
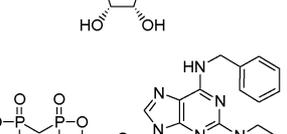
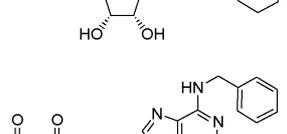
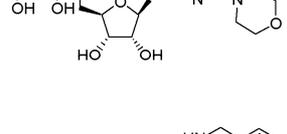
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру 139.

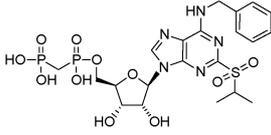
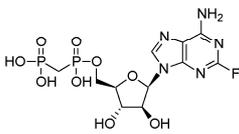
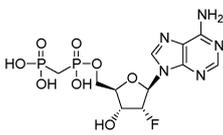
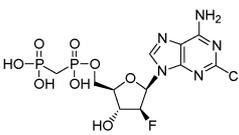
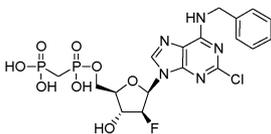
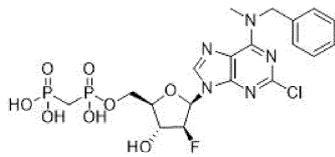
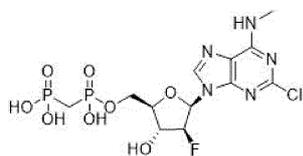
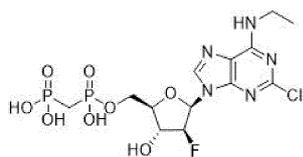
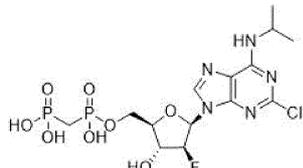
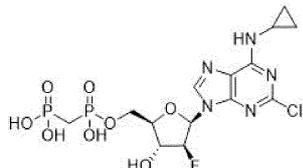
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=0,7 Гц, 1H), 6,39 (дд, J=15,4, 4,4 Гц, 1H), 5,80 (п, J=7,7 Гц, 1H), 5,41-5,03 (м, 1H), 4,43 (ддд, J=19,9, 5,4, 3,5 Гц, 1H), 4,31-4,14 (м, 2H), 4,01 (кв, J=4,9 Гц, 1H), 3,15 (с, 4H), 2,29 (т, J=20,5 Гц, 2H), 1,94-1,47 (м, 9H). ESI MS [M-H]⁻ для C₁₈H₂₆ClFN₄O₈P₂, вычислено 541,1, найдено 541,2.

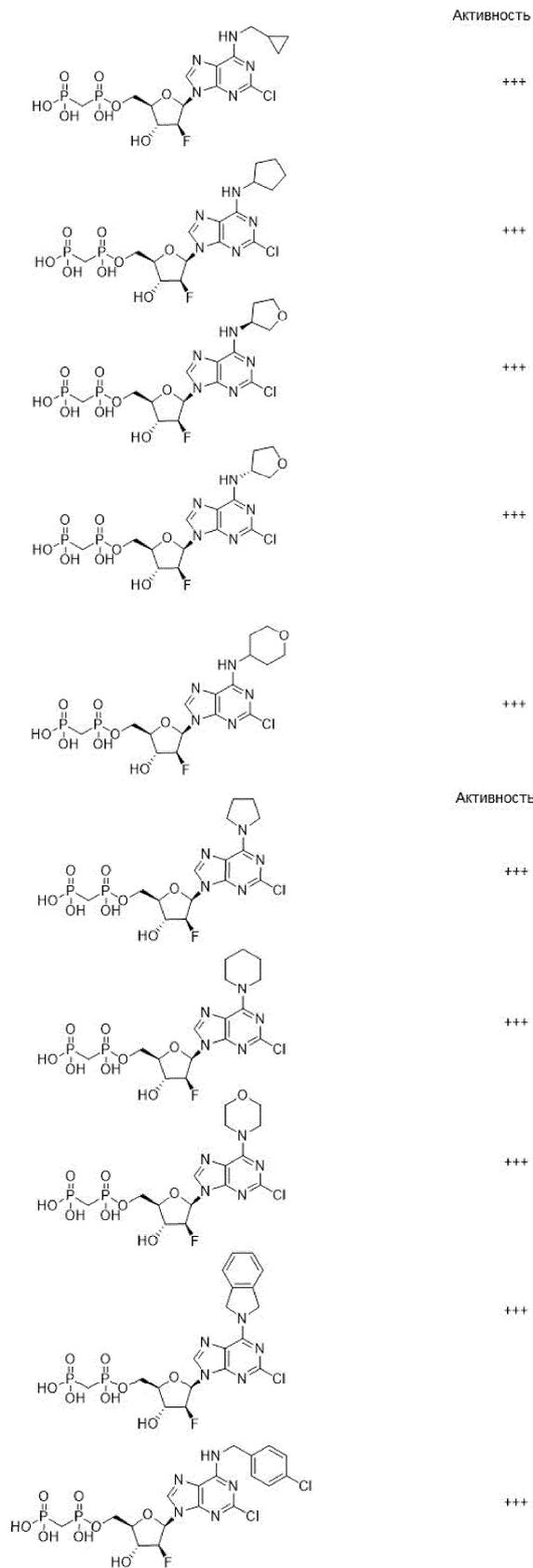
Таблица. Частные примеры (Активность: CD73 IC₅₀: + означает > 1 мкМ, ++ означает 100 нМ-1 мкМ, +++ означает < 100 нМ).

