

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041924**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.15

(21) Номер заявки
202190120

(22) Дата подачи заявки
2019.09.18

(51) Int. Cl. **C07H 21/02** (2006.01)
C07H 19/207 (2006.01)
C07H 17/02 (2006.01)
A61K 31/7084 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) АНАЛОГ ЦИКЛИЧЕСКОГО ДИНУКЛЕОТИДА, ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201811105973.6; 201811276297.9;
201910042984.2; 201910287528.4
(32) 2018.09.21; 2018.10.30; 2019.01.17;
2019.04.11

(33) CN

(43) 2021.08.18

(86) PCT/CN2019/106425

(87) WO 2020/057546 2020.03.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ШАНХАЙ ДЕ НОВО ФАРМАТЕК
КО., ЛТД. (CN)**

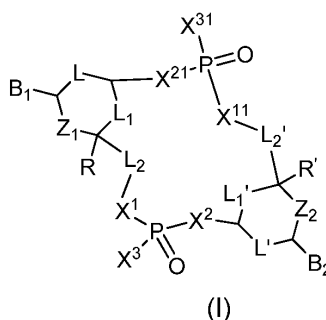
(72) Изобретатель:
**Тун Чжаолун, Цинь Пин, Лю Фэнтао,
Ван Цзинлу, Дэн Сяолэй, Гуо Хунли,
Чэнь Давэй, Гао Дасинь (CN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) CN-A-108137641
WO-A1-2015077354
WO-A1-2017161349
CN-A-106459131
LIOUS, T. et al. "Design, Synthesis,
and Biological Evaluation of Novel Cyclic
Adenosine -Inosine Monophosphate (cAIMP)
Analogues That Activate Stimulator of Interferon
Genes (STING)" Journal of Medicinal Chemistry,
Vol. vol. 59, 26 October 2016 (2016-10-26), pages
10253-10267

ZHANG, Xu et al. "Cyclic GMP-AMP
Containing Mixed Phosphodiester Linkages Is An
Endogenous High-Affinity Ligand for STING"
Molecular Cell, Vol. vol. 51, 25 July 2013
(2013-07-25), pages 226-235
WO-A1-2018065360
WO-A1-2018119117

(57) Предложены аналог циклического динуклеотида, его фармацевтическая композиция и применение. Аналог циклического динуклеотида (I), его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль имеют следующую структуру. Аналог циклического динуклеотида можно применять в качестве регулятора стимулятора генов интерферона (STING) и связанного с ним сигнального пути, а также с его помощью можно эффективно лечить и/или облегчать множественные типы заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, злокачественные опухоли, воспаления, аутоиммунные заболевания и инфекционные заболевания. Кроме того, регулятор стимулятора генов интерферона также можно применять в качестве адъюванта вакцины.

**B1****041924****041924****B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент в Китае № CN 201811105973.6, поданной 21 сентября 2018 г., заявке на патент в Китае № CN 201811276297.9, поданной 30 октября 2018 г., заявке на патент в Китае № CN 201910042984.2, поданной 17 января 2019 г., и заявке на патент в Китае № CN 201910287528.4, поданной 11 апреля 2019 г. Содержание вышеперечисленных заявок на патент в Китае полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к аналогу циклического динуклеотида, его фармацевтической композиции и его применению в качестве агониста стимулятора генов интерферона (STING) и для активации пути стимулятора генов интерферона (STING).

Уровень техники

Стимулятор генов интерферона (STING), также известный как T1MEM173, MITA, MPYS и ERIS, является важной сигнальной молекулой в передаче сигналов врожденного иммунитета. Белок, кодируемый данным геном, содержит пятицепочечную трансмембранную структуру и играет важную регулируемую роль в иммунном ответе, связанном с вирусной или бактериальной инфекцией. Стимулятор генов интерферона представляет собой рецептор распознавания образов, который обнаруживает экзогенные нуклеиновые кислоты в цитоплазме и активирует пути передачи сигнала, связанные с ответами интерферона I типа. Кроме того, было показано, что стимулятор генов интерферона участвует в регуляции апоптотической передачи сигналов посредством взаимодействия с главным комплексом гистосовместимости II типа (МНСII). Исследования, проведенные на человеческих опухолях со спонтанной Т-клеточной инфильтрацией, показали, что CD8⁺ Т-клеточная инфильтрация тесно связана с транскрипционным профилем интерферонов I типа (Harlin et al., Cancer Res, 2009; 69(7): OF1). Механистические исследования, проведенные на мышах, показали, что процессы Т-клеточной активации в отношении опухолеассоциированных антигенов обнаруживают аномалии у экспериментальных животных с дефектной передачей сигналов интерферона I типа (Diamond et al., J. Exp. Med, 2011; 208(10): 1989; Fuente et al., J. Exp. Med, 2011; 208(10):2005). Дальнейшие исследования распознавания опухоли системой врожденного иммунитета *in vivo* и сигнальных путей, участвующих в данном процессе, таких как запускаемая опухолью экспрессия интерферона (IFN), опосредованная антиген-презентирующими клетками (APC), показали, что сигнальный путь стимулятора генов интерферона активирован посредством цитоплазматической ДНК и что данные экзогенные нуклеиновые кислоты могут распознаваться цикло-ГМФ-АМФ-синтетазой (сGAS) и затем катализировать образование циклических нуклеиновых кислот, таких как циклический ГМФ-АМФ (сGMP), которые могут действовать как эндогенные лиганды, активирующие передачу сигналов стимулятора генов интерферона (Sun et al., Science, 2013; 339(15): 786). Активированный стимулятор генов интерферона может впоследствии вызвать аутофосфорилирование киназы типа TBK1 и фосфорилирование регуляторного фактора интерферона III типа (IRF-3), а фосфорилированный регуляторный фактор интерферона III типа может дополнительно активировать процесс транскрипции генов интерферона I типа и регулировать синтез и секрецию интерферона I типа, что, в свою очередь, вызывает иммунный ответ. Таким образом, было показано, что сигнальный путь стимулятора генов интерферона играет чрезвычайно важную роль в процессе распознавания опухоли посредством врожденной иммунной системы, и активация данного сигнального пути на антиген-презентирующих клетках напрямую связана с активацией Т-клеток в отношении опухолеассоциированных антигенов. Основываясь на его роли в иммунном распознавании опухоли, можно ожидать, что активация передачи сигналов стимулятора генов интерферона посредством лекарств или других фармакологических подходов может усилить экспрессию интерферона и оказать положительное влияние на терапию опухолей. Поэтому разработка сигнальных агонистов стимулятора генов интерферона для лечения опухолевых заболеваний стала горячей темой исследования.

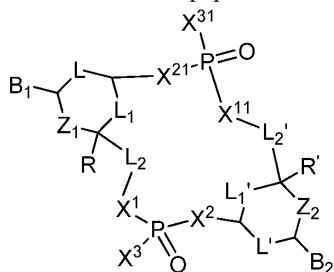
Кроме того, было показано, что стимуляция активации сигнального пути стимулятора генов интерферона также способствует противовирусным ответам. Потеря функционального ответа на клеточном или организменном уровне демонстрирует, что вирусную нагрузку невозможно контролировать без стимулятора генов интерферона. Активация сигнального пути стимулятора генов интерферона запускает иммунный ответ, приводящий к выработке антивазкуляриных и провоспалительных цитокинов в отношении вируса, и мобилизует врожденную и приобретенную иммунную системы. Таким образом, низкомолекулярные соединения с агонистическим действием на сигнальный путь стимулятора генов интерферона имеют потенциал для лечения хронических вирусных инфекций и их можно использовать, например, для лечения вируса гепатита В (HBV).

Описано несколько аналогов циклического динуклеотида с агонистическим действием на сигнальный путь стимулятора генов интерферона (WO 2014/093936, WO 2014/189805, WO 2014/189806, WO 2016/120305, WO 2016/145102, WO 2017/027645, WO 2017/027645, WO 2017/0/093933, WO 2017/123657, WO 2017/123669, WO 2017/161349, WO 2017/186711, WO 2018/009466, WO 2018/009648, WO 2018/009652, WO 2018/045204, WO 2018/060323, WO 2018/0653, WO 2018/0653, WO 2018/0653), но в настоящее время ни один агонист стимулятора генов интерферона не был допущен к продаже.

Сущность настоящего изобретения

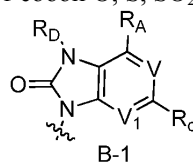
Техническая задача, которую следует решить в настоящем изобретении, заключается в обеспечении нового аналога циклического динуклеотида, его фармацевтической композиции и его применения. Аналог циклического динуклеотида настоящего описания обладает хорошим модулирующим действием в отношении STING и может эффективно лечить, облегчать и/или предотвращать различные заболевания, вызванные иммуносупрессией, такие как опухоли, инфекционные заболевания, нейродегенеративные заболевания, психические расстройства или аутоиммунные заболевания.

В настоящем описании предложен аналог циклического динуклеотида типа (I), его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль;

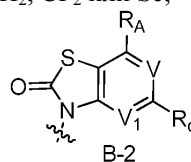


(I)

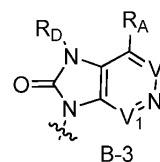
где каждый из Z_1 , Z_2 независимо представляет собой O, S, SO_2 , CH_2 , CF_2 или Se;



B-1

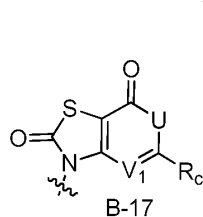


B-2

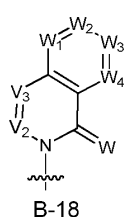


B-3

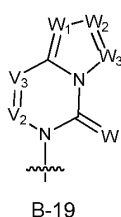
B_1 представляет собой



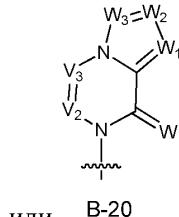
B-17



B-18

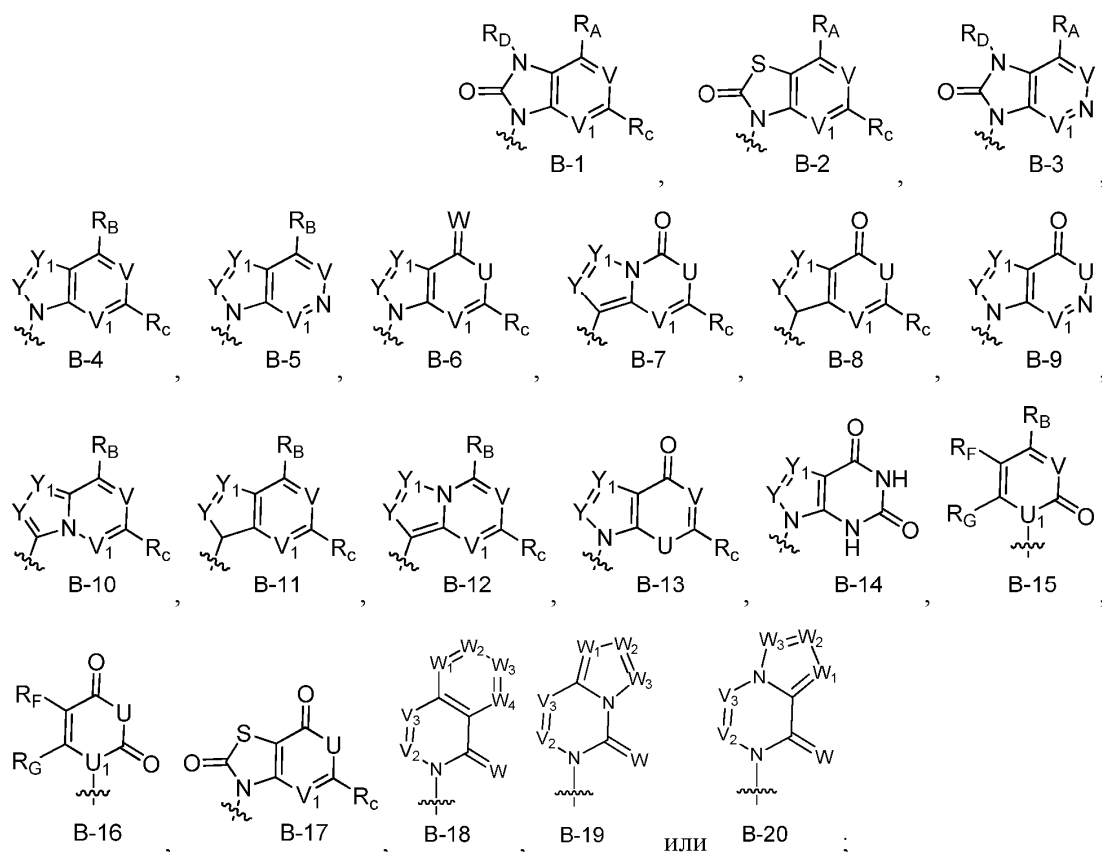


B-19



или B-20

B_2 представляет собой



Каждые L и L₁ независимо представляют собой соединяющую связь или CR¹R²;
 каждые L' и L'₁ независимо представляют собой соединяющую связь или CR¹¹R²¹;
 L₂ представляет собой O, S или CR³R⁴;
 L'₂ представляет собой O, S или CR³¹R⁴¹;
 X¹ представляет собой O, S или CR⁵R⁶;
 X¹¹ представляет собой O, S или CR⁵¹R⁶¹;
 X² представляет собой O, S или CR⁷R⁸; и
 X²¹ представляет собой O, S или CR⁷¹R⁸¹;
 каждые X³ и X³¹ независимо представляют собой OH, SH или BH₃⁻;
 каждые R и R' независимо представляют собой водород, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил;
 C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, амина, азида и циано;
 каждые R¹ и R² независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, тиол, амина, азида, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкокси, галоген-C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино, OC(O)R^a или OR^a; C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, амина, азида и циано;
 каждые R¹¹ и R²¹ независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, тиол, амина, азида, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкокси, галоген-C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино, OC(O)R^a или OR^a; C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, амина, азида и циано;
 в альтернативном варианте, R¹ и R² вместе образуют карбонил;
 в альтернативном варианте, R¹¹ и R²¹ вместе образуют карбонил;
 в альтернативном варианте, R представляет собой -CH₂-, R¹ представляет собой -O-, R и R¹ связаны между собой с образованием гетероциклоалкила;
 в альтернативном варианте, R' представляет собой -CH₂-, R¹¹ представляет собой -O-, R' и R¹¹ связаны между собой с образованием гетероциклоалкила;
 каждые R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;
 каждые R³¹ и R⁴¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;
 каждые R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;
 каждые R⁵¹ и R⁶¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;
 каждые R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;
 каждые R⁷¹ и R⁸¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;

каждые Y и Y_1 независимо представляют собой CR_E или N ;

U представляет собой $CHR_{E'}$ или $NR_{D'}$;

U_1 представляет собой CH или N ;

каждые V , V_1 , V_2 и V_3 независимо представляют собой CR_E'' или N ;

W представляет собой O или S ;

каждые W_1 , W_2 , W_3 и W_4 независимо представляют собой N или CR_F' ;

каждый из R_A , R_B , R_C , R_E , R_E' , R_E'' , R_F , R_F' и R_G независимо представляет собой H , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, R^c , $-SR^c$, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^{bR^c}$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^{bR^c}$, $-NR^{bR^c}$, $-NR^bC(O)R^c$, $-N(R^b)C(O)OR^c$, $-N(R^a)C(O)NR^{bR^c}$, $-NR^bS(O)_2R^c$, $-NR^bC(=NH)R^c$, $-NR^bC(=NR^c)NH_2$, $-S(O)_{1-2}R^c$, $-S(O)_2NR^{bR^c}$ или $-NR^aS(O)_2NR^{bR^c}$;

каждый из R_D и $R_{D'}$ независимо представляет собой H или R^c ;

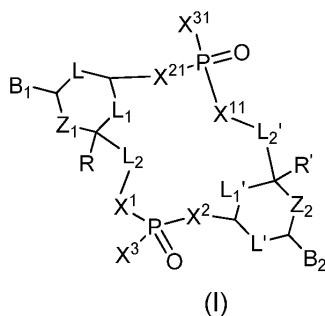
каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H , C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-10} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил- C_{1-6} алкил, гетероарил- C_{1-6} алкил, циклоалкил- C_{1-6} алкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил;

каждый R^c независимо представляет собой H , замещенный или незамещенный C_{1-10} алкил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкенил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкинил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; C_{1-10} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более R^d ;

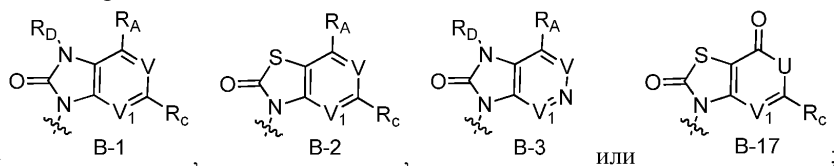
каждый R^d независимо представляет собой галоген, галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, $-CN$, $-N_3$, $-SR^c$, $-OR^c$, $-C(O)R^c$, $-NR^cR^c$, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил или замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил; C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксильного, циано, амино, C_{1-4} алкил, галоген- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино и галоген- C_{1-4} алкокси;

каждый из R^e и R^f независимо представляет собой C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-10} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил- C_{1-6} алкил, гетероарил- C_{1-6} алкил, циклоалкил- C_{1-6} алкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения аналог циклического динуклеотида типа (I), изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль, имеют общую структурную формулу

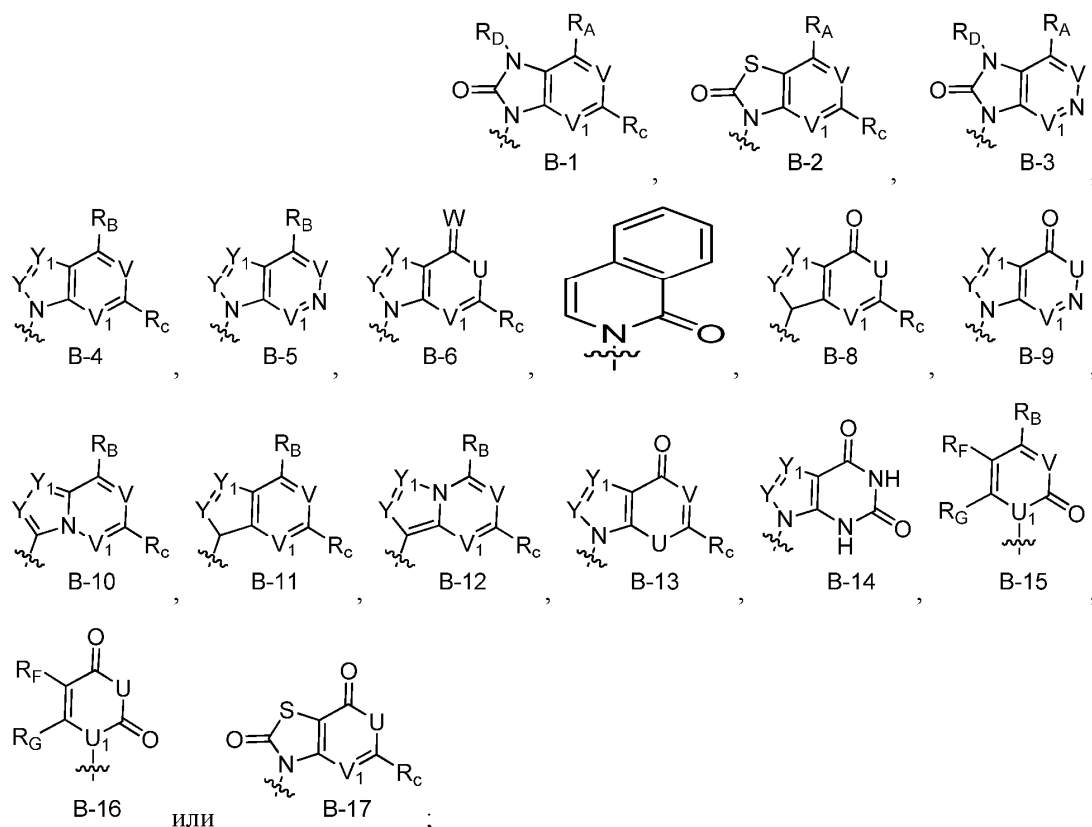


где каждые Z_1 , Z_2 независимо представляют собой O , S , SO_2 , CH_2 , CF_2 или Se ;



B_1 представляет собой

B_2 представляет собой



каждые L и L_1 независимо представляют собой соединяющую связь или CR^1R^2 ;

каждые L' и L'_1 независимо представляют собой соединяющую связь или $CR^{11}R^{21}$;

L_2 представляет собой O , S или CR^3R^4 ;

L'_2 представляет собой O , S или $CR^{31}R^{41}$;

X^1 представляет собой O , S или CR^5R^6 ;

X^{11} представляет собой O , S или $CR^{51}R^{61}$;

X^2 представляет собой O , S или CR^7R^8 , и

X^{21} представляет собой O , S или $CR^{71}R^{81}$;

каждые X^3 и X^{31} независимо представляют собой OH , SH или BH_3^- ;

каждые R и R' независимо представляют собой водород, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} алкил; C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксидила, амина, азида и циано;

каждые R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, тиол, амина, азида, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкиламино, $OC(O)R^a$ или OR^a ; C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксидила, амина, азида и циано;

каждые R^{11} и R^{21} независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, тиол, амина, азида, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкиламино, $OC(O)R^a$ или OR^a ; C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксидила, амина, азида и циано;

в альтернативном варианте, R^1 и R^2 вместе образуют карбонил;

в альтернативном варианте, R^{11} и R^{21} вместе образуют карбонил;

в альтернативном варианте, R представляет собой $-CH_2-$, R^1 представляет собой $-O-$, R и R^1 связаны между собой с образованием гетероциклоалкила;

в альтернативном варианте, R' представляет собой $-CH_2-$, R^{11} представляет собой $-O-$, R' и R^{11} связаны между собой с образованием гетероциклоалкила;

каждые R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

каждые R^{31} и R^{41} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

каждые R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

каждые R^{51} и R^{61} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

каждые R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

каждые R^{71} и R^{81} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

каждые Y и Y_1 независимо представляют собой CR_E или N ;

U представляет собой CHR_{E}' или NR_{D}' ;

U_1 представляет собой CH или N;

каждые V и V_1 независимо представляют собой CR_{E}'' или N;

W представляет собой O или S;

каждый из R_{A} , R_{B} , R_{C} , R_{E} , R_{E}' , R_{E}'' , R_{F} , R_{F}' и R_{G} независимо представляет собой H, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, R^{c} , $-\text{SR}^{\text{c}}$, $-\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{=NH})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{c}})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ или $-\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$;

каждый из R_{D} и R_{D}' независимо представляет собой H или R^{c} ;

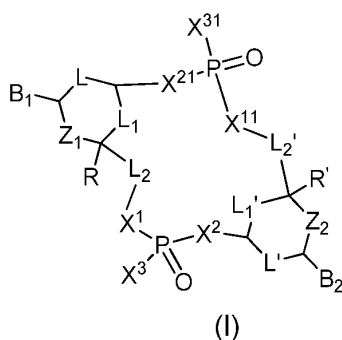
каждый из R^{a} и R^{b} независимо представляет собой H, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-10} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил- C_{1-6} алкил, гетероарил- C_{1-6} алкил, циклоалкил- C_{1-6} алкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил;

каждый R^{c} независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-10} алкил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкенил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкинил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; C_{1-10} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более R^{d} ;

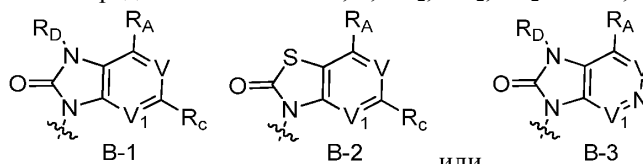
каждый R^{d} независимо представляет собой галоген, галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SR}^{\text{c}}$, $-\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил или замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил; C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, amino, C_{1-4} алкил, галоген- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино и галоген- C_{1-4} алкокси;

каждый из R^{e} и $\text{R}^{\text{e}'}$ независимо представляет собой C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-10} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил- C_{1-6} алкил, гетероарил- C_{1-6} алкил, циклоалкил- C_{1-6} алкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения аналог циклического динуклеотида типа (I), его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль, имеют общую структурную формулу

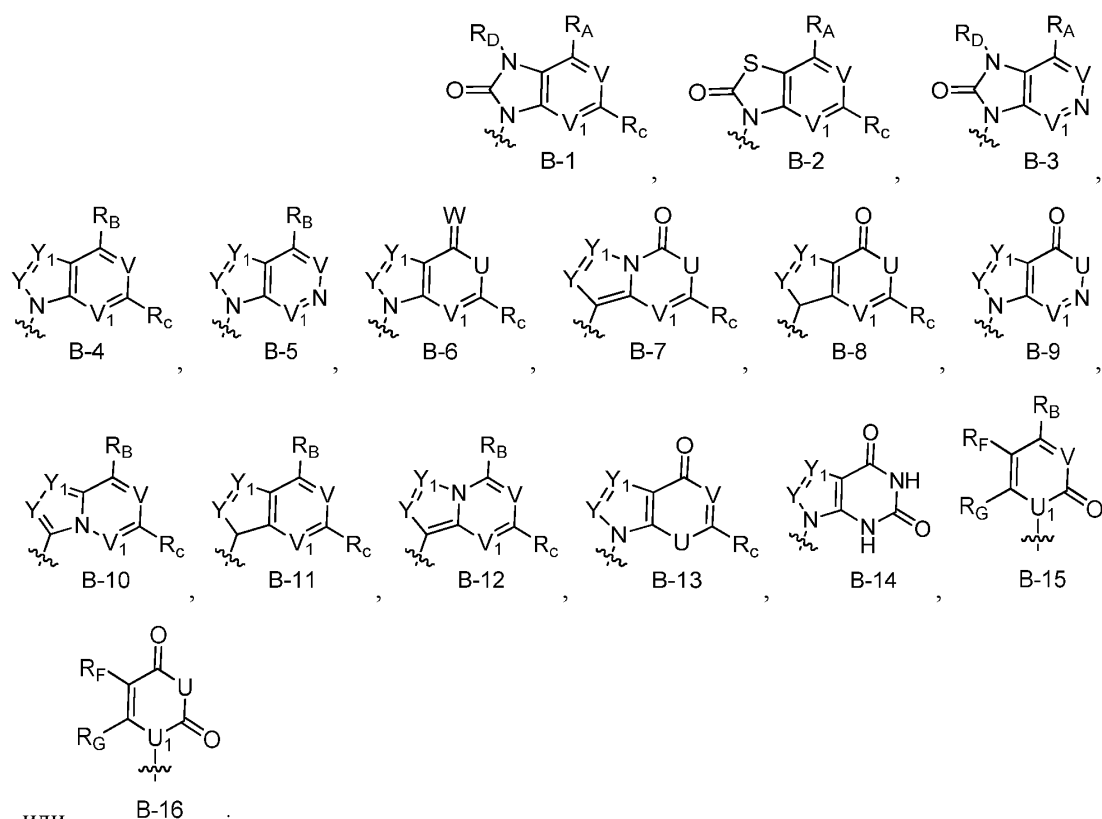


где каждые Z_1 , Z_2 независимо представляют собой O, S, SO_2 , CH_2 , CF_2 или Se;



B_1 представляет собой

B_2 представляет собой



каждые L и L₁ независимо представляют собой соединяющую связь или CR¹R²;

каждые L' и L'₁ независимо представляют собой соединяющую связь или CR¹¹R²¹;

L₂ представляет собой O, S или CR³R⁴;

L'₂ представляет собой O, S или CR³¹R⁴¹;

X¹ представляет собой O, S или CR⁵R⁶;

X¹¹ представляет собой O, S или CR⁵¹R⁶¹;

X² представляет собой O, S или CR⁷R⁸; и

X²¹ представляет собой O, S или CR⁷¹R⁸¹;

каждые X³ и X³¹ независимо представляют собой OH, SH или BH₃⁻;

каждые R и R' независимо представляют собой водород, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил; C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, amino, азида и циано;

каждые R¹ и R² независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, тиол, amino, азида, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкокси, галоген-C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино, OC(O)R^a или OR^a; C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, amino, азида и циано;

каждые R¹¹ и R²¹ независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, тиол, amino, азида, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкокси, галоген-C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино, OC(O)R^a или OR^a; C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, amino, азида и циано;

в альтернативном варианте, R¹ и R² вместе образуют карбонил;

в альтернативном варианте, R¹¹ и R²¹ вместе образуют карбонил;

в альтернативном варианте, R представляет собой -CH₂-, R¹ представляет собой -O-, R и R¹ связаны между собой с образованием гетероциклоалкила;

в альтернативном варианте, R' представляет собой -CH₂-, R¹¹ представляет собой -O-, R' и R¹¹ связаны между собой с образованием гетероциклоалкила;

каждые R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;

каждые R³¹ и R⁴¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;

каждые R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;

каждые R⁵¹ и R⁶¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;

каждые R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;

каждые R⁷¹ и R⁸¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ алкил;

каждые Y и Y₁ независимо представляют собой CR_E или N;

U представляет собой CHR_E' или NR_D' ;

U_1 представляет собой CH или N;

каждые V и V_1 независимо представляют собой CR_E'' или N;

W представляет собой O или S;

Каждый из R_A , R_B , R_C , R_E , R_E' , R_E'' , R_F , R_F' и R_G независимо представляет собой H, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, R^c , $-\text{SR}^c$, $-\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})R^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^bR^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})R^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^bR^c$, $-\text{NR}^bR^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})R^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{NR}^bR^c$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2R^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{NH})R^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{NR}^c)\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}R^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^bR^c$ или $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^bR^c$;

каждый из R_D и R_D' независимо представляет собой H или R^c ;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-10} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил- C_{1-6} алкил, гетероарил- C_{1-6} алкил, циклоалкил- C_{1-6} алкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-10} алкил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкенил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкинил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; C_{1-10} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более R^d ;

каждый R^d независимо представляет собой галоген, галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SR}^c$, $-\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})R^c$, $-\text{NR}^cR^c$, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил или замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил; C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксидов, циано, amino, C_{1-4} алкил, галоген- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино и галоген- C_{1-4} алкокси;

каждый из R^c и R^c' независимо представляет собой C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-10} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил- C_{1-6} алкил, гетероарил- C_{1-6} алкил, циклоалкил- C_{1-6} алкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^c независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-10} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более R^d ;

R^d определен выше.