	Активность
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

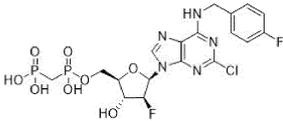
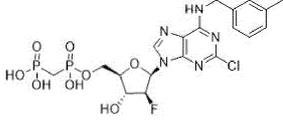
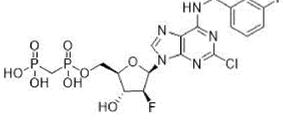
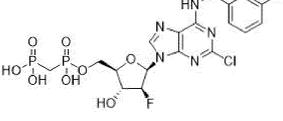
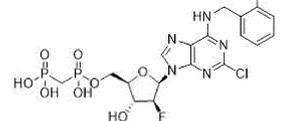
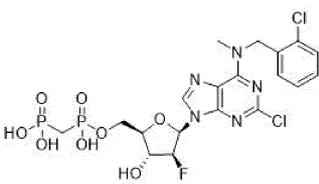
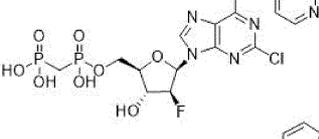
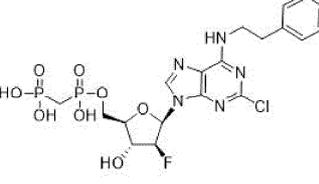
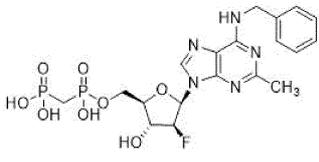
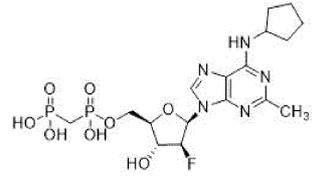


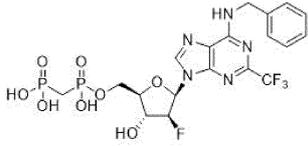
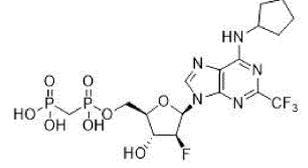
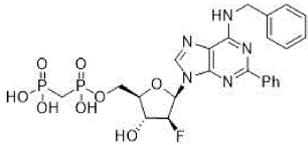
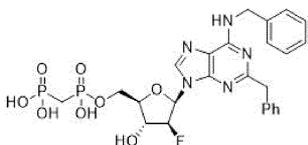
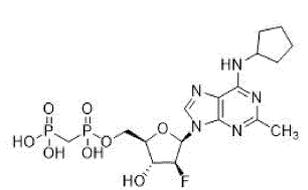
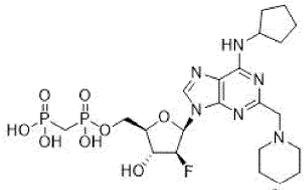
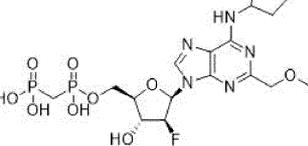
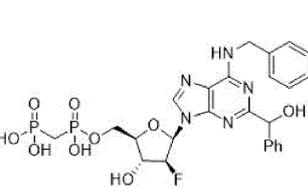
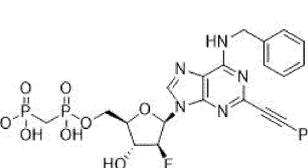
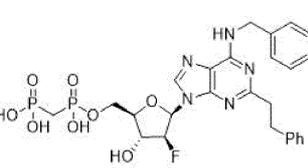
	Активность
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	Активность
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

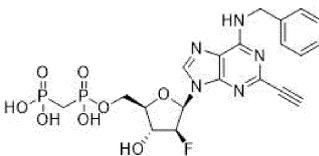
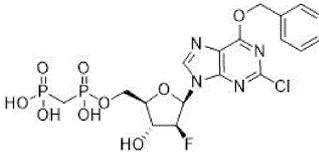
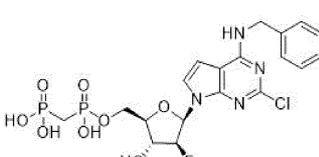
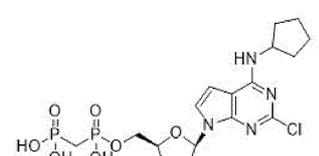
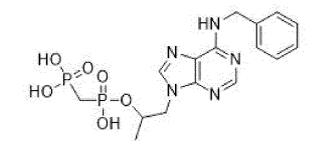
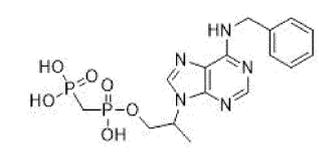
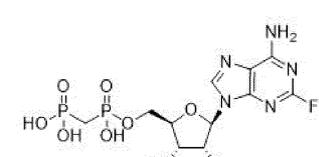
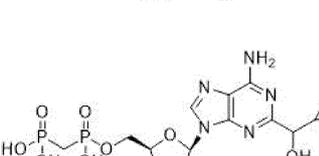
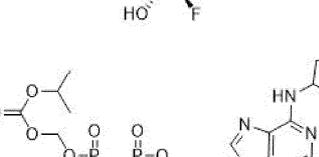
	Активность
	++
	++
	+
	+++
	+++
	Активность
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

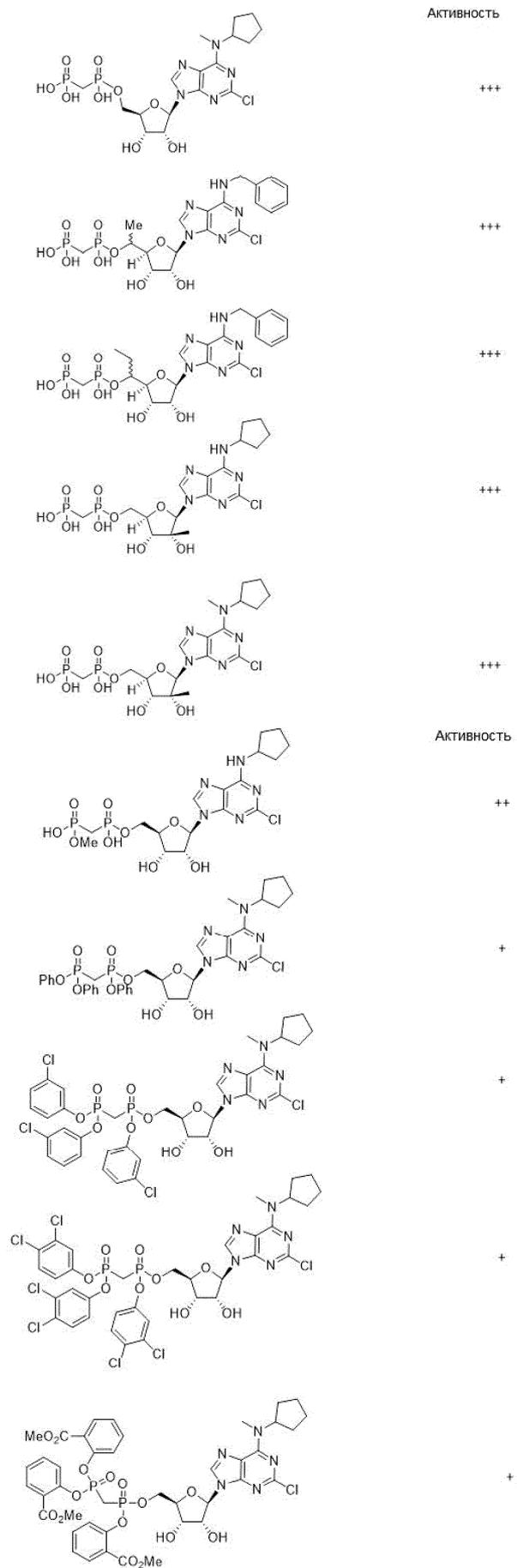


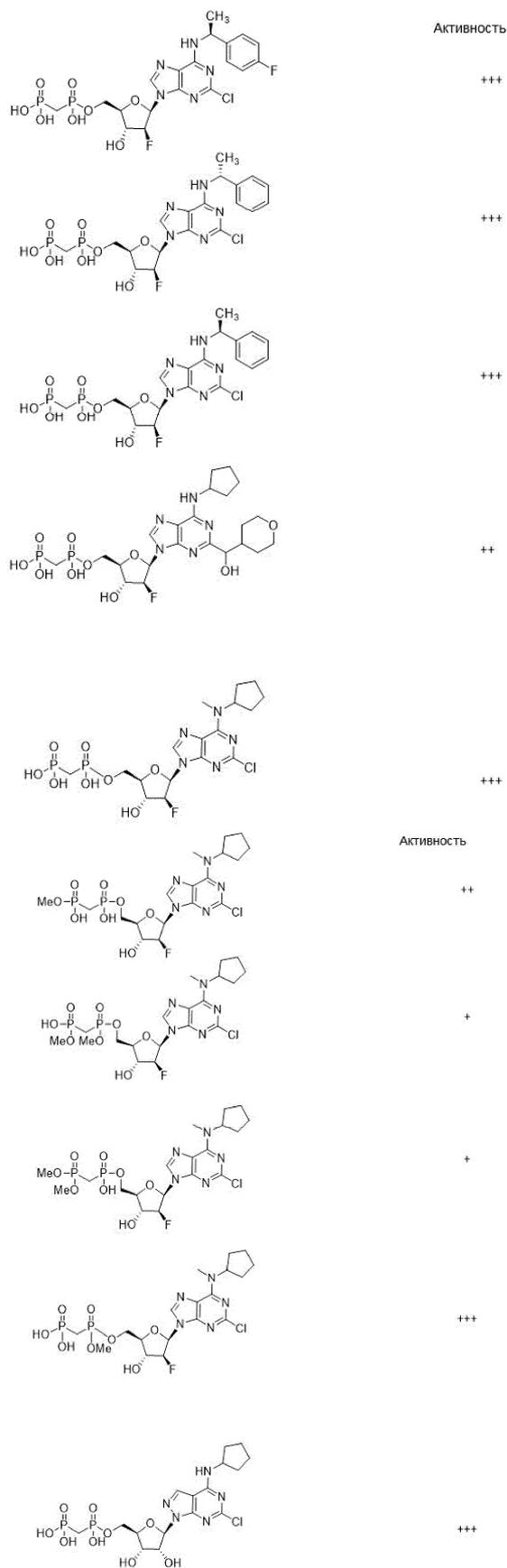
038565

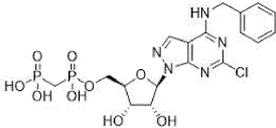
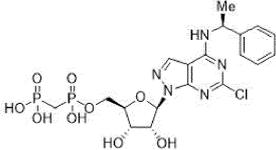
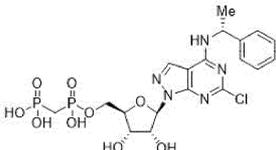
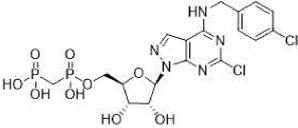
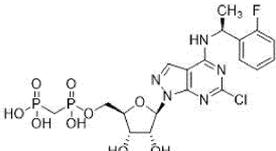
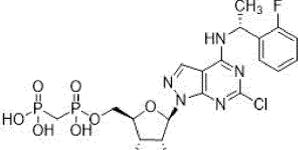
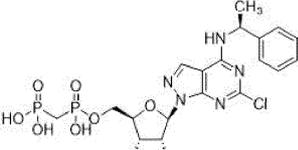
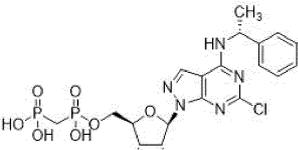
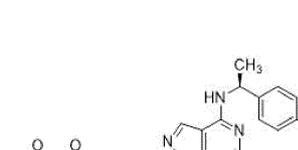
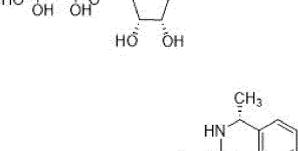
	Активность +++
	+++
	+++
	+++
	+++
	Активность
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