в определении R^c замещенный или незамещенный C_{1-10} алкил предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, н-бутил; где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил или н-бутил является замещенным или незамещенным;

в определении R^c замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил предпочтительно представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 2,3-дигидро-1H-инден-1-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил; где циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 2,3-дигидро-1H-инден-1-ил или 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил является замещенным или незамещенным;

в определении R^c замещенный или незамещенный C_{6-10} арил предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

в определении R^c замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил; где тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил является замещенным или незамещенным;

в определении R^c замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

в некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или галоген- C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^b независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-4 до B-16 Y представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-4 до B-16 Y представляет собой CR_E , и R_E предпочтительно представляет собой H, F, Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CN$, $-NH_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-4 до B-16 Y_1 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-4 до B-16 Y_1 представляет собой CR_E , и R_E предпочтительно представляет собой H, F, Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CN$, $-NH_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-6 до B-9, B-13, от B-16 до B-17 U представляет собой NR_D' , и R_D' представляет собой H или $-CH_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-1 до B-5, от B-10 до B-13, B-15 V представляет собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-1 до B-12, B-17 V_1 представляет собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-1 до B-3 R_A представляет собой H, галоген, $-OR^c$, $-NR^bR^c$; где R^b и R^c определены выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении B-4, B-5, от B-10 до B-12, B-15 R_B представляет собой H, галоген, $-OR^c$, $-NR^bR^c$; где R^b и R^c определены выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении B-1, B-2, B-4, от B-6 до B-8, от B-10 до B-13, B-17 R_C представляет собой H, F, Cl, $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^bR^c$ или R^c ; где R^c определен выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении B-15, B-16 R_G представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении B-15, B-16 R_F представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-18 до B-20 V_3 представляет собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-18 до B-20 V_2 представляет собой CH.

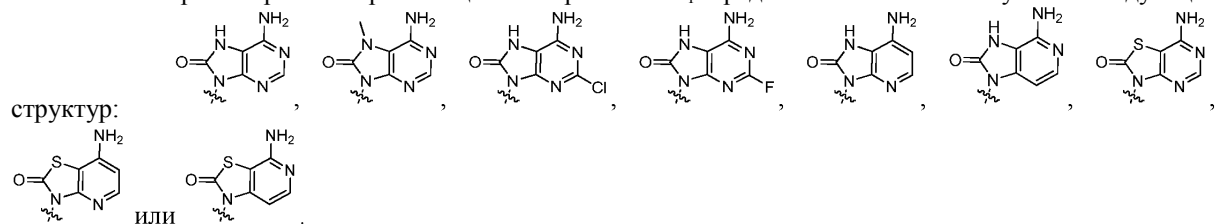
В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-18 до B-20 W_1 представляет собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-18 до B-20 W_2 представляет собой CR_F' ; где R_F' представляет собой H или $-NH_2$.

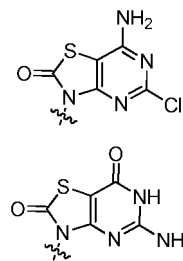
В некоторых вариантах реализации изобретения в определении от B-18 до B-20 W_3 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения в определении B-18 W_4 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения B_1 представляет собой любую из следующих

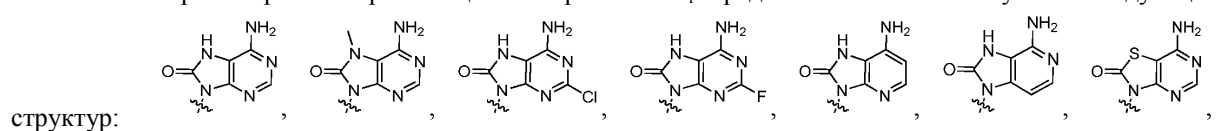


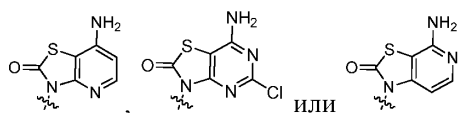
В некоторых вариантах реализации изобретения B_1 представляет собой:



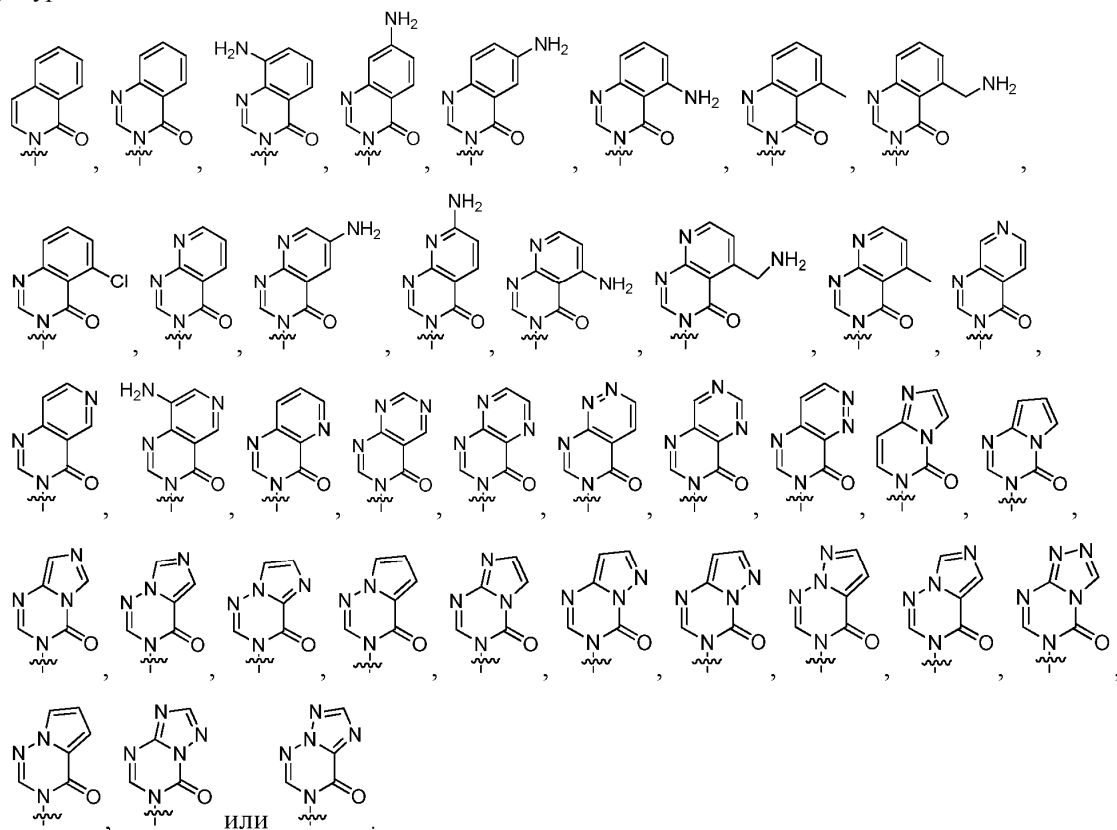
В некоторых вариантах реализации изобретения B_1 представляет собой:

В некоторых вариантах реализации изобретения B_1 представляет собой любую из следующих

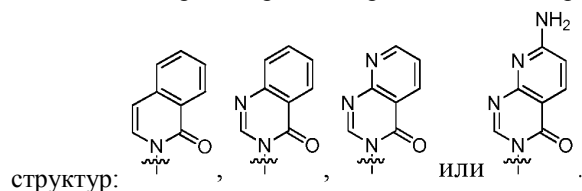




В некоторых вариантах реализации изобретения В₁ представляет собой любую из следующих структур:

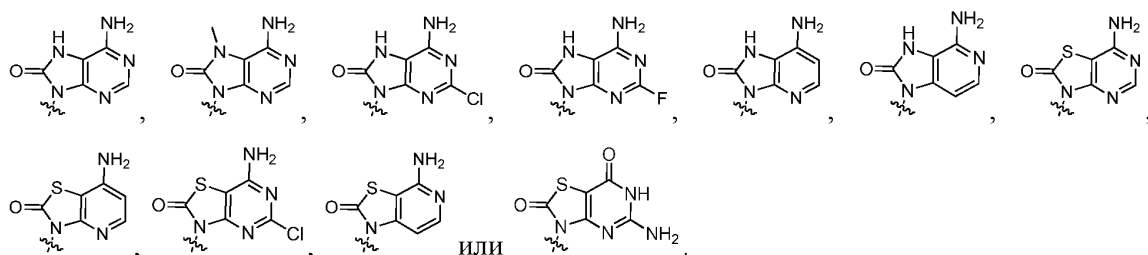


В некоторых вариантах реализации изобретения В₁ представляет собой любую из следующих

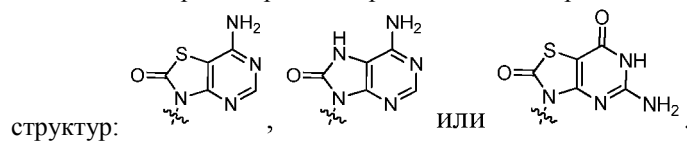


структур:

В некоторых вариантах реализации изобретения В₁ представляет собой любую из следующих структур:

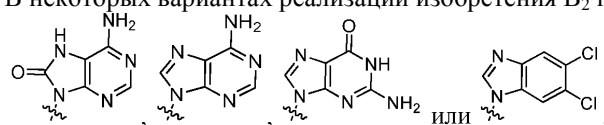
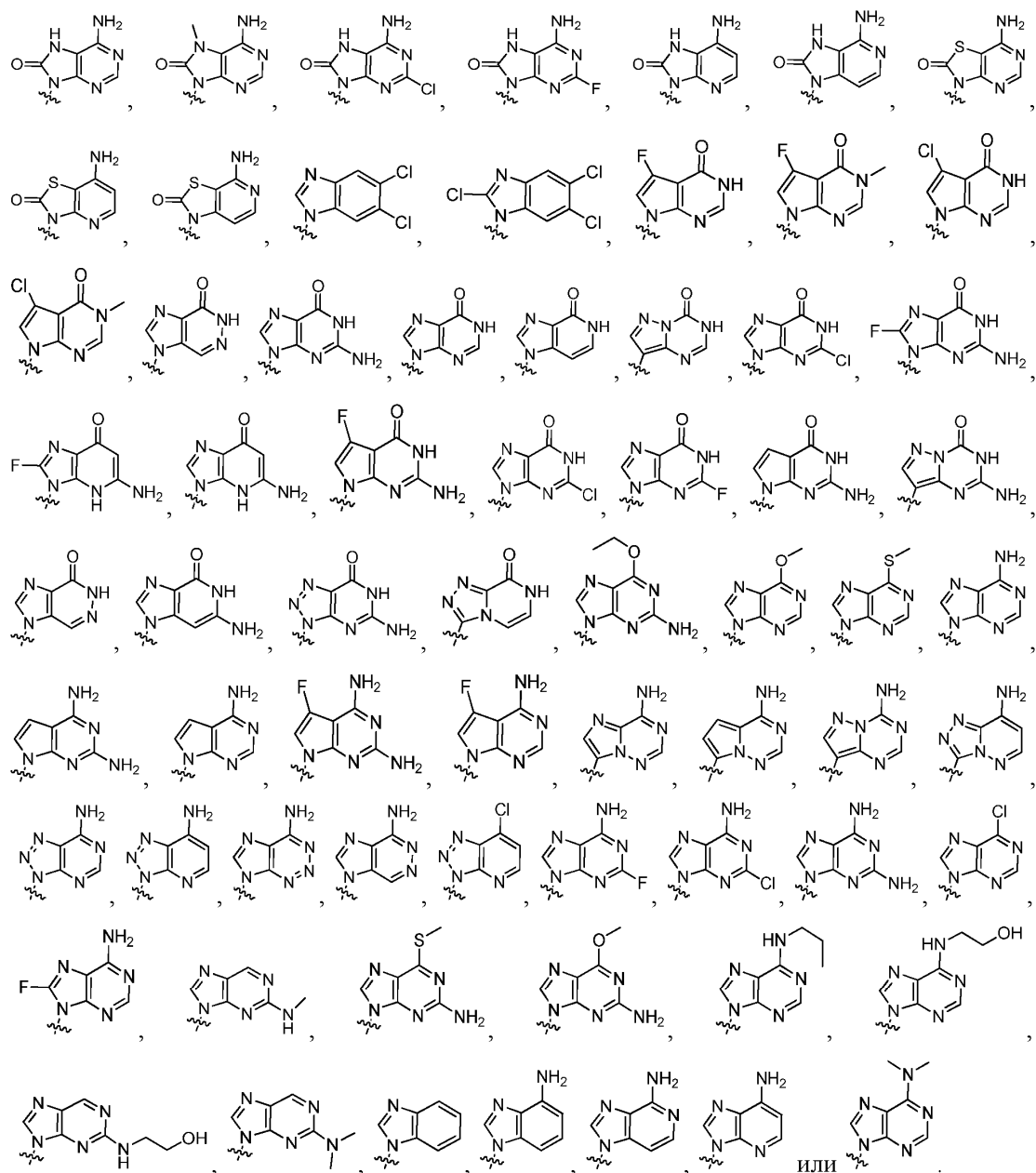


В некоторых вариантах реализации изобретения В₁ представляет собой любую из следующих

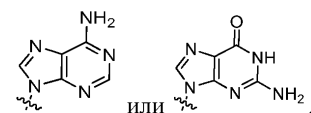
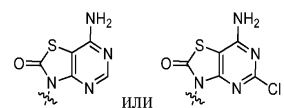


структур:

В некоторых вариантах реализации изобретения В₂ представляет собой любую из следующих структур:



В некоторых вариантах реализации изобретения B₂ представляет собой:



В некоторых вариантах реализации изобретения B₂ представляет собой:

В некоторых вариантах реализации изобретения, когда L представляет собой соединяющую связь, тогда L₁ представляет собой CR¹R²; R¹ и R² определены, как описано ранее.

В некоторых вариантах реализации изобретения, когда L представляет собой CR¹R², тогда L₁ представляет собой соединяющую связь; R¹ и R² определены, как описано ранее.

В некоторых вариантах реализации изобретения, когда L' представляет собой соединяющую связь, тогда L'₁ представляет собой CR¹¹R²¹, R¹¹ и R²¹ определены, как описано ранее.

В некоторых вариантах реализации изобретения, когда L' представляет собой CR¹¹R²¹, тогда L'₁ представляет собой соединяющую связь; R¹¹ и R²¹ определены, как описано ранее.

В некоторых вариантах реализации изобретения L_2 представляет собой CH_2 . В некоторых вариантах реализации изобретения L_2' представляет собой CH_2 . В некоторых вариантах реализации изобретения X^1 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации изобретения X^{11} представляет собой O. В некоторых вариантах реализации изобретения X^2 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации изобретения X^{21} представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой C_{1-4} алкил или галоген- C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждые R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ; R^a определен, как описано ранее.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждые R^{11} и R^{21} независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ; R^a определен, как описано ранее.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой водород.

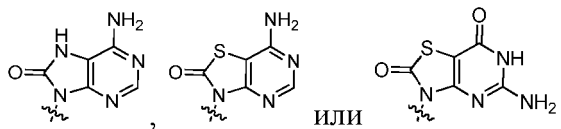
В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород, фтор, гидроксил или метокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{11} представляет собой водород.

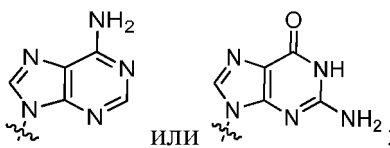
В некоторых вариантах реализации изобретения R^{21} представляет собой водород, фтор, гидроксил или метокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения R представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R' представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения определенные группы в соединении, представленном формулой I, его изомере, пролекарстве, производном со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, являются такими, как определено ниже, а неописанные группы являются такими, как определено в любом из вышеуказанных вариантов реализации изобретения: Z_1 представляет собой O;



Z_2 представляет собой O; B_1 представляет собой:



B_2 представляет собой:

каждые L и L_1 независимо представляют собой соединяющую связь или CR^1R^2 ;

каждые L' и L_1' независимо представляют собой соединяющую связь или $CR^{11}R^{21}$; и

L , L_1 , L' и L_1' определены в следующих комбинациях:

1) L представляет собой соединяющую связь, L_1 представляет собой CR^1R^2 , L' представляет собой $CR^{11}R^{21}$, L_1' представляет собой соединяющую связь, или

2) L представляет собой CR^1R^2 , L_1 представляет собой соединяющую связь, L' представляет собой соединяющую связь, L_1' представляет собой $CR^{11}R^{21}$;

L_2 представляет собой CH_2 ;

L_2' представляет собой CH_2 ;

X^1 представляет собой O;

X^{11} представляет собой O;

X^2 представляет собой O;

X^{21} представляет собой O;

каждые X^3 и X^{31} независимо представляют собой OH или SH;

каждые R и R' независимо представляют собой водород;

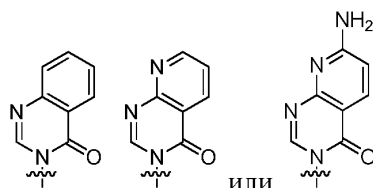
каждые R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

каждые R^{11} и R^{21} независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

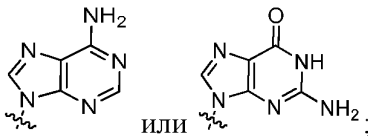
каждый R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил или галоген- C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения определенные группы в соединении, представленном формулой I, его изомере, пролекарстве, производном со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, являются такими, как определено ниже, а неописанные группы являются такими, как определено в любом из вышеуказанных вариантов реализации изобретения:

Z_1 представляет собой O;



Z_2 представляет собой O; B_1 представляет собой:



B_2 представляет собой:

каждые L и L_1 независимо представляют собой соединяющую связь или CR^1R^2 ;
каждые L' и L'_1 независимо представляют собой соединяющую связь или $CR^{11}R^{21}$; и

L , L_1 , L' и L'_1 определены в следующих комбинациях:

1) L представляет собой соединяющую связь, L_1 представляет собой CR^1R^2 , L' представляет собой $CR^{11}R^{21}$, L'_1 представляет собой соединяющую связь, или

2) L представляет собой CR^1R^2 , L_1 представляет собой соединяющую связь, L' представляет собой соединяющую связь, L'_1 представляет собой $CR^{11}R^{21}$;

L_2 представляет собой CH_2 ;

L'_2 представляет собой CH_2 ;

X^1 представляет собой O;

X^{11} представляет собой O;

X^2 представляет собой O;

X^{21} представляет собой O;

каждые X^3 и X^{31} независимо представляют собой OH или SH;

каждые R и R' независимо представляют собой водород;

каждые R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

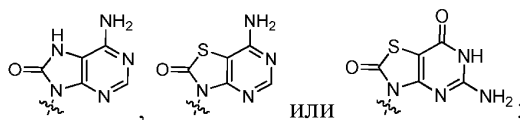
каждые R^{11} и R^{21} независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

каждый R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил или галоген- C_{1-4} алкил.

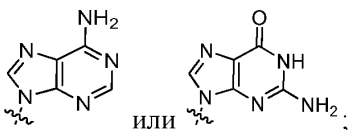
В некоторых вариантах реализации изобретения определенные группы в соединении, представленном формулой I, его изомере, пролекарстве, производном со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, являются такими, как определено ниже, а неописанные группы являются такими, как определено в любом из вышеуказанных вариантов реализации изобретения:

Z_1 представляет собой O;

Z_2 представляет собой O;



B_1 представляет собой:



B_2 представляет собой:

каждые L и L_1 независимо представляют собой соединяющую связь или CR^1R^2 ;
каждые L' и L'_1 независимо представляют собой соединяющую связь или $CR^{11}R^{21}$; и

L , L_1 , L' и L'_1 определены в следующих комбинациях:

1) L представляет собой соединяющую связь, L_1 представляет собой CR^1R^2 , L' представляет собой $CR^{11}R^{21}$, L'_1 представляет собой соединяющую связь, или

2) L представляет собой CR^1R^2 , L_1 представляет собой соединяющую связь, L' представляет собой соединяющую связь, L'_1 представляет собой $CR^{11}R^{21}$;

L_2 представляет собой CH_2 ;

L'_2 представляет собой CH_2 ;

X^1 представляет собой O;

X^{11} представляет собой O;

X^2 представляет собой O;

X^{21} представляет собой O;

каждые X^3 и X^{31} независимо представляют собой SH;

каждые R и R' независимо представляют собой водород;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

R^{11} представляет собой водород;

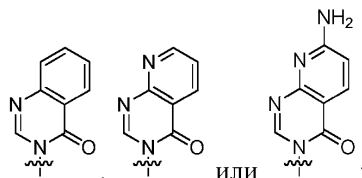
R^{21} представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

каждый R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

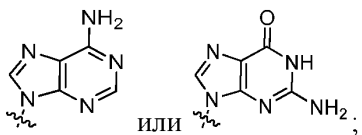
В некоторых вариантах реализации изобретения определенные группы в соединении, представленном формулой I, его изомере, пролекарстве, производном со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, являются такими, как определено ниже, а неописанные группы являются такими, как определено в любом из вышеуказанных вариантов реализации изобретения:

Z_1 представляет собой O;

Z_2 представляет собой O;



B_1 представляет собой:



B_2 представляет собой:

каждые L и L_1 независимо представляют собой соединяющую связь или CR^1R^2 ;

каждые L' и L_1' независимо представляют собой соединяющую связь или $CR^{11}R^{21}$; и

L , L_1 , L' и L_1' определены в следующих комбинациях:

1) L представляет собой соединяющую связь, L_1 представляет собой CR^1R^2 , L' представляет собой $CR^{11}R^{21}$, L_1' представляет собой соединяющую связь, или

2) L представляет собой CR^1R^2 , L_1 представляет собой соединяющую связь, L' представляет собой соединяющую связь, L_1' представляет собой $CR^{11}R^{21}$;

L_2 представляет собой CH_2 ; L_2' представляет собой CH_2 ;

X^1 представляет собой O;

X^{11} представляет собой O; X^2 представляет собой O;

X^{21} представляет собой O;

X^3 и X^{31} представляют собой SH;

R и R' представляют собой водород;

R^1 представляет собой водород;

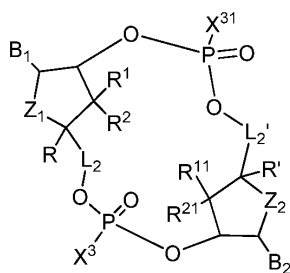
R^2 представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

R^{11} представляет собой водород;

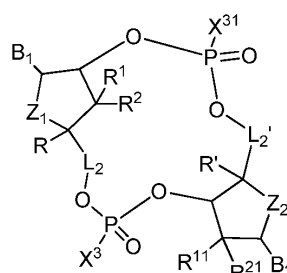
R^{21} представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

каждый R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

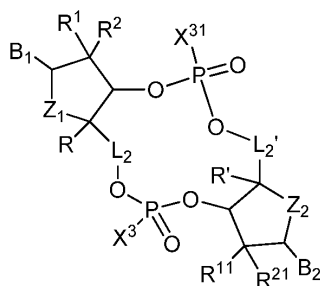
В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I, его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль, представляет собой соединение формулы II, III, IV или V, его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемую соль:



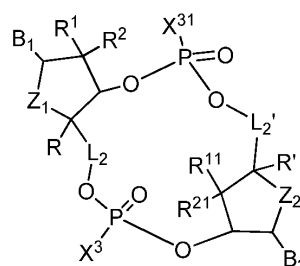
(II)



(III)



(IV)



(V)

где B_1 , B_2 , Z_1 , Z_2 , R , R' , R^1 , R^2 , R^{11} , R^{21} , X^3 , X^{31} , L_2 и L_2' определены, как описано ранее.

Комбинации, включающие любой из вариантов реализации B_1 , B_2 , Z_1 , Z_2 , R , R' , R^1 , R^2 , R^{11} , R^{21} , X^3 , X^{31} , L_2 и L_2' , как описано в формуле I, включены в объем формулы II, III, IV или V в настоящем изобретении.

Все варианты реализации формулы II, III, IV или V, описанные ниже, включены в объем формулы II, III, IV или V в настоящем изобретении.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы II, III, IV или V R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой -OH, F, -N₃, -SCF₃ или -OCH₃.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы II, III, IV или V R^{11} представляет собой H; R^{21} представляет собой -OH, F, -N₃, -SCF₃ или -OCH₃.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы II, III, IV или V R представляет собой -CH₂-, R^1 представляет собой -O-, R и R^1 связаны между собой с образованием гетероциклоалкила.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы II, III, IV или V R' представляет собой -CH₂-, R^{11} представляет собой -O-, R' и R^{11} связаны между собой с образованием гетероциклоалкила.

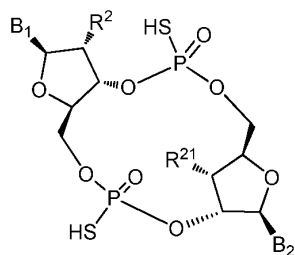
В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы II, III, IV или V Z_1 представляет собой O;

Z_2 представляет собой O.

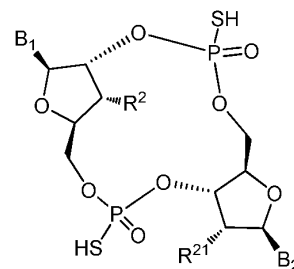
в некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы II, III, IV или V L_2 представляет собой -CH₂-;

L_2' представляет собой -CH₂-.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I, его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль, представляет собой соединение формулы VI или VII, его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемую соль:



(VI)



(VII)

где B_1 , B_2 , R^2 и R^{21} определены, как описано ранее.

Комбинации, включающие любой из вариантов реализации B_1 , B_2 , R^2 and R^{21} , как описано в формуле I, включены в объем формулы VI или VII в настоящем изобретении.

Все варианты реализации формулы VI или VII, описанные ниже, включены в объем формулы VI

или VII в настоящем изобретении.

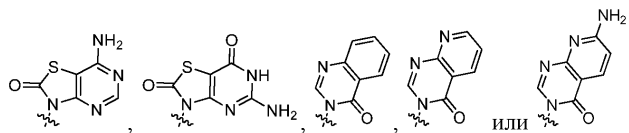
В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VI или VII R^2 представляет собой -OH.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VI или VII R^2 представляет собой F.

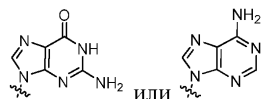
В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VI или VII R^{21} представляет собой -OH.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VI или VII, R^{21} представляет собой F.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VI или VII B1 представляет собой



В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VI или VII B₂ представляет собой



В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VI или VII стереоконфигурация представляет собой (Sp, Sp), (Sp, Rp), (Rp, Rp) или (Rp, Sp).

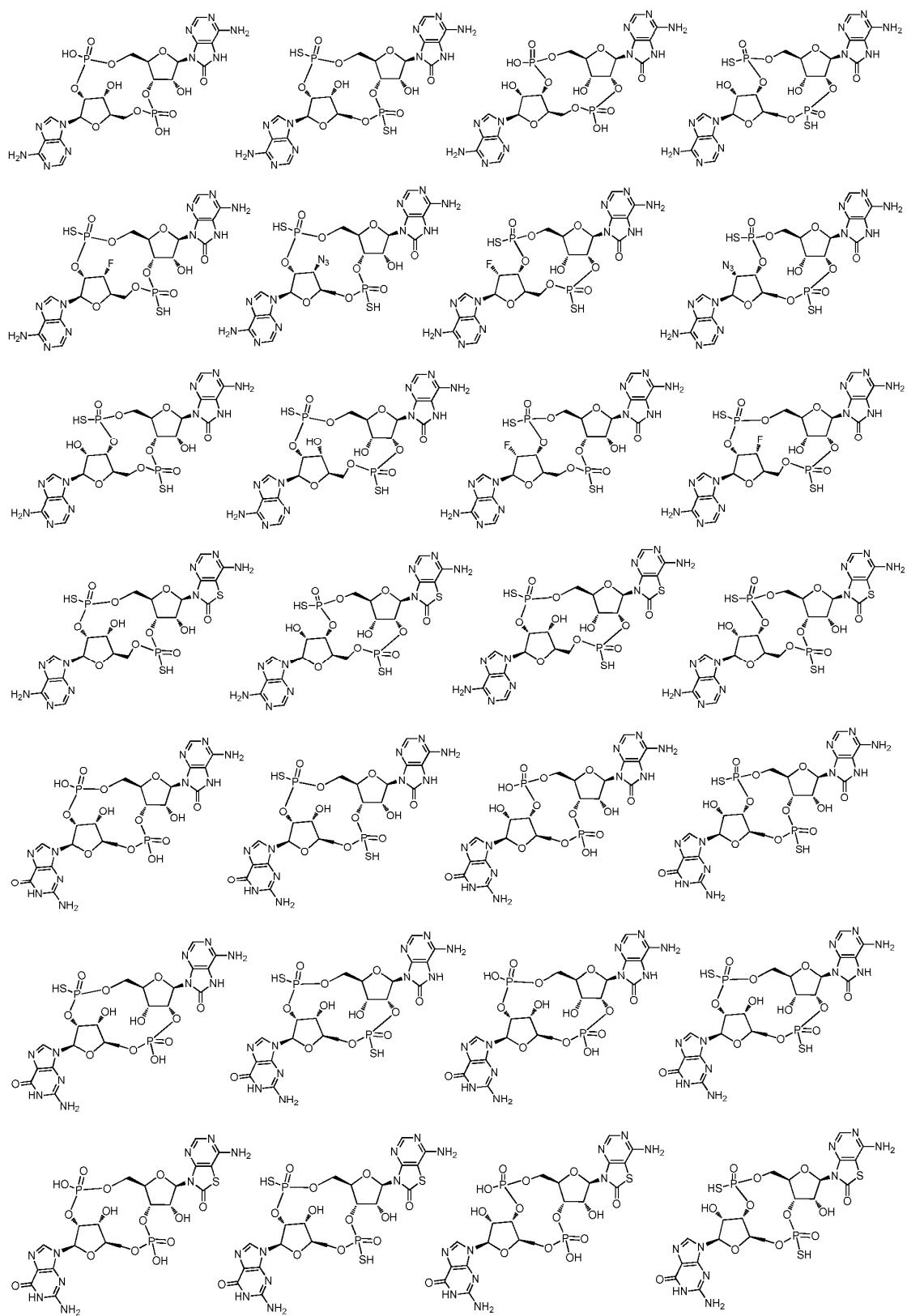
В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VI R^2 представляет собой -OH;

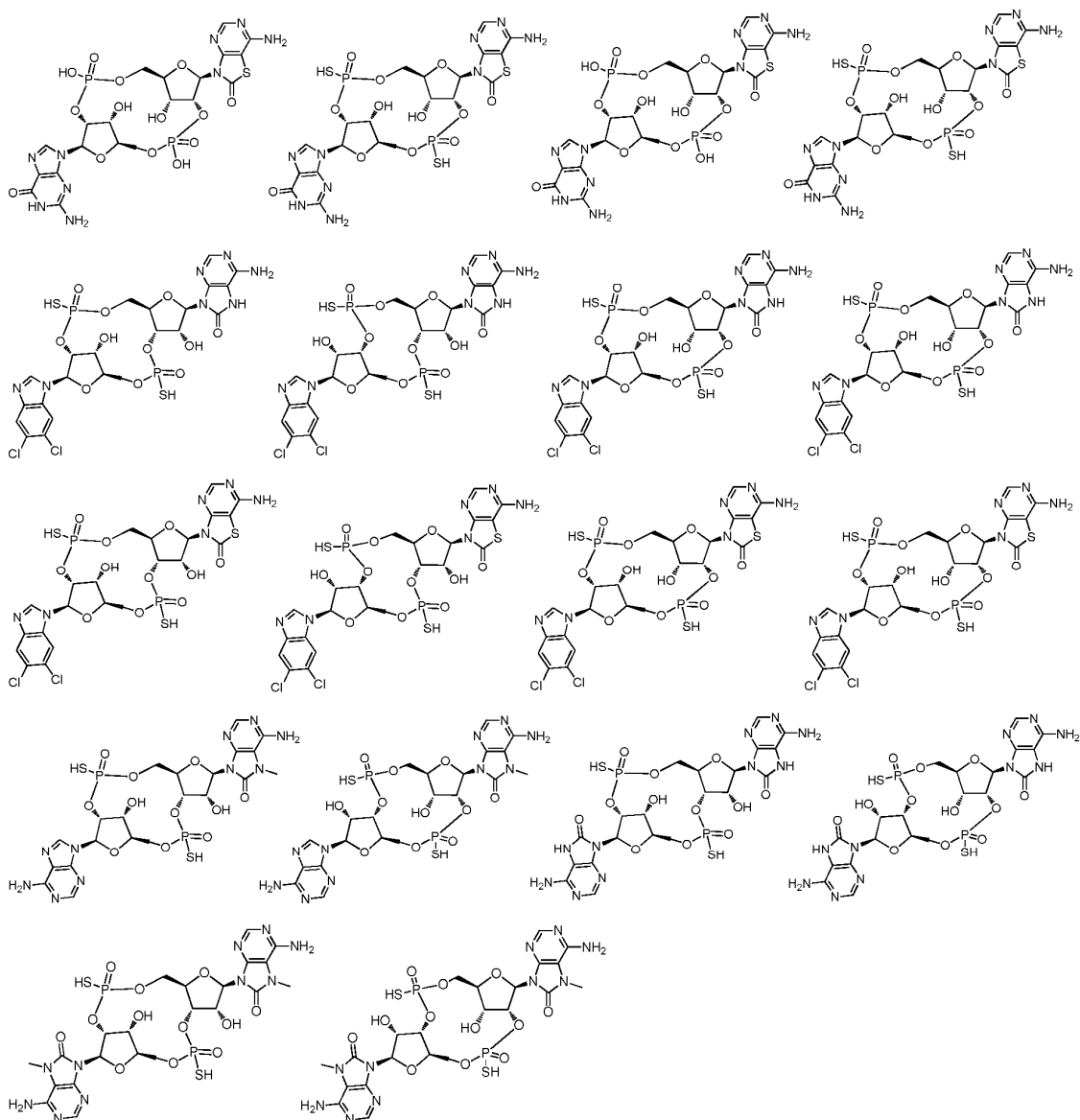
R^{21} представляет собой -OH.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации формулы VII R^2 представляет собой -OH или -OCH₃;

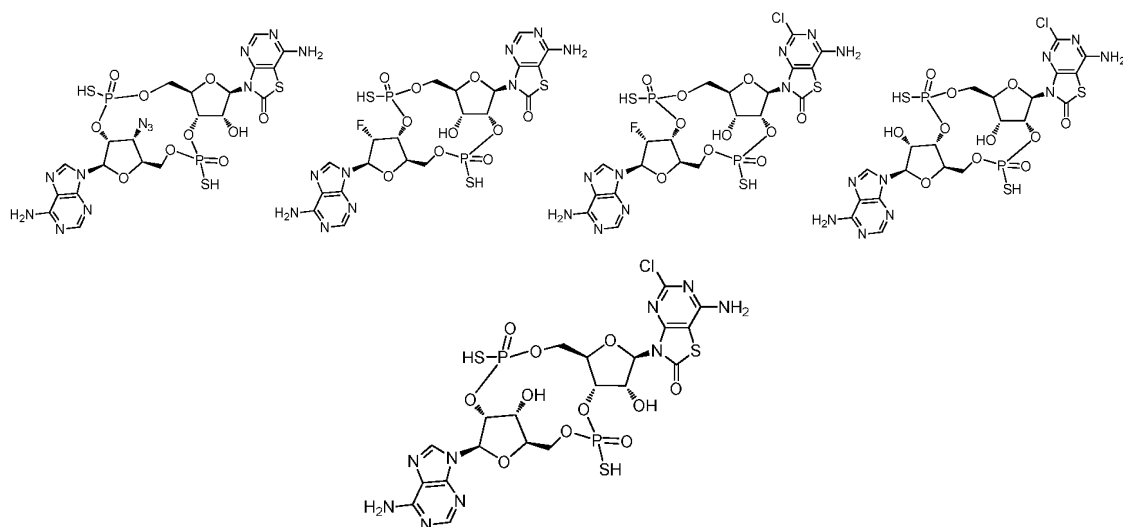
R^{21} представляет собой -OH или F.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I, изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль имеет любую из следующих структур:

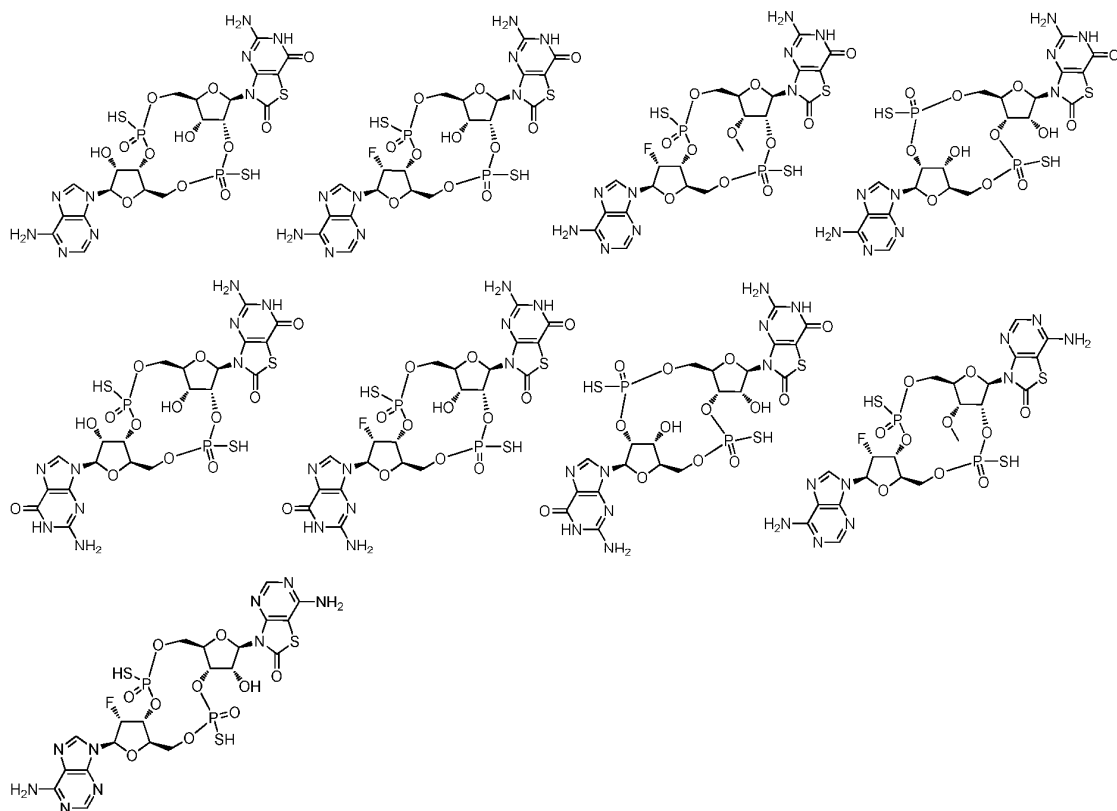




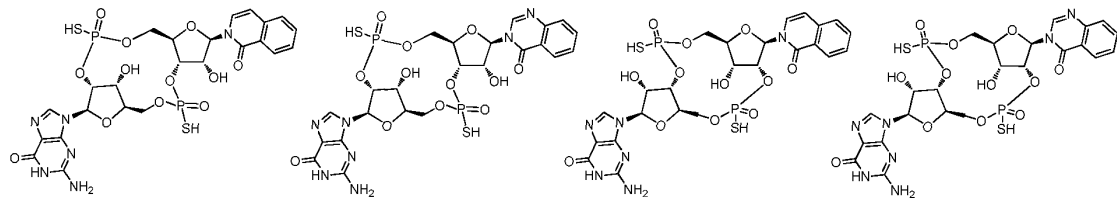
В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I, изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль имеет любую из следующих структур:

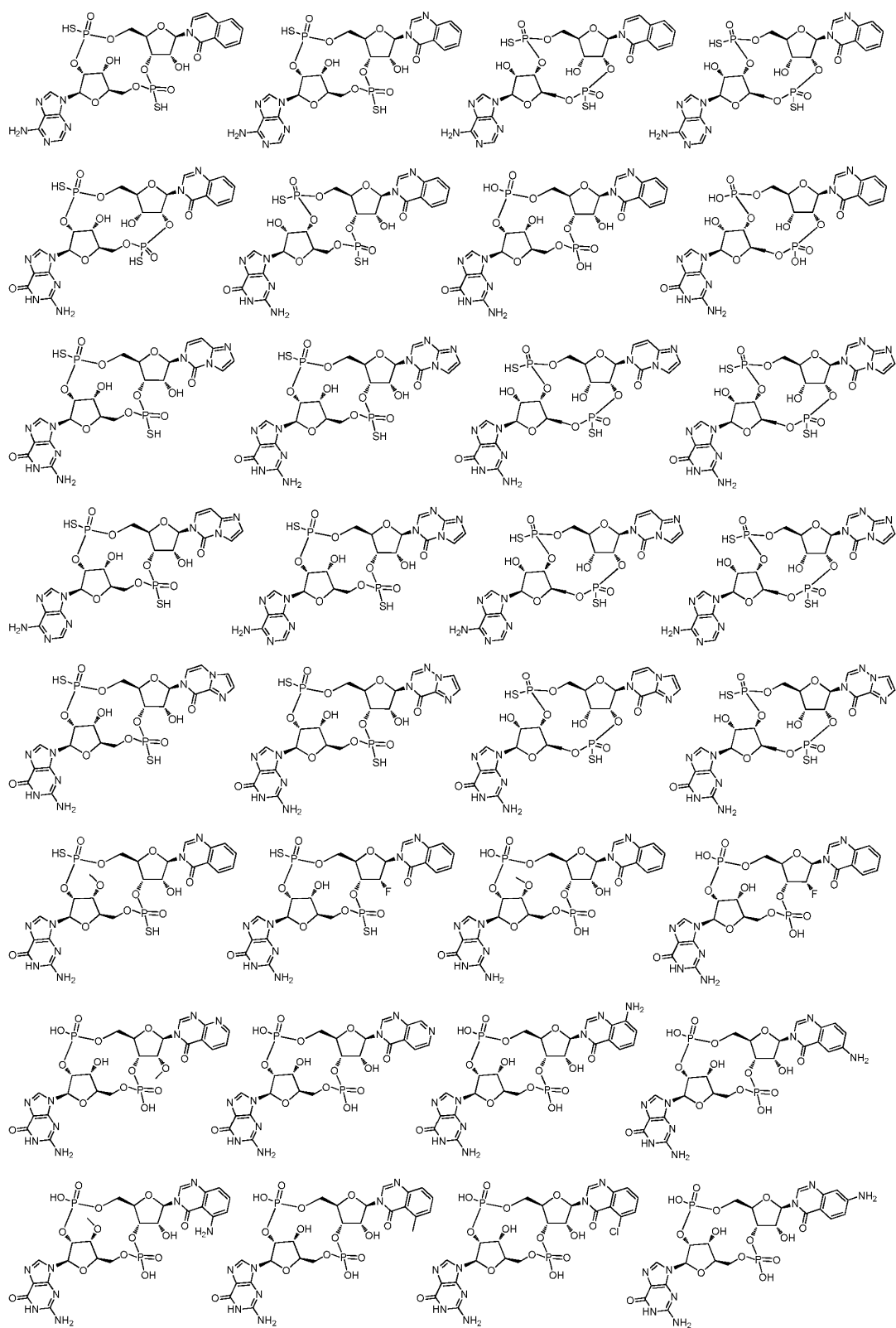


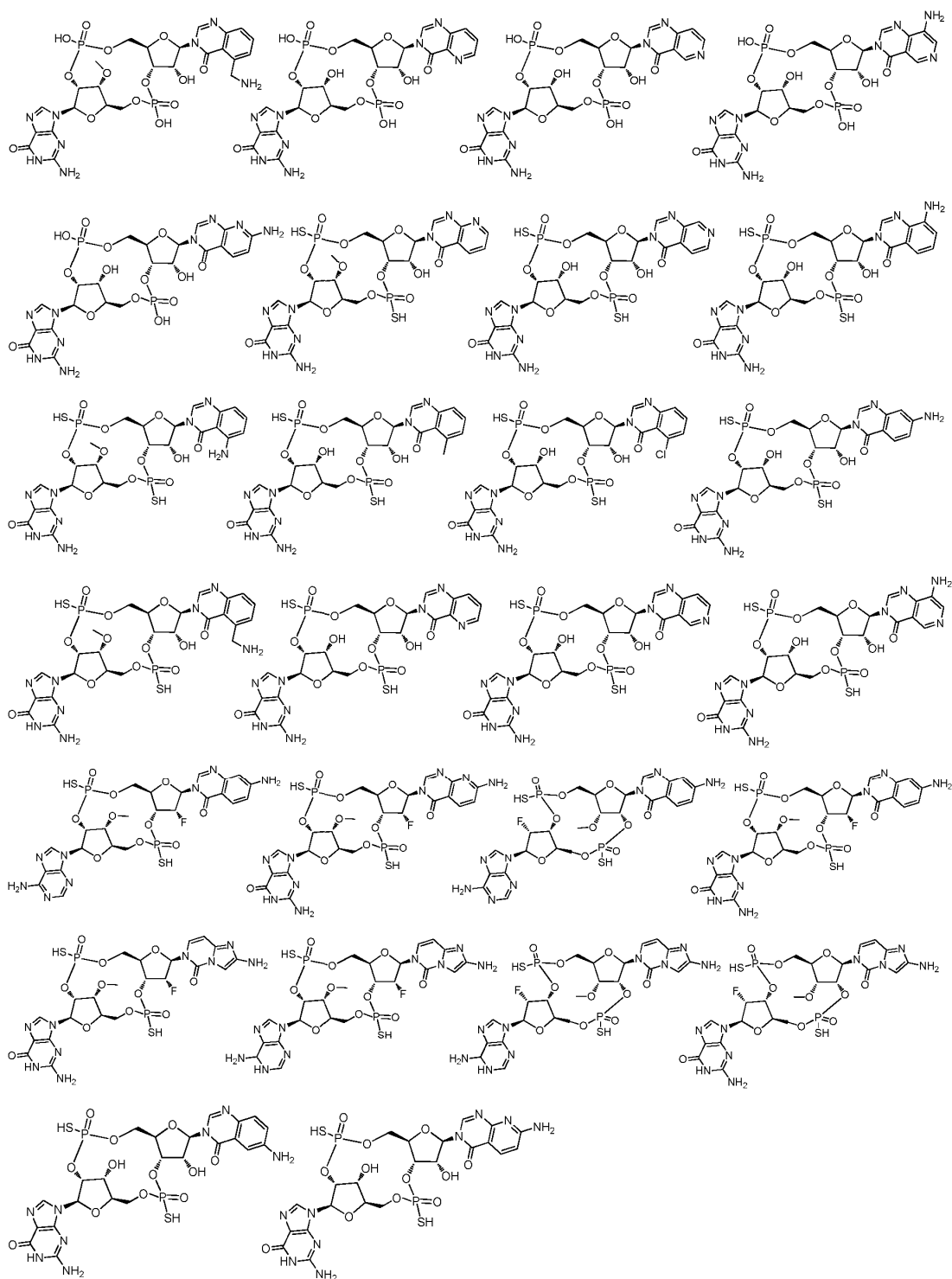
В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I, изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль имеет любую из следующих структур:



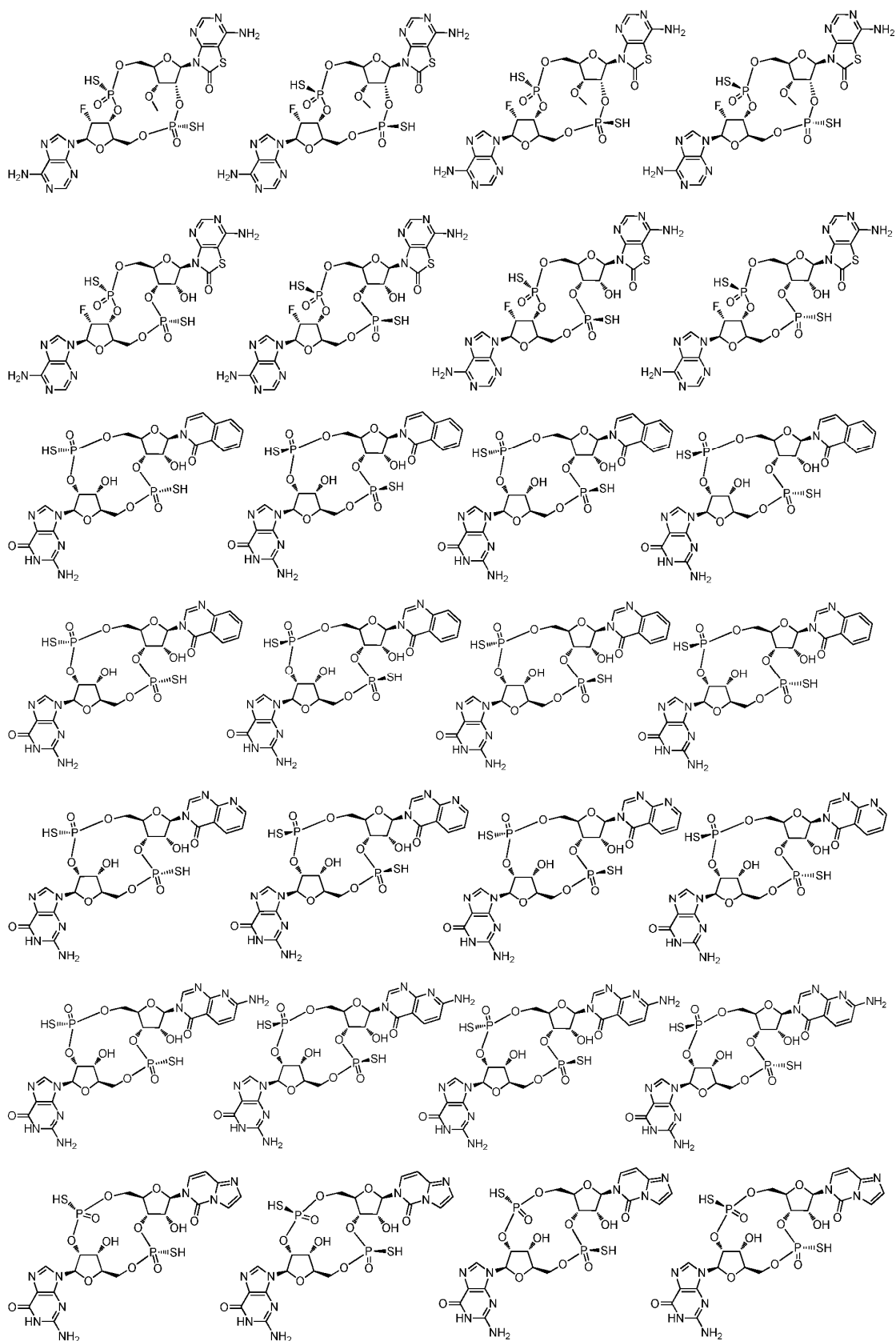
В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I, изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль наиболее предпочтительно имеют любую из следующих структур:

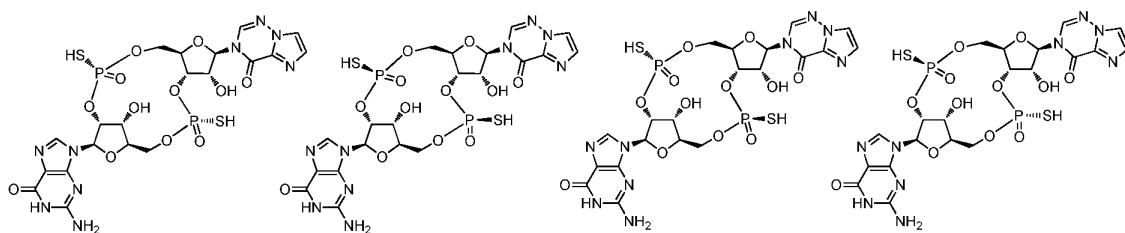






В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I, изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемая соль имеет любую из следующих структур:





Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль синтезируют посредством общего химического способа.

Как правило, получение соли проводят путем взаимодействия свободного основания или кислоты с эквивалентным химическим эквивалентом или избытком кислоты (неорганической или органической кислоты) или основания (неорганического или органического основания) в подходящем растворителе или смеси растворителей.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество активного компонента и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; активный компонент включает один или более аналогов циклического динуклеотида (I), его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами и фармацевтически приемлемую соль.

Активный компонент в фармацевтической композиции может также включать другие терапевтические агенты против вирусных инфекций или других инфекционных заболеваний (например, ВИЧ (HIV), вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV) и т.д.), аутоиммунных заболеваний (например, ревматоидного артрита, эритематозной волчанки, псориаза и т.д.) или злокачественных новообразований.

В фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может включать фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество.