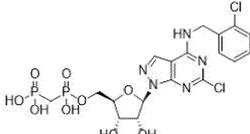
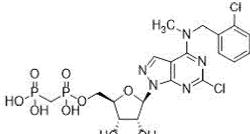
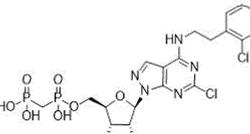
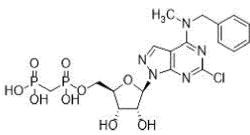
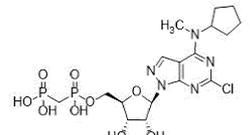
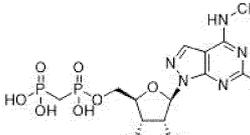
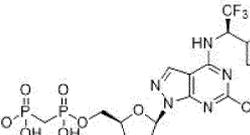
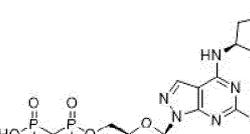
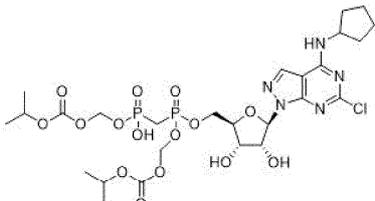
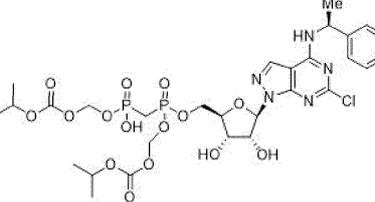
	Активность	+++
	Активность	+++
	Активность	+++
	Активность	+++
	Активность	+++
	Активность	++
	Активность	+++
	Активность	+++
	Активность	+++
	Активность	+++