Согласно цели лечения фармацевтическую композицию можно изготовить в виде различных типов стандартных лекарственных форм, таких как таблетки, пилюли, порошки, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, капсулы, суппозитории и инъекции (растворы и суспензии) и тому подобное, и предпочтительно жидкости, суспензии, эмульсии, суппозитории и инъекции (растворы и суспензии) и т.д.

Для придания фармацевтической композиции формы таблетки можно использовать любое вспомогательное вещество, известное и широко используемое в данной области техники. Например, носители, такие как лактоза, белый сахар, хлорид натрия, глюкоза, мочевины, крахмал, карбонат кальция, каолин, кристаллическая целлюлоза и кремниевая кислота; связующие вещества, такие как вода, этанол, пропанол, общий сироп, раствор декстрозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак, метилцеллюлоза и фосфат калия, поливинилпирролидон и т.д.; вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как сухой крахмал, альгинат натрия, порошок агара, порошок ламинарии, бикарбонат натрия, карбонат кальция, сложные эфиры жирных кислот и полиэтилен-дегидратированного сорбитола, додецилсульфат натрия, моноглицерилстеарат, крахмал и лактоза; вещества, ингибирующие распадаемость таблеток, такие как белый сахар, тристеарат глицерина, кокосовое масло и гидрогенизированное масло; промоторы адсорбции, такие как четвертичные аммониевые основания и додецилсульфат натрия; смачивающие агенты, такие как глицерин, крахмал и т.д.; адсорбенты, такие как крахмал, лактоза, каолин, бентонит и коллоидная кремниевая кислота; и смазывающие вещества, такие как чистый тальк, стеарат, порошок борной кислоты и полиэтиленгликоль. Для изготовления таблетки, покрытой сахарной оболочкой, таблетки, покрытой желатиновой пленкой, таблетки, покрытой оболочкой, таблетки, покрытой пленочной оболочкой, таблетки, покрытой двухслойной пленкой, и многослойной таблетки также можно использовать обычный материал покрытия.

Для придания фармацевтической композиции формы пилюли можно использовать любое вспомогательное вещество, известное и широко используемое в данной области техники, например, носители, такие как лактоза, крахмал, кокосовое масло, отвержденное растительное масло, каолин, тальк и т.д.; связующие вещества, такие как порошок гуммиарабика, порошок трагаканта, желатин, этанол и т.д.; вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как порошок агара и порошок ламинарии.

Для придания фармацевтической композиции формы суппозитория можно использовать любое вспомогательное вещество, известное и широко используемое в данной области техники, например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, высшие спирты, сложные эфиры высших спиртов, желатин, и полусинтетические глицериды и т.д.

Для получения фармацевтической композиции в форме инъекции раствор или суспензию можно стерилизовать (предпочтительно путем добавления соответствующего количества хлорида натрия, глюкозы или глицерина и т.д.) для получения инъекции, которая является изотоничной крови. Также можно использовать любой из обычно используемых в данной области техники носителей. Например, воду, этанол, пропиленгликоль, этоксилированный изостеариловый спирт, полиэтоксилированный изостеариловый спирт и сложные эфиры жирных кислот и полиэтилен-дегидратированного сорбитола. Дополнительно могут быть добавлены обычные солюбилизаторы, буферы, анальгетические вещества.

В настоящем изобретении содержание композиции в фармацевтической композиции, в частности,

не ограничено и может быть выбрано в широком диапазоне, обычно 5-95% по массе, предпочтительно 30-80% по массе.

В настоящем изобретении способ введения фармацевтической композиции, в частности, не ограничен. Составы различных лекарственных форм можно выбирать в зависимости от возраста, пола и других состояний и симптомов пациента. Например, таблетки, пилюли, растворы, суспензии, эмульсии, гранулы или капсулы вводят перорально; инъекции можно вводить отдельно или в сочетании с растворами для инъекций (например, раствором глюкозы и раствором аминокислоты); суппозитории вводят в прямую кишку.

Настоящее изобретение также относится к применению аналога циклического динуклеотида (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при получении модуляторов STING (стимулятора генов интерферона) фактора, стимулирующего гены интерферона. Модулятор STING (стимулятора генов интерферона) фактора, стимулирующего гены интерферона, предпочтительно является агонистом STING (стимулятора генов интерферона) фактора, стимулирующего гены интерферона. Агонист стимулятора генов интерферона относится к соединению формулы (I), его изомеру, пролекарству, производному со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, способной активировать передачу сигналов стимулятора генов интерферона.

Настоящее изобретение также относится к применению аналога циклического динуклеотида (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при получении лекарственного препарата для модуляции пролиферации Т-клеток или других иммунных клеток.

Настоящее изобретение также относится к применению аналога циклического динуклеотида (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при получении адъюванта вакцины.

Настоящее изобретение также относится к применению аналога циклического динуклеотида (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при получении лекарственного препарата для лечения и/или облегчения неопластического заболевания и неопухолевого заболевания, опосредованных стимулятором генов интерферона. Заболевания, опосредованные стимулятором генов интерферона, относятся к заболеваниям, вызванным иммуносупрессией или гиперактивацией из-за передачи сигналов стимулятора генов интерферона. Типы связанных заболеваний включают, но не ограничиваются ими: вирусные инфекции или другие инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к применению аналога циклического динуклеотида (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при получении лекарственного препарата для лечения и/или облегчения злокачественных новообразований, вызванных иммуносупрессией.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения вирусных инфекций или других инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний с помощью аналога циклического динуклеотида (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающему: введение млекопитающему необходимой дозы аналога циклического динуклеотида (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции.

Млекопитающее предпочтительно является человеком.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к соединению, представленному формулой (I), его изомеру, пролекарству, производному со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для получения лекарственного препарата для лечения и/или облегчения заболевания, опосредованного стимулятором генов интерферона; заболевания, опосредованного стимулятором генов интерферона, представляют собой заболевания, вызванные иммуносупрессией, опосредованной стимулятором генов интерферона, заболевания могут включать: вирусные инфекции или другие инфекционные заболевания (например, ВИЧ (HIV), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV) и т.д.), аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит, эритематозную волчанку, псориаз и т.д.) или злокачественные новообразования.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения, представленного формулой (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при получении лекарственного препарата для лечения и/или облегчения злокачественных новообразований.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения, представленного формулой (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при получении лекарственного препарата для лечения и/или облегчения вирусных или других инфекций.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения, представленного

формулой (I), его изомера, пролекарства, производного со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при получении лекарственного препарата для лечения и/или облегчения аутоиммунных заболеваний.

Настоящее изобретение дополнительно относится к аналогу циклического динуклеотида (I), его изомеру, пролекарству, производному со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в сочетании с одним или более иными видами терапевтических агентов и/или терапевтических методик при лечении, облегчении и/или предотвращении заболеваний, опосредованных стимулятором генов интерферона. Заболевания, опосредованные стимулятором генов интерферона, вызваны иммуносупрессией, опосредованной стимулятором генов интерферона, и данные заболевания могут включать: вирусные или другие инфекции (например, ВИЧ (HIV), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV) и т.д.), аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит, эритематозную волчанку, псориаз и т.д.) или рак.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к аналогу циклического динуклеотида (I), его изомеру, пролекарству, производному со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в сочетании с одним или более иными видами терапевтических агентов и/или терапевтических методик для лечения и/или облегчения рака.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к аналогу циклического динуклеотида (I), его изомеру, пролекарству, производному со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в сочетании с одним или более иными видами терапевтических агентов и/или терапевтических методик для лечения и/или облегчения рака, опосредованного стимулятором генов интерферона.

В настоящем изобретении другие виды терапевтических агентов (например, другие виды терапевтических агентов для лечения рака) можно преобразовать в терапевтическую лекарственную форму с аналогом циклического динуклеотида (I) для однократного введения препарата или отдельные терапевтические лекарственные формы для последовательного введения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинированному препарату, содержащему соединение формулы (I), его изомер, пролекарство, производное со стабильными изотопами или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию и другие виды терапевтических агентов и/или терапевтических методик для лечения рака.

В настоящем изобретении другие виды терапевтических агентов для лечения рака могут включать, но не ограничиваются ими, один или более: ингибиторов белка микротрубочек, алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы I/II типа, соединений платины, антиметаболитов, гормонов и аналогов гормонов, ингибиторов пути передачи сигнала, ингибиторов ангиогенеза, целевых терапевтических агентов (например, специфических ингибиторов киназы), иммунотерапевтических агентов, проапоптотических агентов и ингибиторов сигнального пути клеточного цикла.

В настоящем изобретении другие виды терапевтических методик лечения рака могут включать, но не ограничиваются ими, одну или более: иммунотерапии опухоли и лучевой терапии.

В настоящем изобретении другие виды терапевтических агентов для лечения рака предпочтительно представляют собой иммунотерапевтические агенты.

В настоящем изобретении ингибитор микротубулина может быть выбран, но не ограничивается ими, из одного или нескольких: семейств винкристина (например, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезинсульфат), семейств таксана (доцетаксел, паклитаксел) и мезилата эрибулина.

В настоящем изобретении алкилирующий агент может быть выбран, но не ограничивается ими, из: азотистого иприта, гидрохлорида N-оксо-азотистого иприта, 3-циклогексил-3-гидроксибутирата азотистого иприта, урацилового иприта, циклофосамида, ифосфамида, тиотепа, карбоквона, триэтилениминохинона, импросульфана тозилата, mannosesufan (маннозасульфана), треосульфана, бусульфана, нимустина гидрохлорида, дибромманнита, мелфалана, дакарбазина, ранимустина, кармустина, ломустина, стрептозотоцина, темозоломида, прокарбазина, производных этиленмина, метансульфонатов, нитрозомочевина, триазена.

В настоящем изобретении ингибитор топоизомеразы I/II типа могут быть выбраны, но не ограничиваются ими, из одного или нескольких: доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин, иринотекан, топотекан, рубитекан, белотекан, эпозид, тенипозид, адриамицин, дексразоксан и камптотecin.

В настоящем изобретении соединение платины может быть выбрано, но не ограничивается ими, из одного или нескольких: цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и неаплатина.

В настоящем изобретении антиметаболиты могут быть выбраны, но не ограничиваются ими, из одного или нескольких: антагонистов фолиевой кислоты, аналогов пиримидина, аналогов пурина, ингибиторов аденозиндеаминазы, таких как: метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

В настоящем изобретении иммунотерапевтический агент может быть выбран, но не ограничивается ими, из одного или нескольких: иммуномодуляторов, модуляторов микроокружения опухоли и антиангиогенных факторов. Иммуномодуляторы могут включать, но не ограничиваются ими:

1) антагонисты белков (например, ингибиторы иммунных контрольных точек), которые ингибиру-

ют Т-клеточную активность: один или более из CTLA4 (например, один или более из ипилимумаба, тремелиумаба, абатацепта, белатацепта, BMS-986249, BMS-986218, AGEN-1884 и KN-046), PD-1 (например, один или более из: камрелизумаба, торипалиумаба, синтилиумаба, цемиплиумаба, пембролизумаба, ниволумаба, тиселлизумаба, спартализумаба, достарлиумаба, генолимзумаба, цетрелиумаба, HLX-10, BCD-100, AK-105, MEDI-0680, CS-1003, BAT-1306, HX-008, сасанлиумаба, AGEN-2034, BI-754091, GLS-010, MGA-012, AK-104 и AK-103), PD-L1 (например, один или более из: дурвалумаба, авелумаба, атезолизумаба, энвафолиумаба, косибелиумаба, CS1001, SHR-1316, лазертиниба, бинтрафуспа альфа, TQB-2450, CA-170, CX-072, BGB-A333, BMS-936559, GEN-1046, KL-A167 и IO-103), LAG3 и TIM3;

2) агонисты белков, которые стимулируют Т-клеточную активность: один или более из GITR, OX40, OX40L, 4-1BB (CD137), CD27 и CD40;

3) один или более из агонистов TLR2, агонистов TLR4, агонистов TLR5, агонистов TLR7, агонистов TLR8 и агонистов TLR9;

4) ингибиторы IDO, ингибиторы CD73.

В настоящем изобретении ингибиторы пути передачи сигнала (STI) могут быть выбраны, но не ограничиваются ими, из одного или нескольких: ингибиторов киназы типа BCR/ABL, ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста, ингибиторов рецептора типа her-2/neu, ингибиторов киназы семейства AKT, ингибиторов сигнального пути типа PI3K и ингибиторов контрольных точек клеточного цикла.

В настоящем изобретении ингибиторы ангиогенеза могут быть выбраны, но не ограничиваются ими, из одного или нескольких: ингибиторов пути передачи сигнала типа VEGF/VEGFR, ингибиторов киназы семейства Src, ингибиторов пути передачи сигнала типа Src и ингибиторов киназы типа c-Fes.

В настоящем изобретении целевые терапевтические агенты могут быть выбраны, но не ограничиваются ими, из одного или нескольких: эрлотиниба, иматиниба, апатиниба, нилотиниба, кризотиниба, дазатиниба, пазопаниба, регорафениба, руксолитиниба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, вемурафениба, босутиниба, гефитиниба, афатиниба, акситиниба, дабрафениба, дакомитиниба, нинтеданиба, леватиниба, маситиниба, мидостаурина, нератиниба, понатиниба, радотиниба, траметиниба, бриваниба, аланината, цедираниба, кабозантиниба малата, ибрутиниба, икотиниба, лапатиниба, кобиметиниба, иде-лалисиба, понатиниба, алисертиба, динациклиба, линзитиниба, орантиниба, ригосертиба, типифарниба, тивозаниба, пимасертиба, бупарлисиба и федратиниба.

В настоящем изобретении иммунотерапия опухоли может быть выбрана, но не ограничивается ими, из одной или более: противоопухолевых вакцин (например, синтетических пептидов, ДНК-вакцин и рекомбинантных вирусов), онколитических вирусов, цитокиновых терапий (например, IL2 и GM-CSF) и терапий Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T).

В настоящем изобретении вирусные и другие инфекции могут включать: инфекции, вызванные вирусами, такими как вирусы гриппа, вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус папилломы человека (HPV), цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барра (EBV), полиовирус, вирус ветряной оспы, вирусы Коксаки или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV).

В настоящем изобретении злокачественные опухоли включают метастатический и неметастатический рак, также включают семейно-наследственный и спорадический рак, а также могут включать солидные и несолидные опухоли.

В настоящем изобретении конкретные примеры солидных опухолей могут включать, но не ограничиваются ими, опухоли: глаза, костей, легких, желудка, поджелудочной железы, груди, простаты, мозга (включая глиобластому и медуллобластому), яичника (включая данные стромальные клетки, половые клетки и мезенхимальные клетки, происходящие из эпителиальных клеток), мочевого пузыря, яичка, спинного мозга, почки (включая аденокарциному, нефробластому), рта, губы, горла, полости рта (включая плоскоклеточный рак), полости носа, тонкой кишки, толстой кишки, прямой кишки, парашитовидной железы, желчного пузыря, желчного протока, шейки матки, сердца, подглоточной железы, бронха, печени, мочеочника, влагалища, ануса, гортанной железы, щитовидной железы (включая рак щитовидной железы и медуллярный рак), пищевода, гипофиза носоглотки, слюнных желез, надпочечной железы, интраэпителиальные новообразования головы и шеи (включая болезнь Боуэна и болезнь Паджета), саркому (включая саркому гладких мышц, рабдомиосаркому, липосаркому, фибросаркому, остеобластическую саркому), кожи (включая меланому, саркому Капоши, базальноклеточную карциному и плоскоклеточную карциному) и другие родственные опухоли.

В настоящем изобретении солидная опухоль предпочтительно представляет собой один или более видов рака: рак глаза, рак костей, рак легких, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак груди, рак простаты, рак мозга (включая, но не ограничиваясь ими, глиобластому, клеточную опухоль нервной трубки взрослого), рак яичников, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак яичек, рак почки (включая, но не ограничиваясь ими, аденокарциному, нефробластому), рак полости рта (включая плоскоклеточный рак), рак языка, рак гортани, рак носоглотки, рак головы и шеи, рак толстой кишки, рак тонкой кишки, рак прямой кишки, рак парашитовидной железы, рак щитовидной железы, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков, рак шейки матки, рак печени, рак легких (включая, но не ограничиваясь ими, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких), эпителиому хориона, остеосаркому,

опухоль Юинга, саркому мягких тканей и рак кожи.

В настоящем изобретении конкретные примеры несолидных опухолей (включая гематологические опухоли) могут включать, но не ограничиваются ими: лимфоидный лейкоз (включая острый лимфобластный лейкоз, лимфому миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, Т-клеточный хронический лимфатический лейкоз, В-клеточный хронический лимфатический лейкоз), миелоидно-ассоциированный лейкоз (включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз) и СПИД-ассоциированный лейкоз.

В настоящем изобретении аутоиммунные заболевания могут включать, но не ограничиваются ими, одно или более заболеваний: ревматоидный артрит, системную эритематозную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), системную склеродермию (включая: КРЕСТ-синдром), дерматомиозит, узловой васкулит, почечную недостаточность (включая: геморрагический лёгочно-почечный синдром, острый гломерулонефрит, первичный мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит и т.д.), эндокринные заболевания (включая: диабет I типа, гонадную недостаточность, пернициозную анемию, гипертиреоз и т.д.), заболевания печени (включая: первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный холангит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и др.) и аутоиммунные реакции, вызванные инфекциями (например, СПИДом, малярией и др.).

Если не указано иное, следующие термины, встречающиеся в описании и формуле настоящего изобретения, имеют следующие значения.

Термин "алкил" относится к насыщенной углеводородной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8, от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3 атомов углерода, типичные примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, изобутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, октил, нонил, децил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 4,4-диметилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, 2,2,4-триметилпентил, ундецил, додецил и их различные изомеры и т.д.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) моноциклической или полициклической группе, содержащей от 3 до 20 атомов углерода. Термин "моноциклический циклоалкил" предпочтительно представляет собой 3-10-членный моноциклический алкил, более предпочтительно 3-8-членный моноциклический алкил, такой как: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклогексенил. Термин "полициклический циклоалкил" включает "мостиковый циклоалкил", "конденсированный циклоалкил" и "спироциклоалкил". Моноциклический циклоалкил или полициклический циклоалкил могут быть связаны с исходной молекулой посредством любого атома углерода в кольце.

Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) неароматической циклической группе, состоящей из атома(ов) углерода и гетероатома(ов), выбранных из азота, кислорода или серы, которая является моноциклической или полициклической, в настоящем изобретении число гетероатомов в гетероциклоалкильной группе предпочтительно составляет 1, 2, 3 или 4, атом азота, углерода или серы в гетероциклоалкильной группе необязательно является окисленным. Атом азота необязательно дополнительно замещен группами с образованием третичных аминов или четвертичных аммониевых солей. "Моноциклический гетероциклоалкил" предпочтительно представляет собой 3-10-членный моноциклический гетероциклоалкил, более предпочтительно 3-8-членный моноциклический гетероциклоалкил. Например: азиридирил, тетрагидрофуран-2-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-S-оксид-4-ил, пиперидин-1-ил, N-алкилпиперидин-4-ил, пирролидин-1-ил, N-алкилпирролидин-2-ил, пиперазин-1-ил, 4-алкилпиперазин-1-ил и т.д. "Полициклический гетероциклоалкил" включает "конденсированный гетероциклоалкил", "спирогетероциклоалкил" и "мостиковый гетероциклоалкил". Моноциклический гетероциклоалкил и полициклический гетероциклоалкил могут быть связаны с исходной молекулой посредством любого кольцевого атома в кольце. Вышеупомянутые кольцевые атомы относятся, в частности, к атомам углерода и/или азота, которые составляют кольцевой скелет.

Термин "циклоалкилалкил" относится к циклоалкильной группе, связанной со структурой исходного ядра через алкильную группу. Таким образом, термин "циклоалкилалкил" охватывает указанные выше определения алкила и циклоалкила.

Термин "гетероциклоалкилалкил" относится к гетероциклоалкильной группе, связанной со структурой исходного ядра через алкильную группу. Таким образом, термин "гетероциклоалкилалкил" охватывает указанные выше определения алкила и гетероциклоалкила.

Термин "алкокси" относится к циклической или нециклической алкильной группе, имеющей указанные атомы углерода, присоединенные через кислородный мостик, и включает алкилокси, циклоалкилокси и гетероциклоалкилокси. Таким образом, "алкокси" включает указанные выше определения алки-

ла, гетероциклоалкила и циклоалкила.

Термин "алкенил" относится к линейной, разветвленной или циклической неароматической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере 1 двойную связь углерод-углерод. Может присутствовать от 1 до 3 двойных связей углерод-углерод, предпочтительно 1 двойная связь углерод-углерод. Термин " C_{2-4} алкенил" относится к алкенильной группе, содержащей от 2 до 4 атомов углерода, а термин " C_{2-6} алкенил" относится к алкенильной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, включая винил, пропилен, бутенил, 2-метилбутенил и циклогексенил. Алкенильные группы могут быть замещенными.

Термин "алкинил" относится к линейной, разветвленной или циклической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере 1 тройную связь углерод-углерод. Может присутствовать от 1 до 3 тройных связей углерод-углерод, предпочтительно 1 тройная связь углерод-углерод. Термин " C_{2-6} алкинил" относится к алкинильной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, включая этинил, пропинил, бутинил и 3-метилбутинил.

Термин "арил" относится к любой стабильной 6-10 моноциклической или бициклической ароматической группе, такой как: фенил, нафтил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидроинденил или бифенил.

Термин "гетероарил" относится к ароматической циклической группе, образованной посредством замены по меньшей мере 1 атома углерода в кольце гетероатомом, выбранным из азота, кислорода или серы, которая имеет 5-7-членную моноциклическую структуру или 7-12-членную бициклическую структуру, предпочтительно 5-6-членный гетероарил. В настоящем изобретении число гетероатомов предпочтительно составляет 1, 2 или 3 и включает: пиридил, пиримидинил, группу пиридазин-3(2H)-она, фуранил, тиенил, тиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, индазолил, изоиндазолил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиенил, бензо[d][1,3]диоксолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиолинил, изохинолинил, хиназолинил и т.д.

Термин "арилалкил" относится к арильной группе, связанной со структурой исходного ядра через алкильную группу. Таким образом, термин "арилалкил" охватывает указанные выше определения алкила и арила.

Термин "гетероарилалкил" относится к гетероциклоалкильной группе, связанной со структурой исходного ядра через алкильную группу. Таким образом, термин "гетероарилалкил" охватывает указанные выше определения алкила и гетероарила.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, произвольно замещенной галогеном. Таким образом, "галогеналкил" включает определения галогена и алкила, указанные выше.

Термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, произвольно замещенной галогеном. Таким образом, термин "галогеналкокси" охватывает указанные выше определения галогена и алкокси.

Термин "амино" относится к $-NH_2$, а термин "алкиламино" относится к тому, что по меньшей мере один атом водорода в аминогруппе замещен алкильной группой, включая, но не ограничиваясь этим: $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$.

Термин "нитро" относится к $-NO_2$.

Термин "циано" относится к $-CN$.

Термин "азидо" относится к $-N_3$.

Термин "комнатная температура" в настоящем изобретении относится к 15-30°C.

Изотопно-замещенное производное включает изотопно-замещенное производное, в котором любой атом водорода соединения формулы (I) заменен на 1-5 атомов дейтерия, или любой атом углерода соединения формулы (I) заменен на 1-3 атома C^{14} , или любой атом кислорода соединения формулы I заменен на 1-3 атома O^{18} .

Термин "пролекарство" относится к соединению, способному превращаться в свое исходное активное соединение после метаболизма *in vivo*. Типично, пролекарство является неактивным веществом или менее активным, чем активное исходное соединение, но обеспечивает удобство обращения, введения или улучшенные метаболические свойства.

"Фармацевтически приемлемые соли", описанные в настоящем изобретении, обсуждаются в статье "Фармацевтически приемлемые соли" авторства Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), и химикам-фармацевтам очевидно, что соли по существу являются нетоксичными и обеспечивают необходимые фармакокинетические свойства, вкусовые качества, абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение и т.д. Указанные в настоящем описании соединения могут иметь кислотные группы, основные группы или амфотерные группы, и типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные посредством реакции соединений по настоящему изобретению с кислотами, такие как: гидрохлорид, гидробромид, сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, нитрат, ацетат, пропионат, деканоат, октаноат, формиат, акрилат, изобутират, капроат, гептаноат, оксалат, малонат, сукцинат, октандиоат, бензоат, метилбензоат, фталат, малеат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, (D,L)-винная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, (D,L)-яблочная кислота, фумаровая кислота, сукцинат, лактат, трифторметансульфонат, нафталин-1-сульфонат, соль миндальной кислоты, пируват, стеарат, аскорбат, салицилат. Когда соединения по на-

стоящему изобретению содержат кислотные группы, их фармацевтически приемлемые соли могут также включать: соли щелочных металлов, такие как соли лития, натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли цинка, кальция или магния; органические соли типа солей щелочных металлов, такие как соли, образованные аммиаком, алкиламинами (включая, но не ограничиваясь ими: метиламин, триэтиламин), гидроксикалциламины, аминокислотами (включая, но не ограничиваясь ими: лизин, аргинин), N-метилглюкозамином и т.д.

Термин "изомер" в настоящем изобретении означает, что соединение формулы (I) по настоящему изобретению может иметь асимметричные центры и рацематы, рацемические смеси и индивидуальные диастереоизомеры, которые все включены в настоящее изобретение, включая стереоизомеры и геометрические изомеры. В настоящем изобретении индивидуальные стереоизомеры (энантиомеры и диастереоизомеры), а также их смеси включены в объем настоящего изобретения, когда соединение формулы (I) или его соль могут присутствовать в стереоизомерной форме (например, соединение содержит один или более асимметричных атомов углерода и/или атомов фосфора). Настоящее изобретение также включает индивидуальные изомеры соединений, представленных формулой (I), или солей, а также смеси изомеров с одним или более обращенными хиральными центрами. Объем настоящего изобретения включает смеси стереоизомеров, а также очищенные энантиомерные смеси или смеси, обогащенные энантиомерами/диастереоизомерами. Настоящее изобретение включает стереоизомерные смеси, образованные всеми энантиомерами и диастереоизомерами во всех возможных различных комбинациях. Настоящее изобретение включает все комбинации и подмножества стереоизомеров всех конкретных групп, как определено выше. Соединение формулы (I) в настоящем изобретении содержит хиральные атомы Р с конформацией R_p или S_p, так что соединения с индивидуальной стереоконфигурацией (S_p, S_p), (S_p, R_p), (R_p, R_p) или (R_p, S_p) и любые их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Вышеупомянутые предпочтительные условия настоящего изобретения могут быть произвольно объединены без отступления от общих знаний в данной области техники для получения предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения.

Реагенты и сырьевые материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

Краткое описание чертежа

Чертеж представляет собой кривые изменения объема опухоли для соединений 6-p3 (1 мг/кг, 2 мг/кг i.t. (внутриопухолевая инъекция)) и сравнительного соединения 1 (2 мг/кг i.t.) при раке толстой кишки типа CT26, подкожно имплантированной опухоли мыши.

Подробное описание варианта реализации изобретения

Следующие ниже варианты реализации служат для иллюстрации настоящего изобретения, но варианты реализации не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения. Некоторые из экспериментальных способов следующих вариантов реализации, в которых не указаны конкретные условия, могут соответствовать широко используемым условиям реакций и способам или соответствовать спецификациям продукта.

Все структуры соединений в настоящем изобретении были подтверждены ядерным магнитным резонансом (¹H ЯМР) и/или масс-спектрами (МС).

Химические сдвиги (δ) ¹H ЯМР регистрировали в м.д. (10⁻⁶). Спектры ЯМР записывали на спектрометре Bruker AVANCE-400. Подходящими растворителями являлись хлороформ-d (CDCl₃), метанол-d₄ (CD₃OD) и диметилсульфоксид-d₆ (DMSO-d₆), тетраметилсилан выступал в качестве внутреннего стандарта (TMS).

Аналитические масс-спектры низкого разрешения (LCMS, Liquid Chromatography-Mass spectrometry, жидкостная хроматомасс-спектрометрия, ЖХМС) записывали на Agilent 1200 HPLC/6120 с использованием XBridge C18, 3,0×50 мм, 3 мкм, температура колонки: 35°C; или записывали на ThermoUltiMate 3000HPLC/MSQPLUS с использованием XBridge C18, 3,0×50 мм, 3,5 мкм, температура колонки: 30°C. Способ градиентного элюирования типа 1 на Agilent: 95-5% растворителя A₁ и 5-95% растворителя B₁ (0-2,0 мин), а затем 95% растворителя B₁ и 5% растворителя A₁ (в течение 1,1 мин). Процент, используемый в настоящем описании, представляет собой объемный процент объема растворителя в общем объеме растворителя. Растворитель A₁: 0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ); Растворитель B₁: 0,01% ацетонитрильный раствор трифторуксусной кислоты. Процент представляет собой объем растворителя в общем объеме растворителя. Способ градиентного элюирования типа 2 на Thermo: 95-5% растворителя A₂ и 5-95% растворителя B₂ (0-2 мин), а затем 95% растворителя B₂ и 5% растворителя A₂ (в течение 1,8 мин). Процент представляет собой объем растворителя в общем объеме растворителя. Растворитель A₂: 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония; Растворитель B₂: ацетонитрил.

Все соединения в настоящем изобретении разделяли посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии или колоночной флэш-хроматографии.

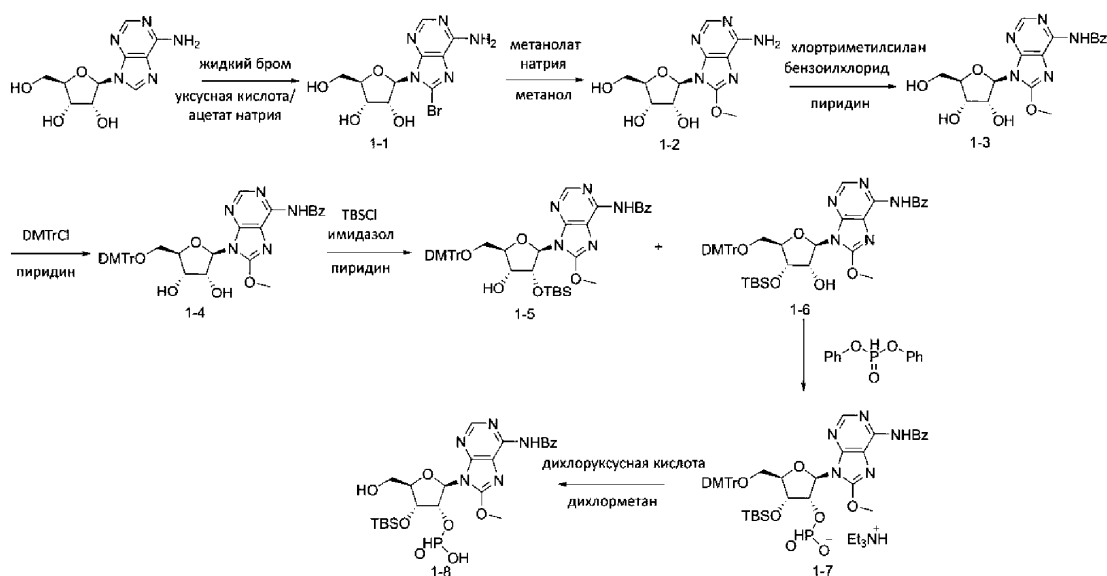
Очистку препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративной ВЭЖХ) проводили на Shimadzu LC-20 HPLC, хроматографическая колонка: Waters xbridge Pre C18, 10 мкм, 19 мм×250 мм. Способ разделения типа 1 (кислая среда): подвижная фаза A: 0,05% водный раствор три-

фторуксусной кислоты, подвижная фаза В: ацетонитрил; элюирование В составляло 40%, время элюирования: 20 мин. Способ разделения типа 2 (щелочная среда): подвижная фаза А: 10 ммоль/л водный раствор бикарбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; градиентное элюирование В составляло от 10% до 80%, время элюирования: 30 мин. Способ разделения типа 3 (щелочная среда): подвижная фаза А: 10 ммоль/л водный раствор бикарбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; градиентное элюирование В составляло от 0% до 15%, время элюирования: 30 мин. Способ разделения типа 4 (щелочная среда): подвижная фаза А: 10 ммоль/л водный раствор бикарбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; градиентное элюирование В составляло от 0% до 4%, время элюирования: 10 мин; градиентное элюирование В составляло от 4% до 8%, время элюирования: 15 мин. Способ разделения типа 5 (щелочная среда): подвижная фаза А: 10 ммоль/л водный раствор бикарбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; градиентное элюирование В составляло от 0% до 5%, время элюирования: 10 мин; градиентное элюирование В составляло от 5% до 10%, время элюирования: 15 мин. Способ разделения типа 6 (щелочная среда): подвижная фаза А: 10 ммоль/л водный раствор бикарбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; градиентное элюирование В составляло от 10% до 30%, время элюирования: 5 мин; градиентное элюирование В составляло от 30% до 75%, время элюирования: 20 мин. Способ разделения типа 7 (щелочная среда): подвижная фаза А: 10 ммоль/л водный раствор бикарбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; градиентное элюирование В составляло от 0% до 10%, время элюирования: 7 мин; градиентное элюирование В составляло от 10% до 40%, время элюирования: 18 мин. Длина волны детектирования: 214 нм и 254 нм; скорость потока: 15,0 мл/мин

Колоночную флэш-хроматографию (флэш-система/Cheetah™) проводили на Agela Technologies MP200. Хроматографическая колонка с прямой фазой представляла собой Flash column Silica-CS (25 г, 40 г, 80 г, 120 г или 330 г), Agela Technologies, Tianjing. В качестве системы элюирования выбирали этилацетат/петролейный эфир или дихлорметан/метанол. Хроматографическая колонка с обращенной фазой представляла собой C18 column (12 г, 20 г или 40 г), Santai Technologies, Changzhou. В качестве системы элюирования выбирали ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л).

Все соединения в настоящем описании анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на Waters e2695, 2498 UV/VIS Detector, хроматографическая колонка: Waters Xselect CHS C18 (4,6×150 мм) 5 мкм, подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: буферный раствор уксусная кислота-триэтиламин который доводили до pH 5,0 с помощью уксусной кислоты. Градиентное элюирование подвижной фазы В составляло от 95% до 15%, время элюирования: 30 мин. Длина волны детектирования: 214 нм и 254 нм; температура колонки: 35°C.

Вариант реализации 1. Синтез промежуточного соединения 1-8.



Стадия 1. К суспензии аденозина (50 г, 187 ммоль) в буферном растворе уксусная кислота/ацетат натрия (pH=4,0, 0,5 М, 1 л) добавляли жидкий бром (60 г, 374 ммоль), поддерживали температуру системы ниже 10°C. После добавления реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Насыщенный водный раствор бисульфата натрия добавляли к реакционному раствору для удаления избытка брома, а затем доводили до нейтрального pH с помощью водного раствора гидроксида натрия (1 М), реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч на ледяной бане. Образовывался осадок, который собирали посредством фильтрования, сушили под вакуумом для получения промежуточного соединения 1-1 (29 г), m/z: $[M+H]^+$ 346,0/348,0.

Стадия 2. К суспензии промежуточного соединения 1-1 (10 г, 28,9 ммоль) в метаноле (100 мл) до-

бавляли метанолат натрия (9,36 г, 173 ммоль), реакционную систему перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч, метанол концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смешанном растворителе метанол/дихлорметан (1/10). Раствор фильтровали через воронку Бюхнера, покрытую слоем силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения промежуточного соединения 1-2 (3,8 г), m/z : $[M+H]^+$ 298,2.

Стадия 3. К раствору промежуточного соединения 1-2 (10 г, 336 ммоль) в пиридине (40 мл) добавляли хлортриметилсилан (16 мл, 121 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, к вышеуказанной реакционной системе медленно добавляли бензоилхлорид (9,4 мл, 80,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем к нему добавляли раствор гидроксида аммония (25-28%) и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% метанол/дихлорметан) для получения промежуточного соединения 1-3 (7,3 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 402,2.

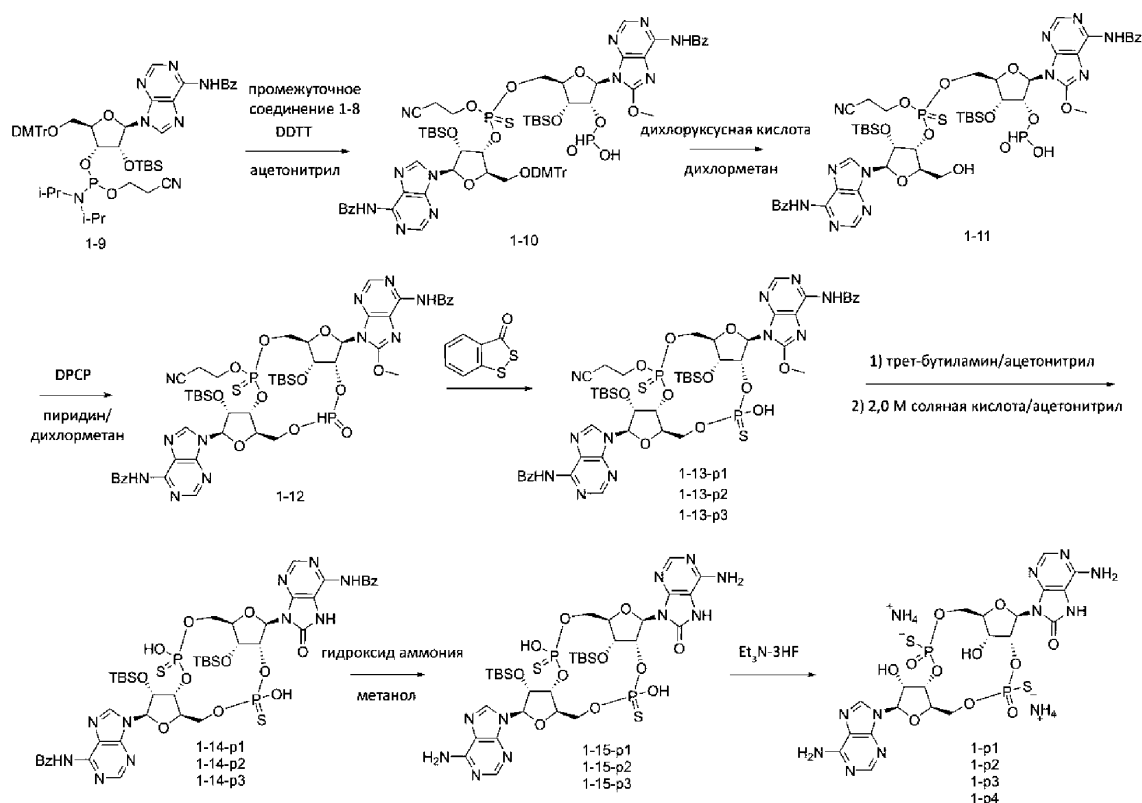
Стадия 4. К раствору промежуточного соединения 1-3 (7 г, 17,4 ммоль) в безводном пиридине (40 мл) добавляли 4,4'-диметокситриэтилхлорид (DMTrCl, 5,9 г, 17,4 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем гасили посредством добавления воды (1 мл). Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% метанол/дихлорметан) для получения промежуточного соединения (7,4 г) в виде желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 704,2.

Стадия 5. К раствору промежуточного соединения 1-4 (1,2 г, 1,70 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (TBSCl, 0,31 г, 2,05 ммоль) и имидазол (0,29 г, 4,30 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем охлаждали ледяной водой, разбавляли водой (10 мл) и этилацетатом (50 мл), органический слой промывали солевым раствором (50 мл×2), органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-60% этилацетат/петролейный эфир) для получения промежуточного соединения 1-5 (менее полярное, 276 мг, белое твердое вещество) и 1-6 (более полярное, 670 мг, грязно-белое твердое вещество). Промежуточное соединение 1-5: m/z : $[M+H]^+$ 818,3; $TCXR_f=0,42$ (DCM/MeOH=15/1); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,00 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,02 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,62 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,29-7,16 (м, 7H), 6,83 (д, $J=8,6$ Гц, 4H), 5,90 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,08 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,27 (дд, $J=9,6, 5,2$ Гц, 1H), 4,07 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,71 (с, 6H), 3,27-2,23 (м, 1H), 3,14-3,10 (м, 1H), 0,74 (с, 9H), 0,10 (д, $J=6,6$ Гц, 6H). Промежуточное соединение 1-6: m/z : $[M+H]^+$ 818,3, $TCX R_f=0,23$ (DCM/MeOH=10/1); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,00 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,01 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,32 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,26-7,16 (м, 7H), 6,82 (дд, $J=8,8, 2,3$ Гц, 4H), 5,83 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,06 (м, 1H), 4,59 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,71 (с, 6H), 3,35-3,33 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,08 (д, $J=7,8$ Гц, 6H).

Стадия 6. К раствору промежуточного соединения 1-6 (400 мг, 0,48 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляли дифенилфосфит (460 мг, 1,92 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К вышеуказанной реакционной системе последовательно добавляли триэтиламин (0,4 мл) и воду (0,4 мл) и перемешивали в течение 30 мин. К вышеуказанной реакционной системе последовательно добавляли дихлорметан (5 мл) и водный раствор бикарбоната натрия (5 мл, 5%). Органический слой промывали водой, а затем отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% метанол/дихлорметан) для получения промежуточного соединения 1-7 (соль триэтиламина, 600 мг) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 882,3.

Стадия 7. К раствору промежуточного соединения 1-7 (2,8 г, 2,85 ммоль) в смешанном растворителе из дихлорметана (20 мл) и воды (0,3 мл) добавляли дихлорметановый раствор дихлоруксусной кислоты (DCA) (0,6 М, 23,7 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли пиридин (20 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворитель концентрировали при пониженном давлении для получения промежуточного соединения 1-8 (соль пиридиния, неочищенный продукт), m/z : $[M+H]^+$ 580,1.

Вариант реализации 2. Синтез соединений 1-p1, 1-p2, 1-p3 и 1-p4.



Стадия 1. Промежуточное соединение 1-8 (2,85 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (15 мл), а затем растворитель концентрировали при пониженном давлении, повторяли дважды и в последний раз оставляли 10 мл ацетонитрила, к нему добавляли молекулярное сито типа 4Å (0,8 г). Соединение 1-9 (номер CAS: 104992-55-4, 3,3 г, 3,42 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (15 мл), а затем растворитель концентрировали при пониженном давлении, повторяли дважды и в последний раз оставляли 5 мл ацетонитрила. К раствору 1-8 в ацетонитриле медленно добавляли раствор соединения 1-9 в ацетонитриле при 0°C, реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, к ней добавляли ((диметиламиноэтилиден)амино)-3H-1,2,4-дитиазол-3-тион (DDTT, 697 мг, 3,42 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 40 мин. Молекулярное сито удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 1-10 (7,5 г), m/z : $[M+H]^+$ 1499,3.

Стадия 2. Соединение 1-10 (3,7 г, 2,35 ммоль) растворяли в дихлорметане (35 мл) и воде (0,7 мл); к нему добавляли по каплям дихлорметановый раствор дихлоруксусной кислоты (DCA, 0,6 М, 31 мл, 18,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К ней добавляли по каплям триэтилсилан (20 мл) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. К нему добавляли по каплям пиридин (10 мл), реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ для получения соединения 1-11 (400 мг) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 1196,2.

Стадия 3 и 4. К пиридину (5 мл) медленно добавляли по каплям дифенилхлорфосфат (DPCP, 1 г, 3,8 ммоль) при -40°C, к вышеуказанному раствору медленно добавляли по каплям безводный дихлорметановый раствор (5 мл) соединения 1-11 (230 мг, 0,19 ммоль) при -40°C, а затем перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и получали реакционный раствор соединения 1-12. К раствору соединения 1-12 непосредственно добавляли 3H-1,2-бензодитиол-3-он (64 мг, 0,38 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. К нему добавляли воду (68 мг, 0,38 ммоль) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором бикарбоната натрия (2,7%, 30 мл), органический слой отделяли и концентрировали для получения соединения 1-13. Соединение 1-13 разделяли посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 2) для получения 3 изомеров: 1-13-p1 (60 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, 1-13-p2 (30 мг) в виде белого твердого вещества и 1-13-p3 (40 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. К раствору соединения 1-13-p1 (80 мг, 0,066 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (4 мл), к нему добавляли метанольный раствор соляной кислоты (2М, 4 мл), реакционный раствор перемешивали при 45°C в течение 1 ч и растворитель концентрировали при пониженном давлении для получения соедине-

ния 1-14-p1 (100 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, m/z : $[M+H]^+$ 1143,1.

Стадия 6. К раствору соединения 1-14-p1 (100 мг) в метаноле (6 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (6 мл). Реакционную систему перемешивали при 45°C в течение ночи. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаточную жидкость лиофилизировали для получения соединения 1-15-p1 (100 мг, неочищенное соединение) в виде желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 935,2.

Стадия 7. Соединение 1-15-p1 (45 мг) трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином (10 мл), после растворяли в пиридине (2 мл), а затем к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,66 мл) и тригидрофторид триэтиламина (387 мг). Полученный раствор перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 3) для получения соединения 1-p1 (0,34 мг, m/z : $[M+H]^+$ 706,8, время удерживания ВЭЖХ: 8,584 мин) и 1-p2 (0,30 мг, m/z : $[M+H]^+$ 706,8, время удерживания ВЭЖХ: 8,662 мин) в виде белых твердых веществ.

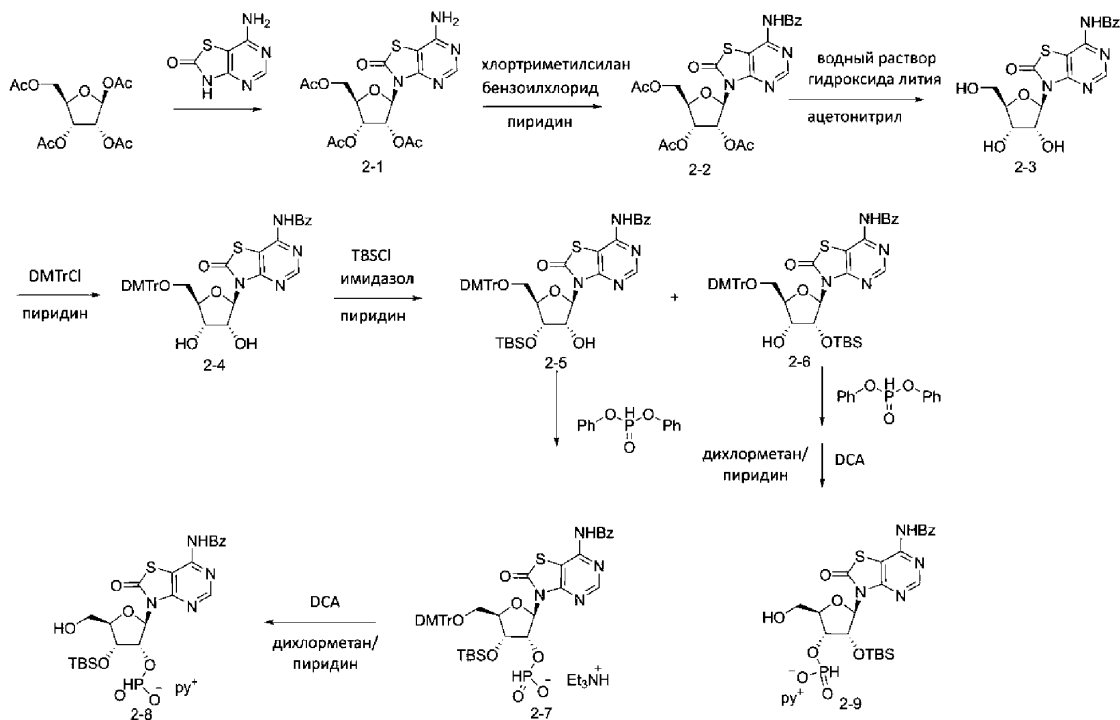
Синтез соединения 1-p3.

Аналогичным образом к раствору соединения 1-13-p2 (50 мг, 0,041 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл), к нему добавляли метанольный раствор соляной кислоты (2 мл, 2 М), реакционный раствор перемешивали при 40°C в течение 4 ч, а затем растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл), к нему добавляли раствор гидроксида аммония (1 мл) и перемешивали при 50°C в течение 16 ч, а затем реакционный раствор продували азотом для удаления большей части аммиака. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаточную жидкость лиофилизировали. Неочищенное соединение трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином (10 мл), а затем растворяли в пиридине (2 мл) и к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,66 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,36 мл). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 3) для получения соединения 1-p3 (0,40 мг, m/z : $[M+H]^+$ 706,8, время удерживания ВЭЖХ: 9,789 мин) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез соединения 1-p4.

Соединение 1-p4 (2,4 мг, m/z : $[M+H]^+$ 706,8, время удерживания ВЭЖХ: 9,960 мин) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 1-p3, с использованием соединения 1-13-p3 (40 мг, 0,033 ммоль) в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 8,37 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,93 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,74 (д, $J=8,0$, 1H), 5,35 (м, 1H), 5,14 (м, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,53 (м, 1H), 3,06 (м, 1H); ^{31}P ЯМР (161 МГц, $\text{DMCO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 58,47, 46,58.

Вариант реализации 3. Синтез промежуточных соединений 2-8 и 2-9.



Стадия 1. К раствору 7-аминотиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она (см. J. Med. Chem. 1990, 33, 407-415, соединение 28) (6.5 г, 38,7 ммоль) и тетраацетилрибозы (11 г, 46,4 ммоль) в ацетонитриле (120 мл)

добавляли N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (BSA, 13,6 г, 116 ммоль), а затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. К вышеуказанному реакционному раствору после охлаждения до комнатной температуры добавляли триметилсилилтрифторметилсульфонат (TMSOTf, 17,2 г, 77,4 ммоль) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 48 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и к нему медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл×3), объединенные органические слои промывали водой, отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир=3/4) для получения промежуточного соединения 2-1 (4,3 г) в виде светло-желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 427,0.

Стадия 2. К раствору промежуточного соединения 2-1 (0,5 г, 1,17 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли хлортриметилсилан (0,07 мл, 0,58 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 5 мин, к вышеуказанному реакционному раствору добавляли бензоилхлорид (0,32 мл, 2,81 ммоль), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем гасили посредством добавления воды (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл×2), объединенные органические слои промывали водой, а отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир=9/10) для получения промежуточного соединения 2-2 (0,45 г) в виде светло-желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 634,8.

Стадия 3. К раствору промежуточного соединения 2-2 (3 г, 4,7 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (47 мл, 1 М), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем нейтрализовали до pH 6 с помощью соляной кислоты (2 М). Реакционный раствор концентрировали до 1/3 от общего объема, твердое вещество осаждали, отфильтровывали, осадок на фильтре промывали 3 раза водой, а затем сушили под вакуумом для получения промежуточного соединения 2-3 (1 г) в виде твердого вещества желтого цвета, m/z : $[M+H]^+$ 405,0.

Стадия 4. К раствору промежуточного соединения 2-3 (7,6 г, 18,8 ммоль) в пиридине (95 мл) добавляли 4,4'-диметокситритилхлорид (DMTrCl, 9,5 г, 28,5 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (метанол/дихлорметан=1/25) для получения промежуточного соединения 2-4 (8,3 г) в виде грязно-белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 706,8.

Стадия 5. К раствору промежуточного соединения 2-4 (8,3 г, 11,7 ммоль) и имидазола (2 г, 29,3 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (TBSCl, 2,1 г, 14 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем гасили посредством добавления воды (1 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл×2), объединенные органические слои промывали водой, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (метанол/дихлорметан=1/50~1/20) для получения промежуточного соединения 2-5 (4 г, грязно-белое твердое вещество, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,813 мин) и 2-6 (2 г, грязно-белое твердое вещество, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,763 мин). Промежуточное соединение 2-5: m/z : $[M+H]^+$ 821,1; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,05-8,03 (м, 2H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 2H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 7H), 6,84-6,82 (м, 4H), 6,05-6,04 (м, 1H), 5,29-5,28 (м, 1H), 4,88-4,84 (м, 1H), 4,53-4,50 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 3,35-3,27 (м, 1H), 3,08-3,04 (м, 1H), 0,82 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,01 (с, 3H); Промежуточное соединение 2-6: m/z : $[M+H]^+$ 821,1; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,73 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,06-8,04 (м, 2H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 7H), 6,85-6,82 (м, 4H), 6,09-6,08 (м, 1H), 5,00-4,95 (м, 2H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,05-4,03 (м, 1H), 3,72 (с, 6H), 3,23-3,16 (м, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

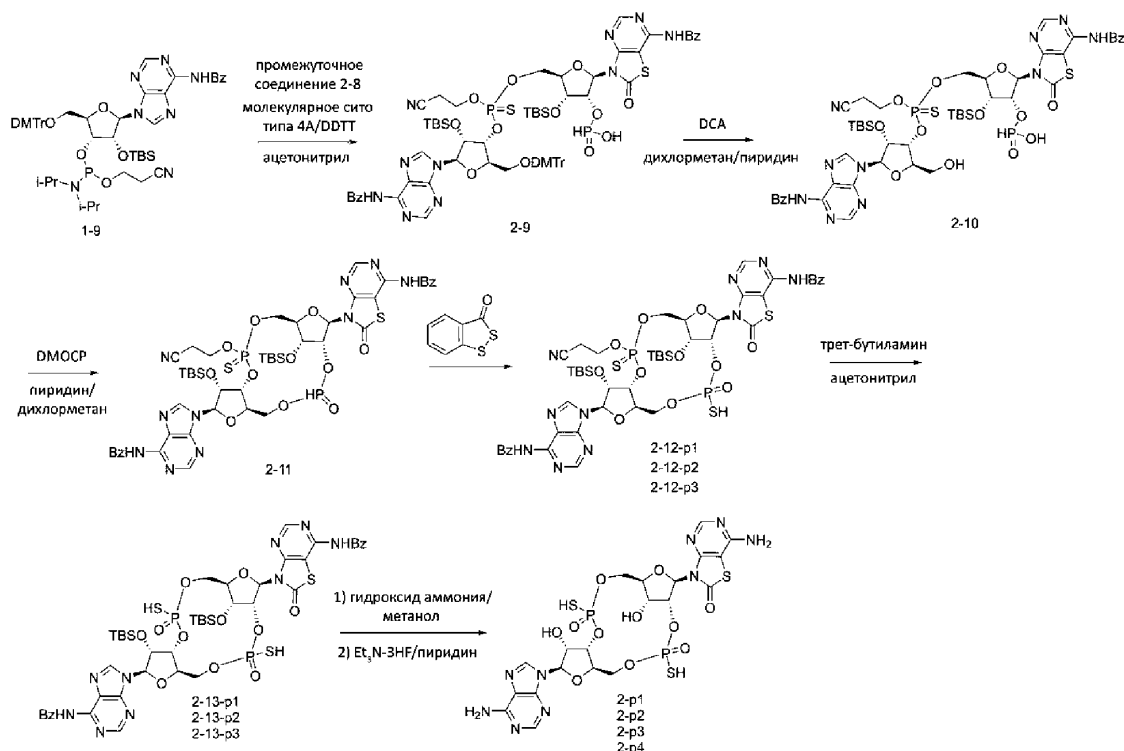
Стадия 6. К раствору промежуточного соединения 2-5 (0,5 г, 0,61 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли дифенилфосфит (0,57 г, 1,43 ммоль) при 0°C в атмосфере азота, реакционную систему перемешивали в течение 1 ч, а затем к ней добавляли триэтиламин (0,6 мл) и воду (0,6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем разбавляли водой (50 мл), водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2), объединенные органические слои промывали водой и отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (метанол/дихлорметан=1/10) для получения промежуточного соединения 2-7 (соль триэтиламина, 0,6 г) в виде грязно-белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 884,5.