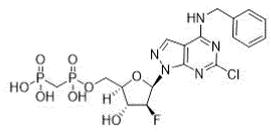
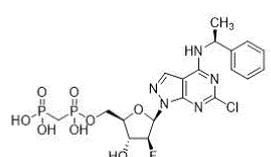
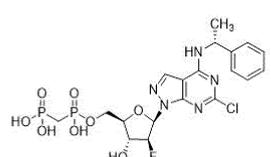
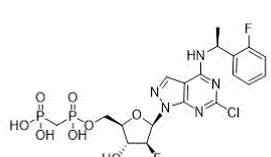
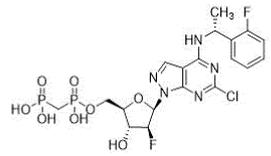
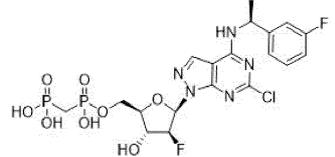
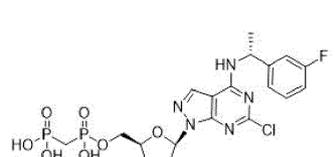
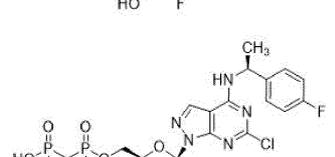
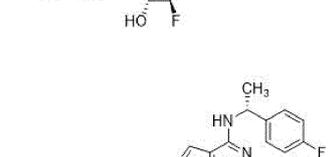
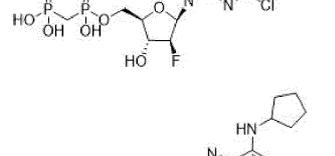
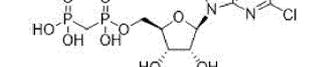
	АКТИВНОСТЬ +++
	+++
	+++
	+++
	+
	АКТИВНОСТЬ
	+
	+++
	+++
	

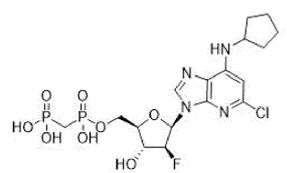
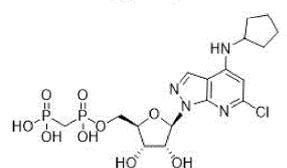
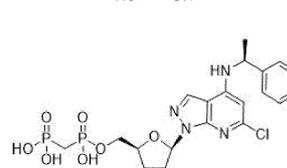
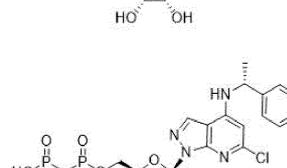
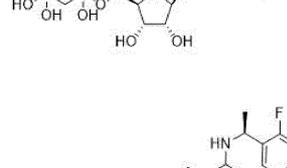
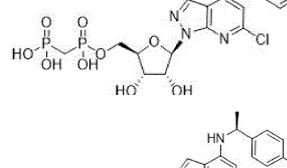
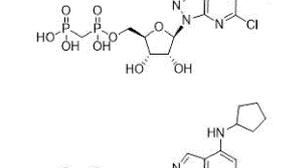
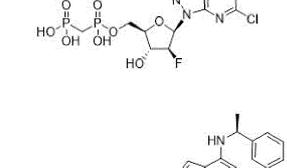
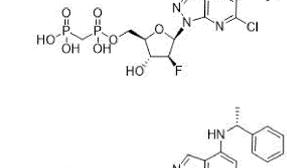
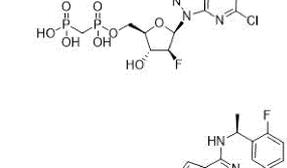


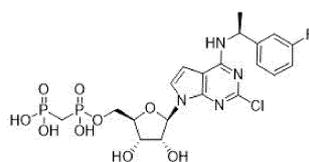
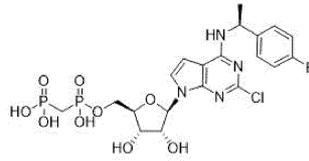
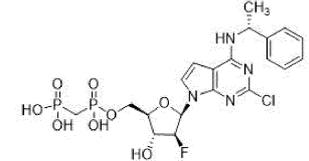
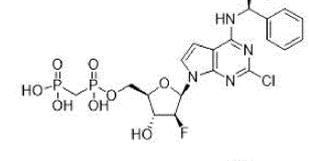
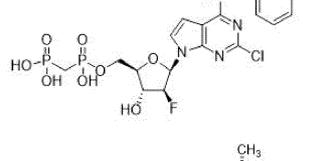
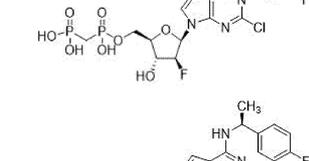
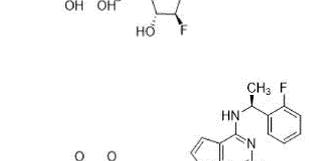
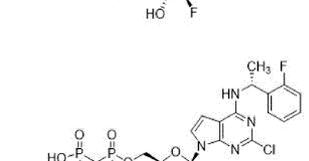
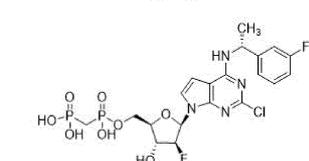


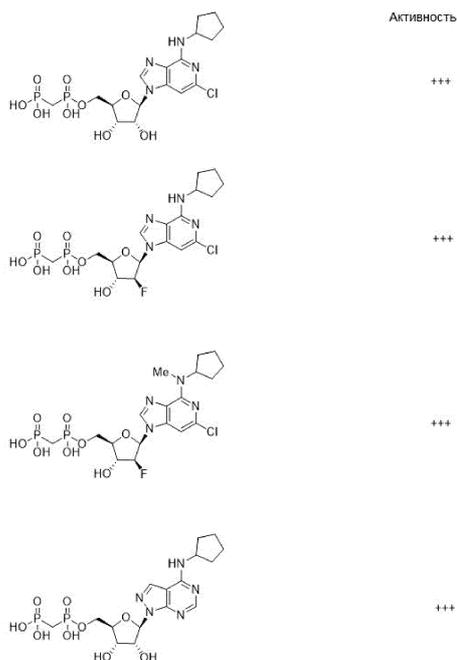
	АКТИВНОСТЬ
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	АКТИВНОСТЬ
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

	АКТИВНОСТЬ +++
	+++
	+++
	+++
	+++
	АКТИВНОСТЬ
	+++
	+++
	+++
	+
	+

	Активность +++
	+++
	+++
	+++
	+++
	Активность +++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

	Активность +++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	Активность +++
	+++
	+++
	+++

	Активность +++
	+++
	+++
	+++
	+++
	Активность +++
	+++
	+++
	+++



Биологические примеры Материалы и методы

Описанные ниже общие материалы и методы применялись, где указано, или могли применяться в приведенных ниже примерах:

Стандартные методы молекулярной биологии описаны в научной литературе (см., например, Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; и Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y., где описано клонирование в бактериальных клетках и мутагенез ДНК (т. 1), клонирование в клетках млекопитающих и дрожжей (том 2), гликоконъюгаты и экспрессирование белков (т. 3) и биоинформатика (том 4)).

В научной литературе описаны методы очистки белков, включая иммунопреципитацию, хроматографию, электрофорез, центрифугирование и кристаллизацию, а также химический анализ, химическая модификация, посттрансляционная модификация, продуцирование химерных белков и гликозилирование белков (см., например, Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY).

Доступны пакеты компьютерных программ, базы данных для определения, например, антигенных фрагментов, лидерных последовательностей, укладки белка, функциональных доменов, сайтов гликозилирования и выравнивания последовательностей (см., например, GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); и DeCypher™ (TimeLogic Corp., Crystal Bay, NV)).

В литературе много описаний анализов и других экспериментальных методик, которые могут служить основой для тестирования соединений, описанных в настоящем изобретении.

Ингибирование активности экто-5'-нуклеотидазы

Соединения исследовали на предмет оценки их ингибирующей активности в отношении экто-5'-нуклеотидазы (CD73). Вкратце, клетки CHO-K1 стабильно трансфицированные человеческим CD73, были сгенерированы компанией LakePharma (Belmont, CA) с помощью молекулярного клонирования человеческого CD73 (<http://www.uniprot.org/uniprot/P21589>) и вектора транзientной экспрессии млекопитающих (P21589,1). После селекции антибиотиками в клеточной среде CD OptiCHO (Invitrogen, Catalog# 12681-011), содержащей 5 мкг/мл пурамицина и 200 мкг/мл гигромицина В, суспензию клеток CHO-CD73 собирали и замораживали в 7,5% ДМСО в клеточной среде без антибиотиков.

В день проведения эксперимента одну виалу с клетками CHO-CD73 оттаивали и суспендировали в среде для проведения анализа, состоящей из 20 mM HEPES, pH 7,4, 137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 1,3 mM CaCl₂, 4,2 mM NaHCO₃ и 0,1% глюкозы. Для тестирования способности соединений подавлять ферментативную активность CD73, 2 мкл 500 мМ раствора соединений растворяли в ДМСО (50×) в 96-луночном полистирольном планшете, содержащем 58 мкл аналитического буфера. Затем добавляли в планшет 20 мкл клеток CHO-CD73 в аналитическом буфере, затем 20 мкл 125 мМ АМФ (аденозин 5'-монофосфат моногидрат) в аналитическом буфере. Финальные условия анализа - это 2500 клеток на лунку в 2% ДМСО и 25 мМ АМФ как субстрата. После 50 мин инкубирования (37°C и 5% CO₂) и центрифугирования при 225×g в течение 5 мин, 80 мкл надосадочного раствора переносили в 96-луночный планшет Spectra Plate (PerkinElmer, cat # 6005640), в который предварительно помещали 20 мкл реагента для ко-

лориметрического анализа PiColorLock Gold (Thermo, cat# 30 300 30). Количество неорганического фосфата определяли по значению поглощения при 620 нм на планшет-ридере En Vision Multilabel Plate Reader (PerkinElmer). Ферментативную активность CD73 оценивали по количеству образовавшегося фосфата. Процент активности вычисляли по контрольным лункам с ДМСО и без клеток. Значения IC₅₀ для протестированных соединений определяли методом нелинейной регрессии процента активности по четырем параметрам в программе GraphPad Prism.

Исследование фармакодинамики и фармакокинетики

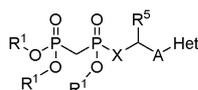
Анализ фармакодинамики можно проводить по измерениям CD73-обусловленной концентрации аденозина в плазме крови. Концентрации аденозина можно определить методом ВЭЖХ, и содержание соединения в плазме крови можно также необязательно определять в том же ВЭЖХ эксперименте.