Стадия 7. К раствору промежуточного соединения 2-7 (0,6 г, 0,61 ммоль) в смешанном растворителе из дихлорметана (10 мл) и воды (1 мл) добавляли дихлорметановый раствор дихлоруксусной кислоты (DCA, 0,6 М, 9,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем к ней добавляли пиридин (20 мл), полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для получения промежуточ-

ного соединения 2-8 (соль пиридиния, неочищенный продукт), m/z : $[M+H]^+$ 582,9.

Синтез промежуточного соединения 2-9: промежуточное соединение 2-9 (соль пиридиния) получали аналогичным способом, как и промежуточное соединение 2-8, с использованием промежуточного соединения 2-6 в качестве исходного материала, m/z : $[M+H]^+$ 583,0.

Вариант реализации 4. Синтез соединений 2-p1, 2-p2, 2-p3 и 2-p4.



Стадия 1. Промежуточные соединения 2-8 (0,68 ммоль) и 1-9 (0,81 г, 0,82 ммоль) дважды подвергали азеотропной дегидратации с безводным ацетонитрилом (10 мл) соответственно, а затем растворяли в ацетонитриле (5 мл) соответственно для использования. К раствору промежуточного соединения 2-8 в ацетонитриле, который содержал молекулярное сито типа 4Å, медленно добавляли раствор промежуточного соединения 1-9 в ацетонитриле при 0°C в атмосфере азота, полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К вышеуказанной реакционной системе добавляли ((диметиламинометилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион (DDTT, 0,16 г, 0,79 ммоль) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Молекулярное сито удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 2-9 (1 г), m/z : $[M+H]^+$ 1501,5.

Стадия 2. К раствору соединения 2-9 (0,33 г, 0,22 ммоль) в смешанном растворителе из дихлорметана (3 мл) и воды (0,3 мл) добавляли дихлорметановый раствор дихлоруксусной кислоты (DCA, 0,6 М, 2,93 мл) в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали в течение 0,5 ч, затем к ней добавляли пиридин (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=60%) для получения соединения 2-10 (0,25 г, соль пиридиния) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 1199,6.

Стадия 3 и 4. Соединение 2-10 (250 мг, 0,21 ммоль) трижды подвергали азеотропной дегидратации с пиридином (1 мл), а затем растворяли в смешанном растворителе из пиридина (2 мл) и дихлорметана (2 мл). К смеси добавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (DMOCP, 775 мг, 4,2 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин для получения реакционного раствора соединения 2-11. К вышеуказанному реакционному раствору соединения 2-11 непосредственно добавляли воду (756 мг, 42 ммоль) и 3Н-1,2-бензодитиол-3-он (71 мг, 0,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, к нему добавляли водный раствор бикарбоната натрия (2,7%, 50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом, и отделенный органический слой концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=10-80%) для получения соединения 2-12-p1 (30 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,147 мин), 2-12-p2 (35 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,247 мин) и 2-12-p3 (50 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,327 мин) в виде белых твердых веществ.

Стадия 5. К раствору соединения 2-12-p1 (30 мг, 0,01 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем непосредственно концентрировали для получения соединения 2-13-p1 (30 мг, неочищенный про-

дукт), m/z : $[M+H]^+$ 1159,9.

Стадия 6. К раствору соединения 2-13-p1 (30 мг, неочищенное) в метаноле (2 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (2 мл), реакционную систему перемешивали при 45°C в течение ночи в герметичной пробирке, а затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной дегидратации с пиридином (2 мл), а после растворяли в пиридине (2 мл). К вышеуказанной реакционной системе в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,35 г, 3,5 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (0,28 г, 1,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 6 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 8 с помощью водного раствора бикарбоната аммония (1 М), а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 3) для получения соединения 2-p1 (диамо́ниевая соль, 2 мг, m/z : $[M+H]^+$ 723,8, время удерживания ВЭЖХ: 8,116 мин) и 2-p2 (диамо́ниевая соль, 2 мг, m/z : $[M+H]^+$ 723,8, время удерживания ВЭЖХ: 10,121 мин) в виде белых твердых веществ.

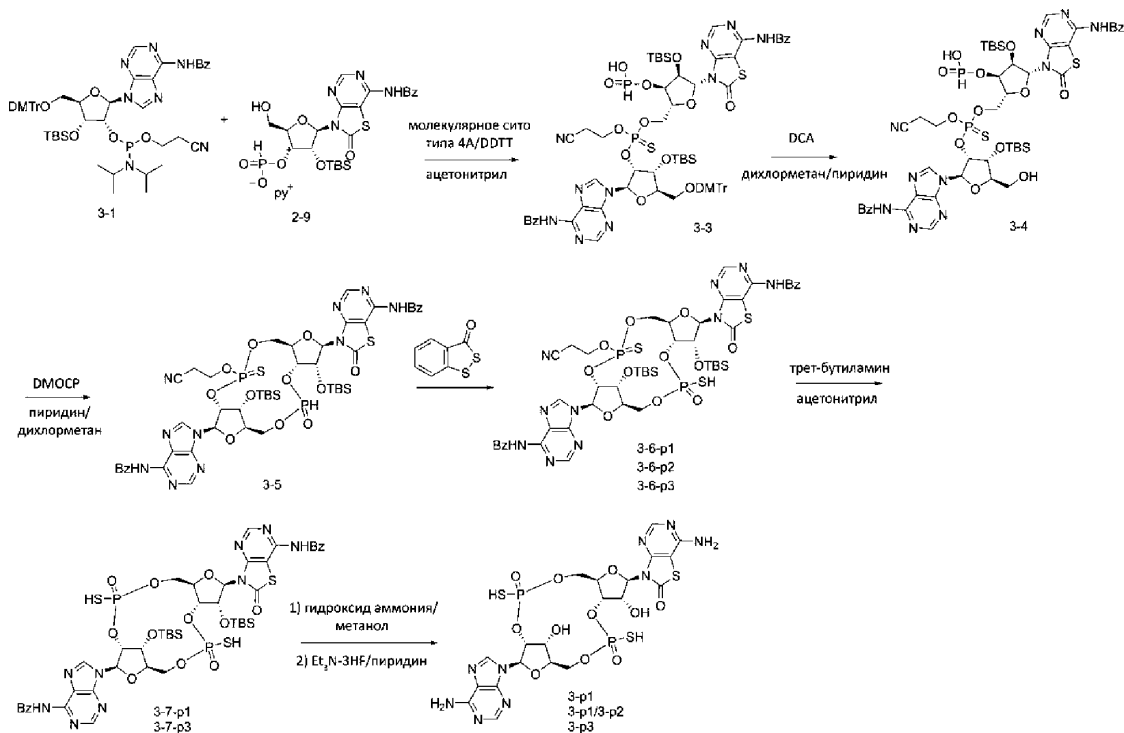
Синтез соединения 2-p3.

К раствору соединения 2-12-p2 (30 мг, 0,01 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 2-13-p2. К раствору соединения 2-13-p2 в метаноле (2 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (2 мл), реакционную систему перемешивали в герметичной пробирке при 45°C в течение ночи, а затем реакционный раствор непосредственно концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной дегидратации с пиридином (2 мл), а затем растворяли в пиридине (2 мл). К вышеуказанной реакционной системе в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,35 г, 3,5 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (0,28 г, 1,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 6 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 8 с помощью водного раствора бикарбоната аммония (1 М), а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 3) для получения соединения 2-p3 (диамо́ниевая соль, 0,3 мг, m/z : $[M+H]^+$ 723,7, время удерживания ВЭЖХ: 10,121 мин) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 2-p4.

Соединение 2-p4 (диамо́ниевая соль, 0,4 мг, m/z : $[M+H]^+$ 723,7, время удерживания ВЭЖХ: 9,632 мин) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 2-p3. с использованием соединения 2-12-p3 (17 мг, 0,01 ммоль) в качестве исходного материала.

Вариант реализации 5. Синтез соединений 3-p1, 3-p1/3-p2 и 3-p3.



Стадия 1. Соединение 3-1 (номер CAS: 129451-95-8) (2,36 г, 2,4 ммоль) и промежуточное соединение 2-9 (1,05 г, 2 ммоль) дважды подвергали азеотропной дегидратации с безводным ацетонитрилом (10 мл) соответственно, а затем растворяли в ацетонитриле (5 мл) соответственно для использования. К раствору промежуточного соединения 2-9 в ацетонитриле, который содержал молекулярное сито типа 4Å, медленно добавляли раствор соединения 3-1 в ацетонитриле при 0°C в атмосфере азота, полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К вышеуказанной реакционной системе добавляли ((диметиламино-

метилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион (DDTT, 0,49 г, 2,4 ммоль) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Молекулярное сито удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 3-3 (1,3 г), m/z : $[M+H]^+$ 1501,5.

Стадия 2. К раствору соединения 3-3 (1 г, 0,66 ммоль) в смешанном растворителе из дихлорметана (3 мл) и воды (0,3 мл) добавляли дихлорметановый раствор дихлоруксусной кислоты (DCA, 0,6 М, 10 мл). Реакционную систему перемешивали в течение 0,5 ч. К ней добавляли пиридин (3 мл), смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=60%) для получения соединения 3-4 (390 мг, соль пиридини) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 1199,6.

Стадия 3 и 4. Соединение 3-4 (250 мг, 0,21 ммоль) трижды подвергали азеотропной дегидратации с пиридином (1 мл), а затем растворяли в смешанном растворителе из пиридина (2 мл) и дихлорметана (2 мл). К вышеуказанной реакционной системе добавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (DMOCP, 775 мг, 4,2 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин для получения реакционного раствора соединения 3-5. К реакционному раствору соединения 3-5 добавляли воду (756 мг, 42 ммоль) и 3Н-1,2-бензодитиол-3-он (71 мг, 0,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, а затем к нему добавляли водный раствор бикарбоната натрия (2,7%, 50 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом и отделенный органический слой концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=10-80%) для получения соединения 3-6-p1 (50 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,143 мин), 3-6-p2 (15 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,230 мин) и 3-6-p3 (18 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,320) в виде белых твердых веществ.

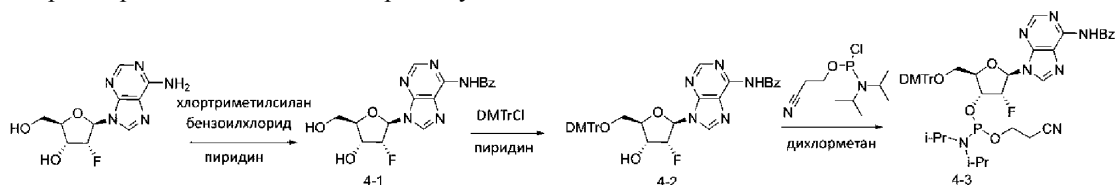
Стадия 5. К раствору соединения 3-6-p1 (20 мг, 0,02 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем непосредственно концентрировали для получения соединения 3-7-p1 (25 мг, неочищенный продукт), m/z : $[M+H]^+$ 1159,9.

Стадия 6. К раствору соединения 3-7-p1 (25 мг, неочищенное) в метаноле (2 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (2 мл), реакционную систему перемешивали в герметичной пробирке при 45°C в течение ночи и затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной дегидратации с пиридином (2 мл), а затем растворяли в пиридине (2 мл). К вышеуказанной реакционной системе в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,35 г, 3,5 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (0,28 г, 1,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 8 с помощью водного раствора бикарбоната аммония (1 М), а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 3) для получения соединения 3-p1 (диамо́ниевая соль, 0,7 мг, m/z : $[M+H]^+$ 723,8, время удерживания ВЭЖХ: 9,726 мин) и смеси 3-p1/3-p2 (диамо́ниевая соль, 1,1 мг, m/z : $[M+H]^+$ 723,8, время удерживания ВЭЖХ: 9,726 мин и 11,161 мин).

Синтез соединения 3-p3.

К раствору соединения 3-6-p3 (50 мг, 0,04 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 3-7-p3. К раствору соединения 3-7-p3 в метаноле (2 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (2 мл), реакционную систему перемешивали в герметичной пробирке при 45°C в течение ночи, а затем реакционный раствор непосредственно концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной дегидратации с пиридином (2 мл), а затем растворяли в пиридине (2 мл). К вышеуказанной реакционной системе в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,35 г, 3,5 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (0,28 г, 1,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 6 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 8 с помощью водного раствора бикарбоната аммония (1 М), а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 3) для получения соединения 3-p3 (диамо́ниевая соль, 2,2 мг, m/z : $[M+H]^+$ 723,7, время удерживания ВЭЖХ: 11,76 мин) в виде белого твердого вещества.

Вариант реализации 6. Синтез промежуточного соединения 4-3.



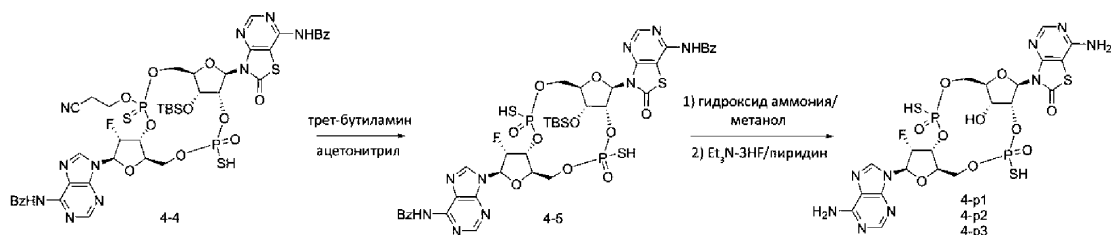
Стадия 1. К раствору 2'-фтор-2'-дезоксаденозина (номер CAS: 64183-27-3) (9,7 г, 36,0 ммоль) в пиридине (110 мл) добавляли хлортриметилсилан (23,5 г, 216 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем к ней добавляли бензоилхлорид (7,6 г, 54 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакцион-

ному раствору добавляли воду (40 мл) и перемешивали в течение 1 ч, а затем к нему добавляли раствор гидроксида аммония (40 мл) и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. К нему добавляли дополнительную воду (40 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл×2) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали до 1/5 общего объема, отфильтровывали, осадок на фильтре сушили под вакуумом для получения промежуточного соединения 4-1 (10 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 374,0.

Стадия 2. К раствору промежуточного соединения 4-1 (1,2 г, 3,2 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли 4,4'-диметокситригилхлорид (DMTrCl, 1,6 г, 4,8 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду (50 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл×3), объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (2% метанол/дихлорметан) для получения промежуточного соединения 4-2 (1,9 г) в виде светло-желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 676,0.

Стадия 3. К раствору промежуточного соединения 4-2 (1,35 г, 2 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,1 мл, 6 ммоль) и 2-цианозтил-N,N-диизопропилхлорфосфорамидит (947 мг, 4 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду (50 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (3% метанол/дихлорметан) для получения промежуточного соединения 4-3 (1,2 г) в виде желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 876,1.

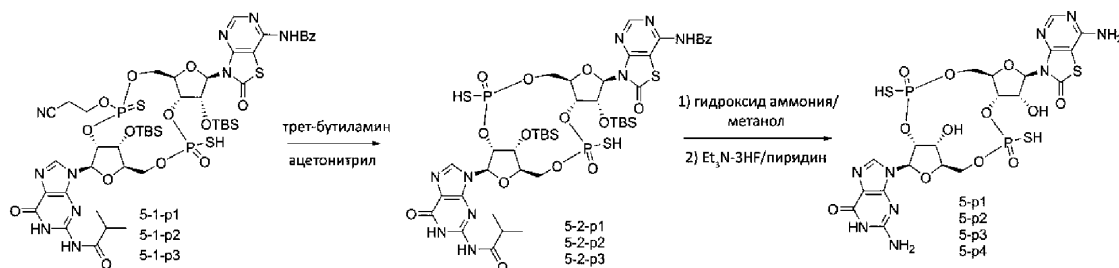
Вариант реализации 7. Синтез соединений 4-p1, 4-p2 и 4-p3.



Стадия 1. К раствору промежуточного соединения 4-4 (4-4 получали в виде смеси стереоизомеров аналогичным способом, как и стадии 1-4 варианта реализации 4, с использованием промежуточных соединений 4-3 и 2-8 в качестве исходных материалов) (50 мг, 0,05 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=10-80%) для получения соединения 4-5 (15 мг) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 1047,8.

Стадия 2. К раствору соединения 4-5 (30 мг, 0,03 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (2 мл), реакционный раствор перемешивали в герметичной пробирке при 45°C в течение ночи, а затем растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином (2 мл) и после растворяли в пиридине (1 мл), а затем к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,91 г, 9 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (0,58 г, 3,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 8 с помощью раствора гидроксида аммония, а затем очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 3) для получения соединения 4-p1 (диамогидратная соль, 0,76 мг, m/z : $[M+H]^+$ 725,8, время удерживания ВЭЖХ: 9,04 мин), 4-p2 (диамогидратная соль, 0,82 мг, m/z : $[M+H]^+$ 725,8, время удерживания ВЭЖХ: 10,45 мин) и 4-p3 (диамогидратная соль, 0,97 мг, m/z : $[M+H]^+$ 725,8, время удерживания ВЭЖХ: 10,35 мин) в виде белых твердых веществ.

Вариант реализации 8. Синтез соединений 5-p1, 5-p2, 5-p3 и 5-p4.



Стадия 1. К раствору соединения 5-1-p1 (5-1-p1, 5-2-p2 и 5-3-p3 получали аналогичным способом, как и стадии 1-4 варианта реализации 4, с использованием промежуточного соединения 3-2 и 3'-трет-бутилдиметилсилилизобутирилгуанозинфосфорамидит (3'-TBDMS-IBU-RGphosphoramidite) (номер CAS: 1445905-51-0) в качестве исходных материалов, время удерживания ЖХМС (Thermo) для 5-1-p1, 5-2-p2 и 5-3-p3 составляло 2,11 мин, 2,14 мин и 2,31 мин соответственно) (30 мг, 0,03 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем концентрировали для получения соединения 5-2-p1 (30 мг, неочищенный продукт), m/z : $[M+H]^+$ 1141,6.

Стадия 2. К раствору соединения 5-2-p1 (30 мг, неочищенное) в метаноле (2 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (2 мл), реакционный раствор перемешивали в герметичной пробирке при 45°C в течение ночи и затем растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином (2 мл) и после растворяли в пиридине (1 мл), а затем к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,35 г, 3,5 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (0,28 г, 1,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 8 с помощью раствора гидроксида аммония и затем очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 3) для получения соединения 5-p1 (диаммониевая соль, 0,89 мг, m/z : $[M+H]^+$ 739,8, время удерживания ВЭЖХ: 6,495 мин) в виде белого твердого вещества.

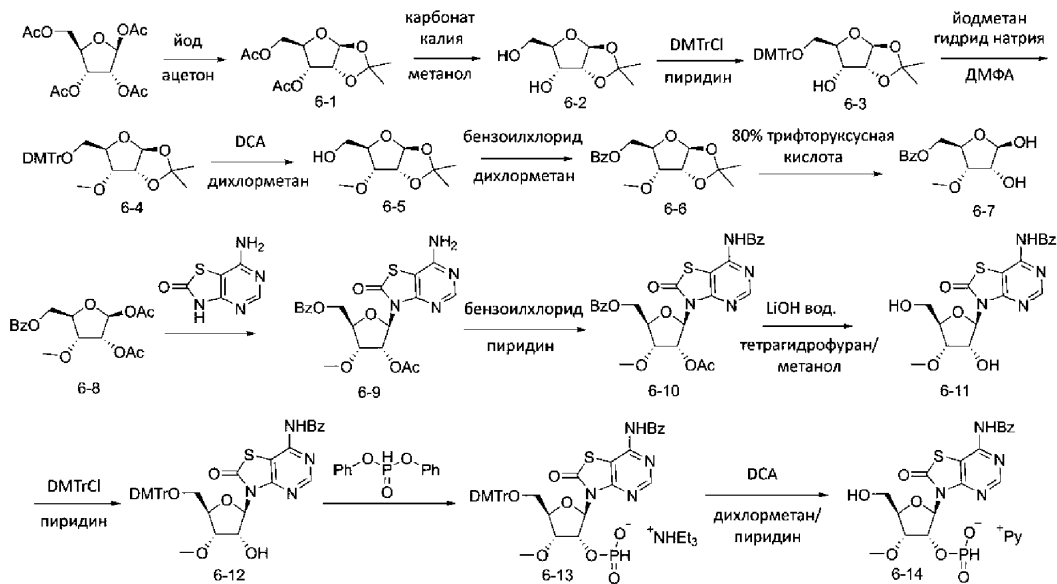
Синтез соединений 5-p2 и 5-p3.

Соединение 5-p2 (диаммониевая соль, 13 мг, m/z : $[M+H]^+$ 739,8, время удерживания ВЭЖХ: 10,666 мин, 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6+D_2O$): δ 8,22 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 5,99 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,34-5,28 (м, 1H), 5,21-5,25 (м, 1H), 5,12-5,16 (м, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 4,08-4,06 (м, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,66 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, $DMCO-d_6$): δ 59,36, 57,52) и 5-p3 (диаммониевая соль, 0,7 мг, m/z : $[M+H]^+$ 739,9, время удерживания ВЭЖХ: 10,663 мин) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и соединение 5-p1, с использованием соединения 5-1-p2 (76,5 мг, неочищенное) в качестве исходного материала.

Синтез соединения 5-p4.

Соединение 5-p4 (диаммониевая соль, 1,41 мг, m/z : $[M+H]^+$ 739,9, время удерживания ВЭЖХ: 11,973 мин) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 5-p1, с использованием соединения 5-1-p3 (100 мг, неочищенное) в качестве исходного материала.

Вариант реализации 9. Синтез промежуточного соединения 6-14.



Стадия 1. Тетраацетилрибозу (150 г, 472 ммоль) растворяли в ацетоне (1 л) и к ней добавляли йод (11,9 г, 47,2 ммоль) при 0°C. После добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Для удаления избытка йода к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бисульфата натрия, а затем экстрагировали этилацетатом (500 мл×3), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-60% этилацетат/петролейный эфир) для получения промежуточного соединения 6-1 (100 г) в виде желтого масла, m/z : $[M+H]^+$ 275,0.

Стадия 2. К суспензии промежуточного соединения 6-1 (100 г, 365 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли карбонат калия (150 г, 1,09 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оста-

ток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% метанол/дихлорметан) для получения промежуточного соединения 6-2 (60,3 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 191,0.

Стадия 3. К раствору промежуточного соединения 6-2 (60 г, 316 ммоль) в пиридине (300 мл) добавляли небольшими порциями 4,4'-диметокситригилхлорид (DMTrCl, 128 г, 379 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем гасили посредством добавления воды (100 мл). Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-50% петролейный эфир/этилацетат) для получения промежуточного соединения 6-3 (150,3 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. К раствору промежуточного соединения 6-3 (150 г, 305 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляли гидрид натрия (18,3 г, 458 ммоль, 60%) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К реакционной системе добавляли йодметан (56,3 г, 396 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и этилацетатом (300 мл×3). Органический слой промывали солевым раствором, а затем отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения промежуточного соединения 6-4 (150 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 507,1.

Стадия 5. К раствору промежуточного соединения 6-4 (150 г, 296 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли дихлоруксусную кислоту (DCA, 344 г, 2,67 моль) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 3 ч, а затем гасили посредством добавления насыщенного водного раствора карбоната натрия, водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл×3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл×2), отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% метанол/дихлорметан) для получения промежуточного соединения 6-5 (50,2 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 205,0.

Стадия 6. К раствору промежуточного соединения 6-5 (50 г, 245 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли бензоилхлорид (41,2 г, 294 ммоль) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем реакцию гасили посредством добавления воды, водный слой экстрагировали дихлорметаном (150 мл×3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл×2), отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-70% петролейный эфир/этилацетат) для получения промежуточного соединения 6-6 (65,3 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 309,0.

Стадия 7. Промежуточное соединение 6-6 (65 г, 211 ммоль) растворяли в водном растворе трифторуксусной кислоты (150 мл, 80%), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении, а затем реакционный раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл×3), органический слой промывали солевым раствором (150 мл×2), отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения промежуточного соединения 6-7 (50,2 г) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 8. К раствору промежуточного соединения 6-7 (50 г, 187 ммоль) в пиридине (150 мл) медленно добавляли уксусный ангидрид (114 г, 1,11 моль), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении, а затем реакционный раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл×3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл×2), отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-70% петролейный эфир/этилацетат) для получения промежуточного соединения 6-8 (60,2 г) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 9. К раствору 7-аминотиазола[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она (6,5 г, 38,7 ммоль) и промежуточного соединения 6-8 (16,3 г, 46,4 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) добавляли N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (BSA, 13,6 г, 116 ммоль), реакционную систему перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры к реакционному раствору добавляли триметилсилилтрифторметилсульфонат (TMSOTf, 17,2 г, 77,4 ммоль) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 72 ч, а затем после охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры к реакционному раствору медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и после водный слой экстрагировали этилацетатом (150 мл×3), объединенные органические слои промывали водой, отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир=3/4) для получения промежуточного соединения 6-9 (5 г) в виде светло-желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 461,0.

Стадия 10. К раствору промежуточного соединения 6-9 (5 г, 10,9 ммоль) в пиридине (5 мл) добавля-

ли бензоилхлорид (5,3 г, 38 ммоль) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем гасили посредством добавления воды (50 мл), водный слой экстрагировали дихлорметаном (150 мл×3), объединенные органические слои промывали водой, отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=1/1) для получения промежуточного соединения 6-10 (6,8 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 669,1.

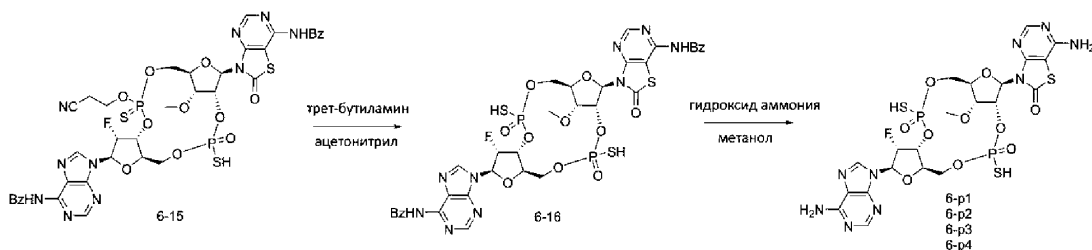
Стадия 11. К раствору промежуточного соединения 6-10 (6,8 г, 10,1 ммоль) в смешанном растворителе из тетрагидрофурана и метанола (60/20 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (36 мл, 1 М) при 0°C, реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем нейтрализовали до pH 6 с помощью уксусной кислоты. Реакционный раствор концентрировали до 1/3 от общего объема, твердое вещество осаждали, отфильтровывали, осадок на фильтре промывали 3 раза водой, а затем сушили под вакуумом для получения промежуточного соединения 6-11 (3,8 г) в виде твердого вещества желтого цвета, m/z : $[M+H]^+$ 419,0.

Стадия 12. К раствору промежуточного соединения 6-11 (3,8 г, 9,09 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли 4,4'-диметокситритилхлорид (DMTrCl, 3,6 г, 10,9 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=1/1) для получения промежуточного соединения 6-12 (6 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 13. К раствору промежуточного соединения 6-12 (5 г, 6,94 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли дифенилфосфит (4,9 г, 20,8 ммоль), реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К нему последовательно добавляли триэтиламин (2 мл) и воду (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (60 мл×3), объединенные органические слои промывали водным раствором бикарбоната натрия (5%), отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (метанол/дихлорметан=1/10) для получения промежуточного соединения 6-13 (5,1 г, соль триэтиламина) в виде грязно-белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 886,3.