Частные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в настоящем тексте, включая наилучший известный авторам способ реализации изобретения. При прочтении вышеизложенного описания квалифицированному специалисту в данной области могут стать очевидными вариации описанных вариантов осуществления, и ожидается, что квалифицированные специалисты могут применить такие вариации как подходящие для практической реализации. Соответственно допускается, что настоящее изобретение может практически реализовываться иначе, нежели описано конкретно в настоящем изобретении, и что настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, описанного в формуле изобретения, в рамках действующего законодательства. Кроме того, любая комбинация описанных выше элементов во всех их возможных вариациях охватывается настоящим изобретением, если иное не указано в настоящем тексте или иным образом явно не противоречит контексту.

Все публикации, патентные публикации, учетные номера и другие ссылки, приведенные в настоящем тексте, включены в текст посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была специально и отдельно указана в тексте как включенная посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль, где
каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного фенила и -C(R²R²)-O-C(O)-OR³;

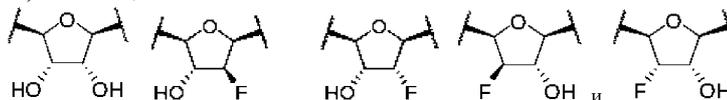
каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного фенила;

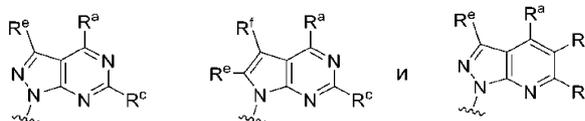
R⁵ выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила;

X представляет собой O;

A выбран из группы, состоящей из



Нет выбран из группы, состоящей из



где волнистая линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения и где

R^a выбран из группы, состоящей из H, NH₂, NHR⁷, NHC(O)R⁷, NR⁷R⁷, R⁷, OH, SR⁷ и OR⁷;

R^b выбран из группы, состоящей из H, галогена, NH₂, NHR⁷, NR⁷R⁷, R⁷, OH и OR⁷;

R^c выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₄ галогеналкила, NH₂, NHR⁷, NR⁷R⁷, R⁷, OH, OR⁷, SR⁷, SO₂R⁷, -X¹-NH₂, -X¹-NHR⁷, -X¹-NR⁷R⁷, -X¹-OH, -X¹-OR⁷, -X¹-SR⁷ и -X¹-SO₂R⁷;

R^e и R^f независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила;

каждый X¹ представляет собой C₁-C₄алкилен и

каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₁₀ алкила, необязательно замещенного C₂-C₁₀ алкенила, необязательно замещенного C₂-C₁₀ алкинила, необязательно замещенного C₃-C₇ циклоалкила, необязательно замещенного C₃-C₇ циклоалкилC₁-C₄алкила, необязательно замещенного 4-7 членного циклогетероалкила, содержащего 1-5 гетероатомов в цикле, выбранных из N, O, и S, необязательно замещенного 4-7-членного циклогетероалкилC₁-C₄алкила, содержащего

1-5 гетероатомов в цикле, выбранных из N, O, и S, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного фенилC₁-C₄алкила, необязательно замещенного фенилC₂-C₄алкенила, необязательно замещенного фенилC₂-C₄алкинила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до пяти гетероатомов в цикле, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарилC₁-C₄алкила, в котором гетероарил содержит от одного до пяти гетероатомов в цикле, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарилC₁-C₄алкенила, в котором гетероарил содержит от одного до пяти гетероатомов в цикле, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарилC₂-C₄алкинила, в котором гетероарил содержит от одного до пяти гетероатомов в цикле, выбранных из N, O и S, и необязательно две R⁷ группы, присоединенные к атому азота, объединены с образованием 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов в цикле, выбранных из N, O, и S, необязательно сконденсированного с фенильным кольцом; где

необязательные заместители в алкильных, алкенильных, алкинильных, циклогетероалкильных и циклоалкильных группах выбраны из группы, состоящей из -галогена, OR', NR'R'', SR', OC(O)R', C(O)R', CO₂R', -CONR'R'', OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'¹-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -CN и -NO₂,

R', R'' и R''' независимо выбраны из атома водорода, незамещенного C₁₋₈ алкила, незамещенного фенила, фенила, замещенного 1-3 галогенами; и

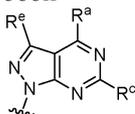
необязательные заместители в фенильных и гетероарильных группах выбраны из группы, состоящей из -галогена, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R';

R', R'' и R''' независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₈ алкенила и C₂₋₈ алкинила.

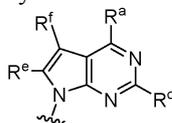
2. Соединение по п.1, где A представляет собой



3. Соединение по п.1, где Нет представляет собой

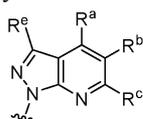


4. Соединение по п.1, где Нет имеет формулу



5. Соединение по п.1, где R^c выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ галогеналкила, NH₂, NHR⁷, NR⁷R⁷, R⁷, OH, OR⁷, SR⁷, SO₂R⁷, -X¹-NH₂, -X¹-NHR⁷, -X¹-NR⁷R⁷, -X¹-OH, -X¹-OR⁷, -X¹-SR⁷ и -X¹-SO₂R⁷.

6. Соединение по п.1, где Нет имеет формулу



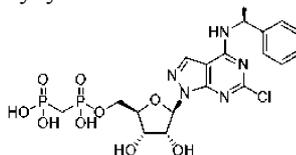
7. Соединение по п.1, где R⁵ представляет собой H.

8. Соединение по п.1, где R⁵ представляет собой H и каждый R¹ представляет собой H.

9. Соединение по п.1, где R⁵ представляет собой H, каждый R¹ представляет собой H, R^e или R^f представляет собой H и R^a выбран из группы, состоящей из NH₂, NHR⁷ и N(R⁷)₂.

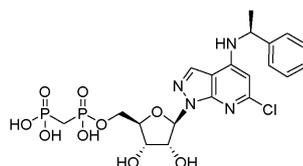
10. Соединение по п.1, где R⁵ представляет собой H, каждый R¹ представляет собой H, R^e или R^f представляет собой H, R^c выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ галогеналкила, NH₂, NHR⁷, NR⁷R⁷, R⁷, OH, OR⁷, SR⁷, SO₂R⁷, -X¹-NH₂, -X¹-NHR⁷, -X¹-NR⁷R⁷, -X¹-OH, -X¹-OR⁷, -X¹-SR⁷ и -X¹-SO₂R⁷ и R^a представляет собой NHR⁷.

11. Соединение по п.1, имеющее формулу



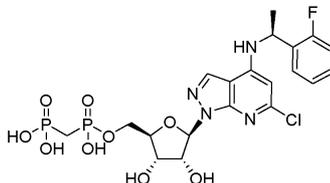
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, имеющее формулу



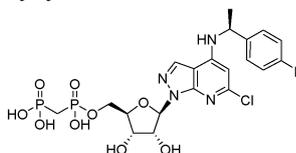
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, имеющее формулу



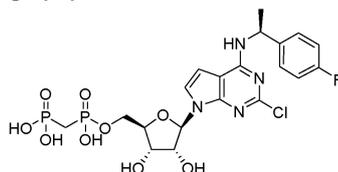
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Способ лечения болезни, нарушения или патологического состояния, по меньшей мере, частично опосредуемых экто-5'-нуклеотидазой, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 субъекту, нуждающемуся в этом, где указанное заболевание, нарушение или патологическое состояние представляет собой злокачественное новообразование.

17. Способ лечения болезни, нарушения или патологического состояния, по меньшей мере, частично опосредуемых экто-5'-нуклеотидазой, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 субъекту, нуждающемуся в этом, где указанное заболевание, нарушение или патологическое состояние представляет собой экто-5'-нуклеотидаза-опосредуемое подавление иммунного ответа.

18. Способ по п.16, где указанное злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование предстательной железы, толстого кишечника, прямой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичника, яичка, головы, шеи, кожи, мезотелиальных клеток, белых кровяных телец, пищевода, груди, мышц, соединительной ткани, легких, надпочечников, щитовидной железы, почки, или кости или представляет собой глиобластому, мезотелиому, почечно-клеточный рак, карциному желудка, саркому, хориокарциному, кожную базальноклеточную карциному или семиному яичка.

19. Способ по п.16, где указанное злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака груди, рака предстательной железы, рака легких, лейкоза, опухоли головного мозга, лимфомы, рака яичника и саркомы Капоши.

20. Комбинация для использования в лечении и/или предотвращении заболевания, нарушения или состояния, опосредованного экто-5'-нуклеотидазой, содержащая соединение по любому из пп.1-15 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из ингибитора белка запрограммированной смерти клетки 1 или лиганда белка запрограммированной смерти клетки 1, ингибитора аденозинового A2a рецептора (A2aR) и химиотерапевтического средства.

21. Набор для использования в лечении и/или предотвращении заболевания, нарушения или состояния, опосредованного экто-5'-нуклеотидазой, содержащий соединение по любому из пп.1-15 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из ингибитора белка запрограммированной смерти клетки 1 или лиганда белка запрограммированной смерти клетки 1, ингибитора аденозинового A2a рецептора (A2aR) и химиотерапевтического средства.

22. Способ лечения злокачественного новообразования у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 и ингибитора контрольных точек иммунного ответа, выбранного из группы, состоящей из ингибитора белка запрограммированной смерти клетки

1, ингибитора лиганда белка запрограммированной смерти клетки 1 и ингибитора аденозинового A2a рецептора (A2aR).

23. Способ по п.22, где указанное соединение и указанный ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводят в комбинации.

24. Способ по п.22, где указанное соединение и указанный ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводят последовательно.

25. Способ по п.22, где указанное соединение вводят после указанного ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

26. Способ по п.22, где указанное соединение вводят до указанного ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