Стадия 14. К раствору промежуточного соединения 6-13 (3 г, 3,39 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли дихлорметановый раствор дихлоруксусной кислоты (DCA, 0,6 М, 50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем к ней добавляли триэтилсилан (1 мл) и пиридин (3 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 10 мин, растворитель концентрировали при пониженном давлении для получения промежуточного соединения 6-14. (2,5 г, соль пиридина).

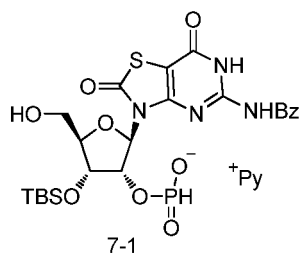
Вариант реализации 10. Синтез соединений 6-p1, 6-p2, 6-p3 и 6-p4.



Стадия 1. К раствору соединения 6-15 (6-15 получали в виде смеси стереоизомеров аналогичным способом, как и стадии 1-4 варианта реализации 4, с использованием промежуточных соединений 6-14 и 4-3 в качестве исходных материалов) (50 мг, 0,05 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 6-16 (40 мг). m/z : $[M+H]^+$ 948,0.

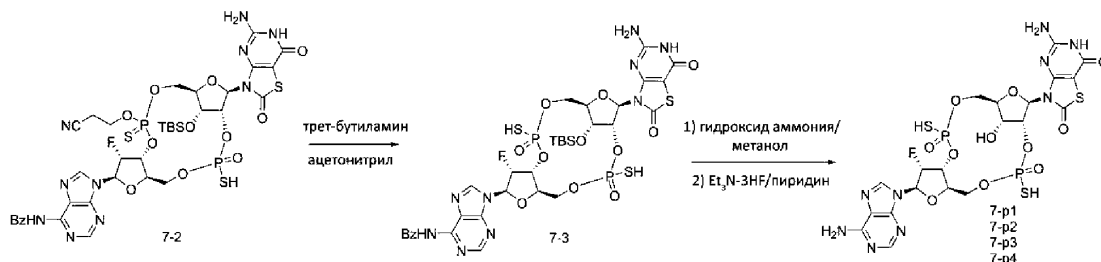
Стадия 2. К раствору соединения 6-16 (40 мг, неочищенное) в метаноле (1 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (1 мл), смесь перемешивали в герметичной пробирке при 50°C в течение 5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и гасили посредством добавления уксусной кислоты, смесь лиофилизировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4) для получения соединения 6-p1 (диамогиевая соль, 3,6 мг, m/z : $[M+H]^+$ 740,0, время удерживания ВЭЖХ: 10,814 мин), 6-p2 (диамогиевая соль, 3,2 мг, m/z : $[M+H]^+$ 740,0, время удерживания ВЭЖХ: 11,380 мин), 6-p3 (диамогиевая соль, 3,9 мг, m/z : $[M+H]^+$ 740,0, время удерживания ВЭЖХ: 10,370 мин, 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 8,36 (с, 2H), 8,12 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,39 (д, $J=51,6$ Гц, 1H), 4,93-5,02 (м, 1H), 4,36-4,48 (м, 3H), 3,84-4,03 (м, 4H), 3,51 (с, 3H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O): δ 56,49, 51,13; ^{19}F ЯМР (162 МГц, D_2O): δ -202,92) и 6-p4 (диамогиевая соль, 2,3 мг, m/z : $[M+H]^+$ 740,0, время удерживания ВЭЖХ: 11,650 мин) в виде белых твердых веществ.

Вариант реализации 11. Синтез промежуточного соединения 7-1.



Промежуточное соединение 7-1 получали в виде желтого твердого вещества аналогичным способом, как и промежуточное соединение 2-8 варианта реализации 3, с использованием тетраацетилрибозы и 5-аминотиазола[4,5-d]пиримидин-2,7(3H,6H)-диона (см. J. Med. Chem. 1990, 33, 407-415, соединение 4) в качестве исходных материалов, m/z : $[M+H]^+$ 599,1.

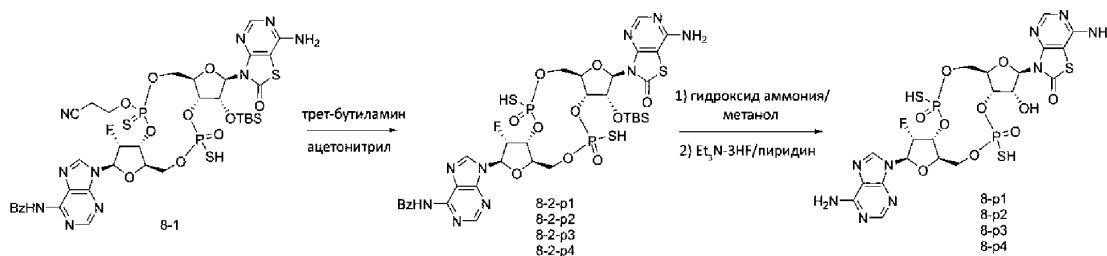
Вариант реализации 12. Синтез соединений 7-p1, 7-p2, 7-p3 и 7-p4.



Стадия 1. К раствору соединения 7-2 (7-2 получали в виде смеси стереоизомеров аналогичным способом, как и стадии 1-4 варианта реализации 4, с использованием промежуточных соединений 7-1 и 4-3 в качестве исходных материалов) (330 мг, 0,3 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=0~60%) для получения соединения 7-3 (100 мг) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 1063,8.

Стадия 2. К раствору соединения 7-3 (100 мг, 94 мкмоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (2 мл), реакционный раствор перемешивали в герметичной пробирке при 55°C в течение 5 ч, а затем растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином (2 мл) и после растворяли в пиридине (1 мл), а затем к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (1 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали с помощью раствора гидроксида аммония, а затем непосредственно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5) для получения соединения 7-p1 (диамо́ниевая соль, 1,29 мг, m/z : $[M+H]^+$ 741,3, время удерживания ВЭЖХ: 9,058 мин), 7-p2 (диамо́ниевая соль, 4,41 мг, m/z : $[M+H]^+$ 741,3, время удерживания ВЭЖХ: 9,590 мин), 7-p3 (диамо́ниевая соль, 2,3 мг, m/z : $[M+H]^+$ 741,3, время удерживания ВЭЖХ: 10,438 мин) и 7-p4 (диамо́ниевая соль, 24 мг, m/z : $[M+H]^+$ 741,7, время удерживания ВЭЖХ: 10,929 мин), в виде белых твердых веществ.

Вариант реализации 13. Синтез соединений 8-p1, 8-p2, 8-p3 и 8-p4.



Стадия 1. К раствору соединения 8-1 (8-1 получали в виде смеси стереоизомеров аналогичным способом, как и стадии 1-4 варианта реализации 4, с использованием промежуточных соединений 2-9 и 4-3 в качестве исходных материалов) (618 мг, 0,61 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли трет-бутиламин (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=10~80%) для получения соединений 8-2-p1 (67 мг), 8-2-p2 (40 мг), 8-2-p3 (40 мг) и 8-2-p4 (87 мг) в виде твердых белых веществ, m/z : $[M+H]^+$ 1047,7.

Стадия 2. К раствору соединения 8-2-p1 (50 мг, 52 мкмоль) в метаноле (1 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (1 мл), реакционный раствор перемешивали в герметичной пробирке при 50°C в

течение 4 ч, а затем растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином (1 мл) и после растворяли в пиридине (1 мл), а затем к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (1 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 4 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали с помощью раствора гидроксида аммония, а затем непосредственно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5) для получения соединения 8-p1 (диаммониевая соль, 7 мг, m/z : $[M+H]^+$ 725,5, время удерживания ВЭЖХ: 11,702 мин) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 8-p2.

Соединение 8-p2 (диаммониевая соль, 1,98 мг, m/z : $[M+H]^+$ 725,6, время удерживания ВЭЖХ: 10,602 мин) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 8-p1. с использованием соединения 8-2-p2 (40 мг, 0,04 ммоль) в качестве исходного материала.

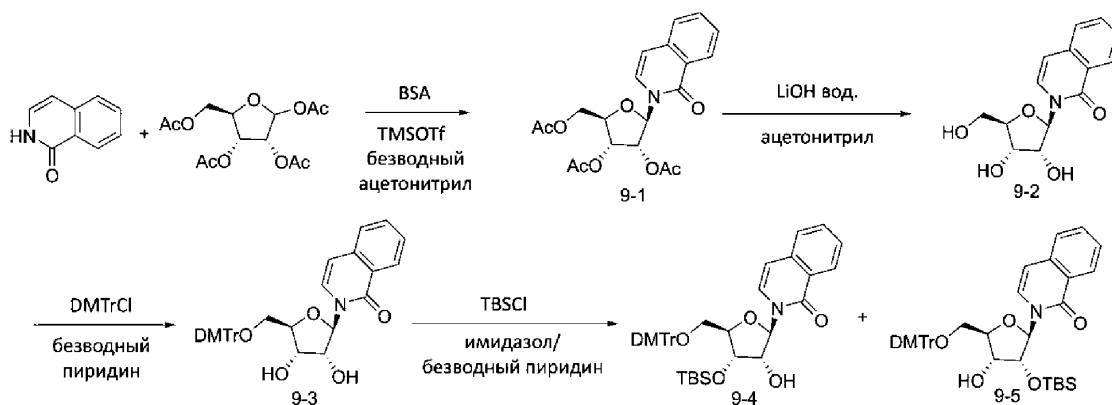
Синтез соединения 8-p3.

Соединение 8-p3 (диаммониевая соль, 1,1 мг, m/z : $[M+H]^+$ 726,1, время удерживания ВЭЖХ: 10,556 мин) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 8-p1. с использованием соединения 8-2-p3 (40 мг, 0,04 ммоль) в качестве исходного материала.

Синтез соединения 8-p4.

Соединение 8-p4 (диаммониевая соль, 7,5 мг, m/z : $[M+H]^+$ 725,6, время удерживания ВЭЖХ: 12,102 мин) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 8-p1. с использованием соединения 8-2-p4 (80 мг, 0,08 ммоль) в качестве исходного материала.

Вариант реализации 14. Синтез промежуточных соединений 9-4 и 9-5.



Стадия 1. Раствор изокарбостирола (25 г, 172 ммоль), тетраацетилрибозы (137 г, 431 ммоль) и N,O-бис(триметилсилил)ацетамида (BSA, 105 г, 517 ммоль) в безводном ацетонитриле перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем после охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры к нему добавляли триметилсилилтрифторметилсульфонат (TMSOTf, 62 мл, 344 ммоль), смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 5 ч, после охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры к нему медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для доведения pH до примерно 7, водный слой экстрагировали этилацетатом (150 мл $\times$ 3), объединенные органические слои промывали водой, отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=2/1) для получения промежуточного соединения 9-1 (41,1 г) в виде оранжевого масла, m/z : $[M+H]^+$ 404,0.

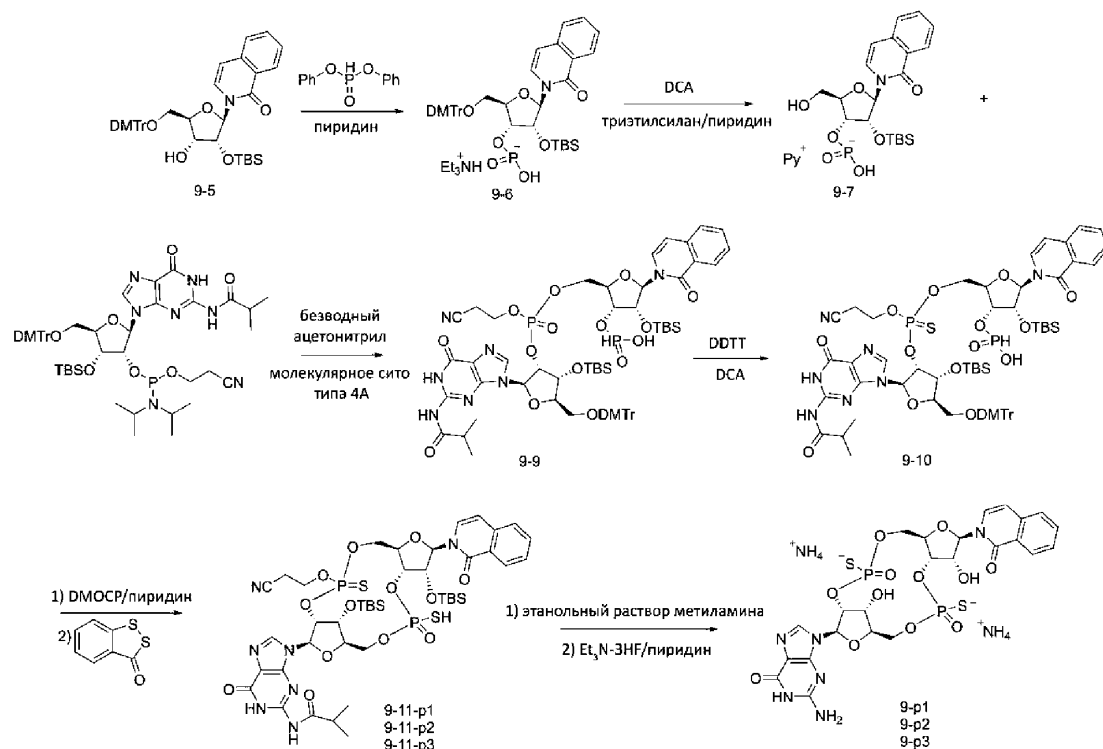
Стадия 2. К раствору промежуточного соединения 9-1 (41,1 г, 102 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (510 мл, 1 М), а затем реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Осаждали некоторое количество белого твердого вещества, отфильтровывали, осадок на фильтре промывали 3 раза водой, а затем сушили под вакуумом для получения промежуточного соединения 9-2 (18,5 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 278,0.

Стадия 3. Промежуточное соединение 9-2 (17,5 г, 63,1 ммоль) трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином, а затем растворяли в пиридине (100 мл) в атмосфере азота. К вышеуказанному реакционному раствору добавляли пиридиновый раствор 4,4'-диметокситритилхлорида (DMTrCl, 22,5 г, 66,3 ммоль, 50 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили посредством добавления воды (50 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=1/1) для получения промежуточного соединения 9-3 (32,6 г) в виде грязно-белого твердого вещества, m/z : $[M+Na]^+$ 602,0.

Стадия 4. Промежуточное соединение 9-3 (12 г, 20,7 ммоль) и имидазол (4,9 г, 72,5 ммоль) трижды

подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином, а затем растворяли в пиридине (50 мл) в атмосфере азота, к смеси добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (TBSCl, 3,4 г, 22,8 ммоль) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и к ней добавляли воду (50 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2), объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=10/1~6/1) для получения промежуточных соединений 9-4 (4,3 г, грязно-белое твердое вещество, менее полярное) 9-5 (3,5 г, грязно-белое твердое вещество, более полярное). 9-4: m/z: $[M+Na]^+$ 716,0; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,36-7,32 (м, 6H), 7,26 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 4H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,29 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,14 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 4,14-4,20 (м, 1H), 4,05-4,00 (м, 1H), 3,74 (с, 6H), 3,37-3,35 (м, 1H), 0,82 (м, 9H), 0,03 (с, 3H), 0,01 (с, 3H); 9-5: m/z: $[M+Na]^+$ 716,0; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 7H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 4H), 6,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,27 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,39 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,05-4,00 (м, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,46-3,44 (м, 1H), 3,22-3,18 (м, 1H), 0,78 (м, 9H), 0,03 (с, 3H), 0,01 (с, 3H).

Вариант реализации 15. Синтез соединений 9-p1, 9-p2 и 9-p3.



Стадия 1. К раствору промежуточного соединения 9-5 (3,1 г, 4,47 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли дифенилфосфит (3,1 г, 13,4 ммоль) при 0°C в атмосфере азота, реакцию перемешивали в течение 0,5 ч, а затем к ней добавляли триэтиламин (3 мл) и воду (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем разбавляли водой (50 мл), экстрагировали пропан-2-олом/хлороформом (30 мл × 2), объединенные органические слои промывали водой, отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол/триэтиламин=100/5/1) для получения соединения 9-6 (4,5 г, соль триэтиламина) в виде грязно-белого твердого вещества, m/z: $[M-H]^-$ 756,0.

Стадия 2. К раствору соединения 9-6 (3 г, 3,49 ммоль) в смешанном растворителе из дихлорметана (28 мл) и воды (1 мл) добавляли дихлорметановый раствор дихлоруксусной кислоты (DCA, 0,6 М, 46,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, к реакционному раствору добавляли триэтилсилан (28 мл) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Когда цвет реакционного раствора менялся с коричневого на бесцветный, к нему добавляли пиридин (28 мл), растворитель концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 9-7 (3 г, соль пиридиния, неочищенный продукт). m/z: $[M+H]^+$ 445,0.

Стадия 3 и 4. Соединение 9-7 (3 г, неочищенное) растворяли в безводном ацетонитриле (15 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении, повторяя три раза. Остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и к нему добавляли молекулярное сито типа 4Å (1 г). 3'-трет-бутилдиметилсилилизобутирилгуанозинфосфоридамид (номер CAS: 1445905-51-0, 3,4 г, 3,49 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (15 мл) и концентрировали при пониженном давлении, повторяя три

раза. Остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и к нему добавляли молекулярное сито типа 4Å (2 г). К раствору 9-7 в ацетонитриле медленно добавляли раствор 3'-трет-бутилдиметилсилилизобутирилгуанозинфосфорамидита в ацетонитриле при 0°C, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем к ней добавляли ((диметиламинометилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион (DDTT, 697 мг, 3,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 3 ч. Молекулярное сито удаляли фильтрацией. К смеси добавляли воду (1 мл), а затем медленно добавляли по каплям дихлоруксусную кислоту (DCA, 3,6 г, 27,9 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, к ней добавляли триэтилсилан (28 мл) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч, к смеси добавляли пиридин (28 мл), и реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=50%) для получения соединения 9-10 (680 мг) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 1053,9.

Стадия 5. К раствору соединения 9-10 (200 мг, 0,19 ммоль) в безводном пиридине (8 мл) добавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (DMOCP, 0,7 г, 3,8 ммоль) на одну загрузку, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, к вышеуказанному реакционному раствору добавляли 3Н-1,2-бензодитиол-3-он (38 мг, 0,23 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, реакцию гасили посредством добавления водного раствора бикарбоната натрия (2,7 %). Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2), и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5) для получения соединения 9-11-p1 (13,5 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,023 мин), 9-11-p2 (30,2 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,157 мин) и 9-11-p3 (38,0 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,300 мин) в виде белых твердых веществ, m/z : $[M+H]^+$ 1067,9.

Стадия 6. Соединение 9-11-p1 (10 мг, 0,094 ммоль) растворяли в этанольном растворе метиламина (1 мл, 30%) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в пиридине (0,5 мл), к нему добавляли триэтиламин (0,5 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,25 мл), реакционную систему перемешивали при 50°C в течение 5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом, а затем медленно добавляли по каплям раствор гидроксида аммония для достижения pH 8~9. Полученную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5) для получения соединения 9-p1 (4,07 мг, время удерживания ВЭЖХ: 11,311 мин; m/z : $[M+H]^+$ 716,8; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,26 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,73 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,51-6,47 (м, 2H), 6,22 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,90-5,82 (м, 2H), 5,52-5,51 (м, 1H), 5,08-5,06 (м, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,88-4,86 (м, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 4,57-4,55 (м, 1H), 4,40-4,36 (м, 2H), 4,25-4,19 (м, 2H), 4,10-3,99 (м, 2H), 3,94-3,87 (м, 2H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6): δ 56,49, 54,10) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединений 9-p2.

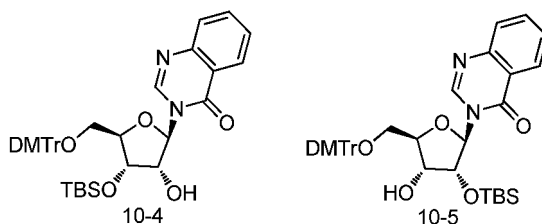
Соединение 9-p2 (4,45 мг, время удерживания ВЭЖХ: 11,389 мин; m/z : $[M+H]^+$ 706,8; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,74 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,91-6,34 (м, 4H), 5,87-5,85 (м, 1H), 5,37-5,19 (м, 2H), 4,38-4,37 (м, 1H), 4,21-4,19 (м, 1H), 4,11-4,05 (м, 2H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,01-2,99 (м, 8H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6): δ 59,18, 56,65, 54,32, 47,74) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 9-p1, с использованием соединения 9-11-p2 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5).

Синтез соединений 9-p3.

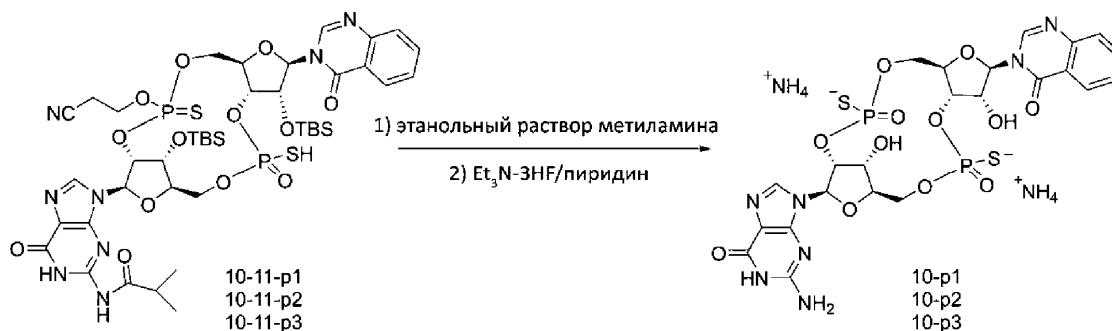
Соединение 9-p3 (7,0 мг, время удерживания ВЭЖХ: 10,912 мин; m/z : $[M+H]^+$ 716,8; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,73 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,56-6,52 (м, 1H), 6,33 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,27-5,23 (м, 1H), 5,06-5,04 (м, 2H), 4,46-4,40 (м, 2H), 4,22-4,18 (м, 1H), 4,12-4,08 (м, 2H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,01-2,95 (м, 4H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6): δ 57,77, 50,27) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 9-p1, с использованием соединения 9-11-p3 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5).

Вариант реализации 16. Синтез соединений 10-p1, 10-p2 и 10-p3.

Синтез промежуточных соединений 10-4 и 10-5.



Промежуточные соединения 10-4 (2,0 г, более полярное) и 10-5 (3,4 г, менее полярное) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и соединения 9-4 и 9-5, с использованием хиназолин-4(3Н)-она в качестве исходного материала, m/z : $[M+H]^+$ 695,0; 10-4: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,50 (с, 1H), 8,16 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,40 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,31-7,22 (м, 7H), 6,89-6,87 (м, 4H), 6,09 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,38-4,36 (м, 1H), 4,13-4,09 (м, 2H), 3,72 (с, 6H), 0,81 (с, 9H) 0,01-0,00 (с, 6H); 10-5: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,53 (с, 1H), 8,15 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41-7,39 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 7H), 6,85 (д, $J=8,0$ Гц, 4H), 6,06-6,05 (м, 1H), 5,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,31-4,26 (м, 2H), 4,02-4,00 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 0,79 (с, 9H), 0,02-0,00 (с, 6H).



Синтез соединений 10-11-p1, 10-11-p2 и 10-11-p3: соединения 10-11-p1 (7,0 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,020 мин), 10-11-p2 (26 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,170 мин) и 10-11-p3 (19 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,350 мин) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и стадии 1-5 варианта реализации 15, с использованием соединения 10-5 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 6). m/z : $[M+H]^+$ 1068,9.

Синтез соединения 10-p1.

К соединению 10-11-p1 (7,0 мг, 0,006 ммоль) добавляли этанольный раствор метиламина (1 мл, 30%), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в безводном пиридине (0,5 мл), к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,5 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,25 мл), реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли метанолом, а затем медленно добавляли по каплям раствор гидроксида аммония для достижения pH 8~9. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4) для получения соединения 10-p1 (0,73 мг, время удерживания ВЭЖХ: 10,671 мин, m/z : $[M+H]^+$ 717,8) в виде белого твердого вещества.

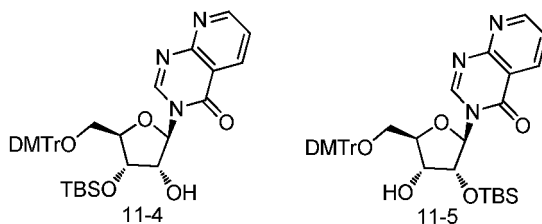
Синтез соединения 10-p2.

Соединение 10-p2 (7,10 мг, время удерживания ВЭЖХ: 10,826 мин; m/z : $[M+H]^+$ 717,8; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,41 (с, 1H), 8,25-8,20 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,72-6,69 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 6,52-6,48 (м, 2H), 6,07-6,00 (м, 1H), 5,91-5,79 (м, 1H), 0,56 (с, 1H), 5,34-5,30 (м, 1H), 5,20-5,19 (м, 1H), 5,09-5,01 (м, 1H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,14-4,05 (м, 2H), 3,95-3,70 (м, 3H), 1,24 (с, 2H)) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 10-p1, с использованием соединения 10-11-p2 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

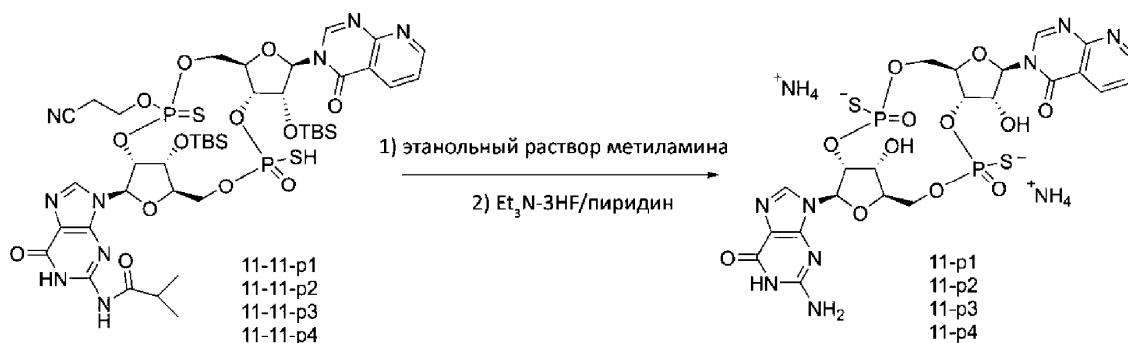
Синтез соединения 10-p3.

Соединение 10-p3 (5,46 мг, время удерживания ВЭЖХ: 10,925 мин; m/z : $[M+H]^+$ 717,8; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,44 (с, 1H), 8,22-8,20 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 6,56 (с, 2H), 6,09 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 5,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,34-5,32 (м, 1H), 5,26 (с, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,46-4,45 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,14-3,95 (м, 5H), 3,79-3,76 (м, 1H), 1,24 (с, 2H)) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 10-p1 с использованием соединения 10-11-p3 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

Вариант реализации 17. Синтез соединений 11-p1, 11-p2, 11-p3 и 11-p4.
Синтез промежуточных соединений 11-4 и 11-5.



Синтез соединений 11-4 и 11-5: соединения 11-4 (650 мг, более полярное) и 11-5 (610 мг, менее полярное) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и соединения 9-4 и 9-5, с использованием пиридо[2,3-d]пиримидин-4-она в качестве исходного материала, m/z: $[M+H]^+$ 696,0; 11-4: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,57. (м, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,31-7,20 (м, 1H), 6,88 (д, J=12,0 Гц, 4H), 6,02 (с, 1H), 5,40 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,30-4,29 (м, 2H), 4,01-3,98 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,21-3,18 (м, 1H) 0,74 (с, 9H), 0,00 (с, 6H); 11-5: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,94 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,53. (м, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 4H), 6,00 (с, 1H), 5,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 2H), 4,00-3,98 (м, 1H), 3,39 (с, 6H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,27-3,25 (м, 1H) 0,79 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).



Синтез соединений 11-11-p1, 11-11-p2, 11-11-p3 и 11-11-p4: соединения 11-11-p1 (27 мг), 11-11-p2 (15 мг), 11-11-p3 (19 мг) и 11-11-p4 (36 мг) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и стадии 1-5 варианта реализации 15, с использованием соединения 11-5 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 6).

Синтез соединения 11-p1.

К соединению 11-11-p1 (20 мг, 0,019 ммоль) добавляли этанольный раствор метиламина (2 мл, 30%), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в безводном пиридине (0,5 мл), к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,5 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,25 мл), реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом, а затем медленно добавляли раствор гидроксида аммония для снижения pH до 8~9. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 7) для получения соединения 11-p1 (2,45 мг, время удерживания ВЭЖХ: 8,963 мин, m/z: $[M+H]^+$ 718,8) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 11-p2.

Соединение 11-p2 (3,07 мг, время удерживания ВЭЖХ: 8,527 мин, m/z: $[M+H]^+$ 718,7) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 11-p1, с использованием соединения 11-11-p2 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5).

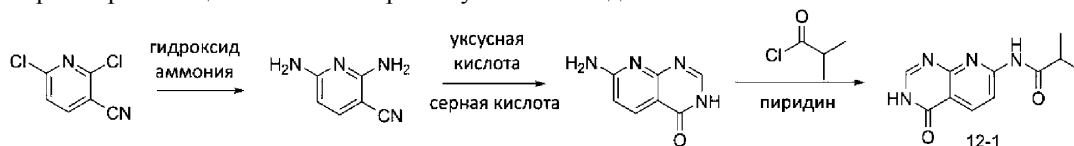
Синтез соединения 11-p3.

Соединение 11-p3 (1,28 мг, время удерживания ВЭЖХ: 9,103 мин, m/z: $[M+H]^+$ 719,1) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 11-p1, с использованием соединения 11-11-p3 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5).

Синтез соединения 11-p4.

Соединение 11-p4 (3,03 мг, время удерживания ВЭЖХ: 9,403 мин, m/z: $[M+H]^+$ 718,6) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 11-p1, с использованием соединения 11-11-p4 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5).

Вариант реализации 18: Синтез промежуточного соединения 12-1.



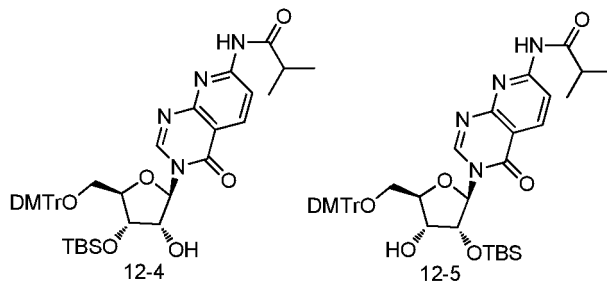
Стадия 1. 2,6-дихлорникотинонитрил (25 г, 145 ммоль) и раствор гидроксида аммония (250 мл) загружали в герметичную пробирку. Реакционную систему перемешивали при 120°C в течение 48 ч, а затем охлаждали до 10°C, твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой, осадок на фильтре сушили под вакуумом для получения 2,6-диаминоникотинонитрила (12,5 г) в виде светло-желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 135,0.

Стадия 2. К раствору 2,6-диаминоникотинонитрила (12,5 г, 93,2 ммоль) в уксусной кислоте (120 мл) медленно добавляли концентрированную серную кислоту (3 мл), реакционную систему перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 9 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с раствором гидроксида аммония, твердое вещество отфильтровывали, осадок на фильтре промывали холодной водой и сушили под вакуумом для получения 7-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она (15,1 г) в виде светло-желтого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 163,0.

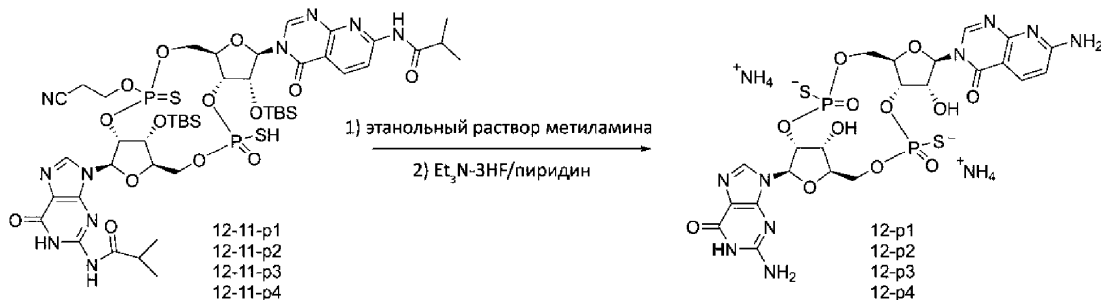
Стадия 3. 7-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (15,1 г, 93,1 ммоль) растворяли в пиридине (1,5 л), к нему медленно добавляли изобутирилхлорид (29,7 г, 279 ммоль), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем к ней добавляли воду (1,5 л), реакционный раствор экстрагировали хлороформом/пропан-2-олом (1,5 л), органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-6,2% метанол/дихлорметан) для получения соединения 12-1 (11,9 г) в виде белого твердого вещества, m/z : $[M+H]^+$ 233,1.

Вариант реализации 19. Синтез соединений 12-p1, 12-p2, 12-p3 и 12-p4.

Синтез промежуточных соединений 12-4 и 12-5.



Промежуточные соединения 12-4 (1,73 г, более полярное) и 12-5 (1,1 г, менее полярное) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и соединения 9-4 и 9-5, с использованием соединения 12-1 в качестве исходного материала, m/z : $[M+H]^+$ 781,0; 12-4: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,15 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=8,4$ Гц, 4H), 6,89 (д, $J=8,4$ Гц, 4H), 6,03 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,30 (т, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,05-4,02 (м, 2H), 3,73 (с, 6H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 1,12 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 0,77 (с, 9H), 0,03 (с, 3H), -0,04 (с, 3H); 12-5: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,13 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 4H), 6,90 (д, $J=8,4$ Гц, 4H), 6,04 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,40 (т, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,17-4,12 (м, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 2,82-2,79 (м, 1H), 1,13 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 0,85 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).



Синтез соединений 12-11-p1, 12-11-p2, 12-11-p3 и 12-11-p4: соединения 12-11-p1 (25 мг), 12-11-p2 (7 мг), 12-11-p3 (40 мг) и 12-11-p4 (32 мг) получали в виде белых твердых веществ аналогичным спосо-

бом, как и стадии 1-5 варианта реализации 15, с использованием соединения 12-5 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 6).

Синтез соединения 12-p1.

К соединению 12-11-p1 (25 мг, 19 мкмоль) добавляли этанольный раствор метиламина (2 мл, 30%), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в безводном пиридине (0,5 мл), к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,5 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,25 мл), реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом, а затем медленно добавляли по каплям раствор гидроксида аммония для достижения pH 8~9. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4) для получения соединения 12-p1 (0,9 мг, время удерживания ВЭЖХ: 8,891 мин, m/z: $[M+H]^+$ 733,7) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 12-p2.

Соединение 12-p2 (0,5 мг, время удерживания ВЭЖХ: 8,571 мин, m/z: $[M+H]^+$ 733,7) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 12-p1, с использованием соединения 12-11-p2 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

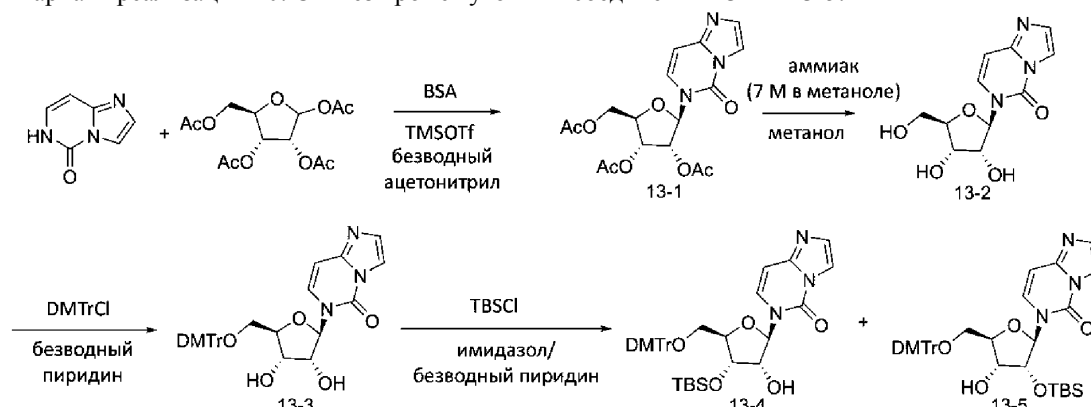
Синтез соединения 12-p3.

Соединение 12-p3 (1,5 мг, время удерживания ВЭЖХ: 10,020 мин, m/z: $[M+H]^+$ 733,8) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 12-p1, с использованием соединения 12-11-p3 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

Синтез соединения 12-p4.

Соединение 12-p4 (3,07 мг, время удерживания ВЭЖХ: 9,468 мин, m/z: $[M+H]^+$ 733,8) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 12-p1, с использованием соединения 12-11-p4 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

Вариант реализации 20. Синтез промежуточных соединений 13-4 и 13-5.



Синтез имидазо[1,2-с]пиримидин-5(6Н)-она: суспензию цитозина (18 г, 0,16 моль), водный раствор хлорацетальдегида (63,6 г, 0,32 моль, 40%) и ацетат натрия (32,8 г, 0,40 моль) в воде (180 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч, а затем реакционную систему охлаждали до 10°C, твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой, осадок на фильтре сушили под вакуумом для получения имидазо[1,2-с]пиримидин-5(6Н)-она (17,8 г) в виде коричневого твердого вещества, m/z: $[M+H]^+$ 136,0.

Стадия 1. К суспензии имидазо[1,2-с]пиримидин-5(6Н)-она (17,8 г, 0,13 ммоль), тетраацетилрибозы (46,1 г, 0,14 ммоль) и N,O-бис(триметилсилил)ацетамида (BSA, 39,7 г, 0,19 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли по каплям триметилсилилтрифторметилсульфонат (TMSOTf, 43,3 г, 0,19 моль) при 0°C, реакционную систему перемешивали при 60°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 13-1 (100 г, неочищенный продукт) в виде коричневого масла, m/z: $[M+H]^+$ 394,0.

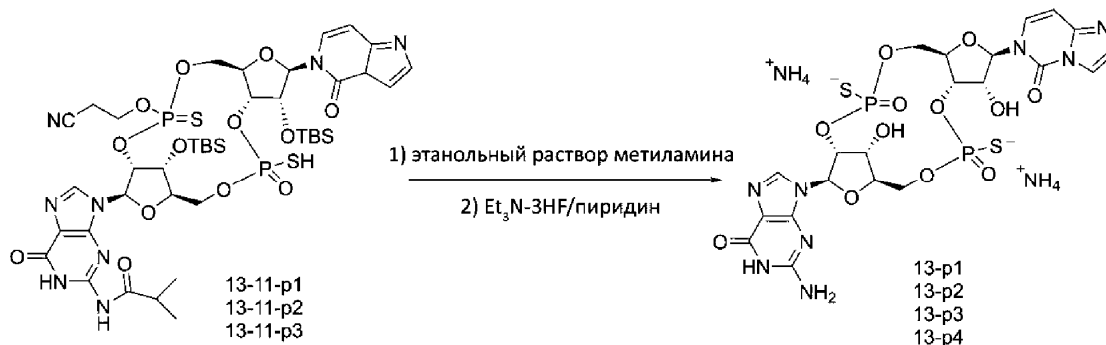
Стадия 2. Соединение 13-1 (45 г, неочищенное) растворяли в метаноле (100 мл), к нему медленно добавляли аммиак в метаноле (81,7 мл, 7 М), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, твердое вещество отфильтровывали и промывали метанолом, осадок на фильтре сушили под вакуумом для получения соединения 13-2 (8 г) в виде коричневого твердого вещества, m/z: $[M+H]^+$ 268,0.

Стадия 3. Соединение 13-2 (12,5 г, 5,76 ммоль) трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином (20 мл) и после растворяли в пиридине (100 мл). К вышеуказанному реакционному раствору добавляли небольшими порциями 4,4'-диметокситритилхлорид (DMTrCl, 19,52 г, 5,76 ммоль) при 0~5°C в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение

ночи, растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли хлороформом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл ×2), органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (метанол/дихлорметан=0-3%) для получения соединения 13-3 (16,65 г) в виде коричневого твердого вещества, m/z : $[M+Na]^+$ 570,0.

Стадия 4. Соединение 13-3 (5,38 г, 9,44 ммоль) трижды подвергали азеотропной дегидратации с безводным пиридином (20 мл) и после растворяли в пиридине (60 мл). К смеси добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (TBSCl, 2,13 г, 14,2 ммоль) и имидазол (2,25 г, 33,1 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли хлороформом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл ×2), отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-3% метанол/дихлорметан) для получения соединений 13-4 (1,32 г, менее полярное) и 13-5 (3,68 г, более полярное) в виде белых пеннообразных твердых веществ, m/z : $[M+H]^+$ 684,0; 13-4: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,88 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,40-7,26 (м, 9H), 6,92-6,90 (м, 4H), 6,68 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,33 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,15-4,14 (м, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,28-3,26 (м, 2H), 0,77 (с, 9H), 0,02 (с, 3H), -0,12 (с, 3H). 13-5: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,92 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,36-7,21 (м, 9H), 6,88-6,86 (м, 4H), 6,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,63 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,40-4,35 (м, 2H), 4,27 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,74 (с, 6H), 3,20-3,16 (м, 1H), 0,80 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), 0,01 (с, 3H).

Вариант реализации 21. Синтез соединений 13-p1, 13-p2, 13-p3 и 13-p4.



Синтез соединений 13-11-p 1, 13-11-p2, 13-11-p3 и 13-11-p4: соединения 13-11-p1 (55 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 1,874, 1,944 мин), 13-11-p2 (25 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,030 мин) и 13-11-p3 (11 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,170 мин) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и стадии 1-5 варианта реализации 15, с использованием соединения 13-5 в качестве исходного материала, и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л)=40%). m/z : $[M+H]^+$ 1057,9.

Синтез соединений 13-p1 и 13-p2.

Соединение 13-11-p1 (43 мг, 0,04 ммоль) растворяли в этанольном растворе метиламина (3 мл, 30%) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в безводном пиридине (0,5 мл), к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,5 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,25 мл), реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом и медленно добавляли по каплям раствор гидроксида аммония для достижения pH 8~9. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5) для получения соединений 13-p1 (2,28 мг, время удерживания ВЭЖХ: 6,048 мин, m/z : $[M+H]^+$ 706,8) и 13-p2 (0,68 мг, время удерживания ВЭЖХ: 7,781 мин, m/z : $[M+H]^+$ 706,8) в виде белых твердых веществ.

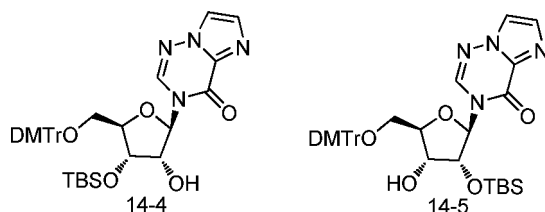
Синтез соединения 13-p3.

Соединение 13-p3 (3,82 мг, время удерживания ВЭЖХ: 6,445 мин, m/z : $[M+H]^+$ 706,8) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединения 13-p1/13-p2, с использованием соединения 13-11-p2 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

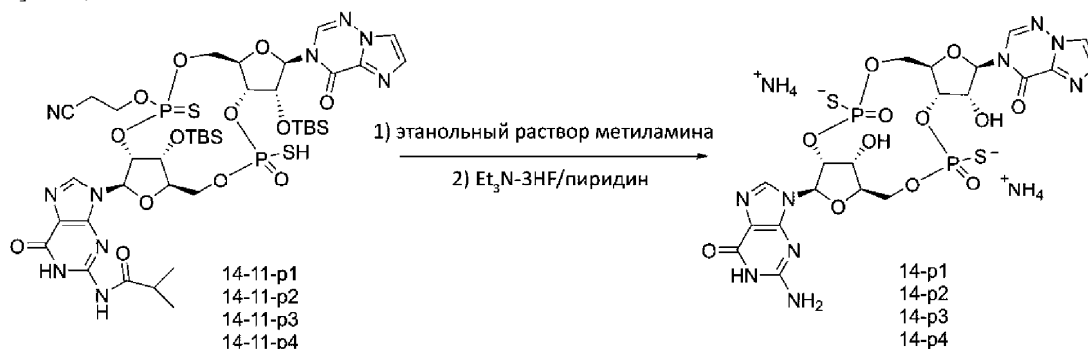
Синтез соединения 13-p4.

Соединение 13-p4 (4,03 мг, время удерживания ВЭЖХ: 10,395 мин, m/z : $[M+H]^+$ 706,8) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединения 13-p1/13-p2, с использованием соединения 13-11-p3 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5).

Вариант реализации 22. Синтез соединений 14-p1, 14-p2, 14-p3 и 14-p4.
Синтез промежуточных соединений 14-4 и 14-5.



Промежуточные соединения 14-4 (1,3 г, более полярное) и 14-5 (0,56 г, менее полярное) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и соединения 13-4 и 13-5, с использованием имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (номер CAS: 865444-76-4) в качестве исходного материала, m/z : $[M+H]^+$ 685,0.



Синтез соединений 14-11-p1, 14-11-p2, 14-11-p3 и 14-11-p4: соединения 14-11-p1 (5 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 1,850 мин), 14-11-p2 (17 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 1,880 мин), 14-11-p3 (22 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,020 мин) и 14-11-p4 (18 мг, время удерживания ЖХМС (Thermo): 2,140 мин) получали в виде белых твердых веществ аналогичным способом, как и стадии 1-5 варианта реализации 15, с использованием соединения 14-5 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 7). m/z : $[M+H]^+$ 1059,0.

Синтез соединения 14-p1.

Соединение 14-11-p1 (5,0 мг, 0,05 ммоль) растворяли в этанольном растворе метиламина (3,0 мл, 30%), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в безводном пиридине (0,5 мл), к нему в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,5 мл) и тригидрофторид триэтиламина (0,3 мл), реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом, а затем медленно добавляли по каплям раствор гидроксида аммония для достижения pH 8~9. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 5) для получения соединения 14-p1 (3,65 мг, время удерживания ВЭЖХ: 1,914 мин, m/z : $[M+H]^+$ 707,5) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 14-p2.

Соединение 14-p2 (17,5 мг, время удерживания ВЭЖХ: 3,123 мин, m/z : $[M+H]^+$ 707,5) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 14-p1, с использованием соединения 14-11-p2 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

Синтез соединения 14-p3.

Соединение 14-p3 (1,04 мг, время удерживания ВЭЖХ: 3,193 мин, m/z : $[M+H]^+$ 707,5) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 14-p1, с использованием соединения 14-11-p3 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

Синтез соединения 14-p4.

Соединение 14-p4 (1,04 мг, время удерживания ВЭЖХ: 3,6036 мин, m/z : $[M+H]^+$ 707,5) получали в виде белого твердого вещества аналогичным способом, как и соединение 14-p1, с использованием соединения 14-11-p4 в качестве исходного материала, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ разделения типа 4).

Варианты реализации биологических методов анализа

Вариант реализации 1. Анализ активации интерферона I типа.

Высеивали клетки типа THP-1 Dual (Invivogen) из расчета 100000 клеток/лунку в 96-луночном планшете, затем добавляли форбол-12-миристинат-13-ацетат (PMA), и конечная концентрация форбол-12-миристинат-13-ацетата составляла 30 нг/мл. После 24 ч инкубации клетки дважды промывали свежей сре-

дой и в соответствующие лунки добавляли соединения для трехкратного разбавления. Соединения разбавляли буфером PB (50 мМ буфер HEPES, 100 мМ KCl, 3 мМ MgCl₂, 0,1 мМ ДТТ (дитиотреитол, ДТТ), 85 мМ сахараза, 1 мМ АТФ, 0,1 мМ ГТФ (глутамилтрансфераза, GTP), 0,2% бычий сывороточный альбумин и 5 мкг/мл дигитонина), и максимальная доза составляла 10 мкМ, минимальная доза составляла 0,0015 мкМ. Клетки инкубировали в течение 30 мин, а затем снова дважды промывали свежей средой. Добавляли свежую среду, и клетки инкубировали в течение дополнительных 24 ч. После инкубации в 96-луночный планшет добавляли 10 мкл супернатанта и 50 мкл QUANTI-Luc (Invivogen), флуоресценцию считывали с помощью TECAN. Уровень экспрессии интерферона являлся пропорциональным интенсивности флуоресценции. Строили кривую с помощью Graphpad Prism и анализировали EC₅₀ соединений.

Номер соединения	EC ₅₀ (мкМ)	Номер соединения	EC ₅₀ (мкМ)
1-p1	>10	8-p3	99,53
1-p2	>10	8-p4	38,80
1-p3	>10	9-p1	>100
1-p4	25,615	9-p2	>100
2-p1	45,755	9-p3	4,865
2-p2	>100	10-p1	70,69
2-p3	97,411	10-p2	118,8
2-p4	2,077	10-p3	0,494
4-p1	6,834	11-p1	60,81
4-p2	0,625	11-p2	9,805
4-p3	0,417	11-p3	17,50
5-p1	>10	11-p4	0,421
5-p2	51,981	12-p1	>100
5-p3	58,238	12-p2	19,01
5-p4	3,223	12-p3	8,628
6-p1	2,273	12-p4	0,565
6-p2	1,063	13-p1	188,1
6-p3	0,429	13-p2	351,6
6-p4	0,311	13-p3	176,0
7-p1	3,464	13-p4	4,991
7-p2	40,62	14-p1	>100
7-p3	0,275	14-p2	>100
7-p4	2,307	14-p3	40,35
8-p1	>100	14-p4	21,52
8-p2	>100	Сравнительное соединение 1	2,942

Вариант реализации 2. Анализ секреции стимулятора генов интерферона-Р.

Высевали 40 мкл клеток типа THP-1 (ATCC) из расчета 16000 клеток/лунку в 96-луночном планшете (Corning, 3596). В соответствующие лунки добавляли соединения для трехкратного разбавления. Соединения разбавляли буфером (RPMI1640+2 мМ L-глутамин+1х неосновные аминокислоты+1 мМ пируват натрия+0,5% фетальная бычья сыворотка), и максимальная доза соединения составляла 100 мкМ, минимальная доза составляла 1,23 мкМ. После 5 ч инкубации в 384-луночный планшет (Greiner, Cat: 784075) добавляли 2 мкл супернатанта и секрецию интерферона-β определяли с помощью набора All-phaLISA IFN-β (PerkinElmer, Cat: AL577C). Готовили 1х буфер для разбавления рецептора и донора, а затем в каждую лунку добавляли 4 мкл 20 мкг/мл рецептора типа Anti-pIFNβ AlphaLISA. После 30 мин инкубации при комнатной температуре в 384-луночный планшет добавляли 4 мкл 2 нМ биотинилированного антитела типа Anti-pIFNβ, инкубировали в течение ночи при 4°C. Добавляли 10 мкл 40 мкг/мл донора типа Streptavidin (SA), который разбавили 1х буфером, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Флуоресценцию считывали с помощью TECAN. Уровень экспрессии интер-

ферона-β являлся пропорциональным интенсивности флуоресценции. Строили кривую с помощью Graphpad Prism и анализировали EC₅₀ соединений.

Номер соединения	EC ₅₀ (мкМ)
2-p4	47,64
4-p2	36,22
4-p3	94,39
6-p2	58,09
6-p3	9,84
6-p4	9,40

Вариант 3. Исследование эффективности на модели ксенотрансплантата опухоли толстой кишки типа CT-26 на мышах.

Клеточная культура.

Опухолевые клетки толстой кишки типа CT26 (ATCC) поддерживали in vitro в виде однослойной культуры в среде типа RPMI1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в воздухе. Опухолевые клетки обычно пассировали дважды в неделю посредством обработки трипсин-ЭДТА. Клетки, растущие в экспоненциальной фазе роста, собирали и считали для инокуляции опухоли.

Животные: голые мыши типа BALB/c, 6-8 недель, 19-22 г, поставщик животных: Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

Создавали 4 группы следующим образом.

Группа	Номер	Средство для лечения	Доза	Путь введения доз	Действующая схема
1	8	Несущая лекарственное вещество среда	--	i.t.	Q3Dx3 дозы
2	8	Сравнительное соединение 1	2 мг/кг	i.t.	Q3Dx3 дозы
3	8	Соединение 6-p3	1 мг/кг	i.t.	Q3Dx3 дозы
4	8	Соединение 6-p3	2 мг/кг	i.t.	Q3Dx3 дозы

Примечание: i.t.: внутриопухолевая инъекция, Q3D: один раз в 3 дня.

Способ эксперимента: Каждой мыши подкожно инокулировали опухолевые клетки типа CT-26 (1×10⁵) в 0,1 мл на правый бок. Регулярно наблюдали рост опухоли, когда объем опухоли достигал 150 мм³, мышей рандомизировали на основании объема опухоли и массы тела и лечили по схеме. Вес и размер опухоли мышей измеряли 2-3 раза в неделю на протяжении всего эксперимента.

Формула размера опухоли:

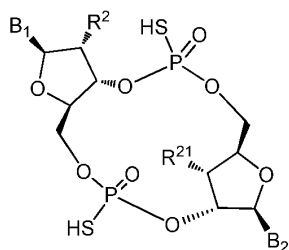
объемы опухоли (мм³)=0,5×(размер опухоли по длинной оси×размер опухоли по короткой оси²).

Кривые роста опухоли для различных 4 групп показаны на чертеже. Результат показал, что по сравнению с положительным контролем сравнительного соединения 1 соединение по настоящему изобретению может показывать лучшую эффективность на модели подкожной опухоли толстой кишки типа CT-26 у мышей.

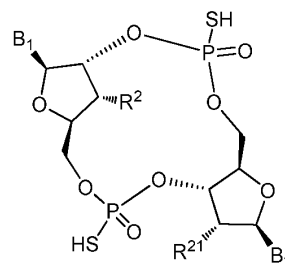
Примечание: сравнительное соединение 1, использованное в вариантах реализации биологических методов анализа 1 и 3, представляло собой MLRR-CDA (соль аммония), номер CAS: 1638750-96-5, способ синтеза может относиться к соединению 22 заявки на патент PCT WO 2014/189805 A1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аналог циклического динуклеотида, который представляет собой соединение общей структурной формулы (VI) или (VII), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль;

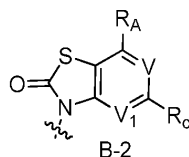


(VI)

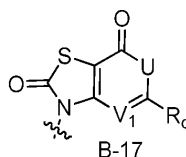


(VII)

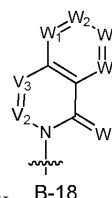
где



B-2

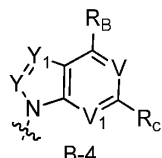


B-17



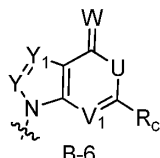
B-18

B₁ представляет собой



B-4

или



B-6

B₂ представляет собой

R² независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, тиол, amino, азио, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкокси, галоген-C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино, OC(O)R^a или OR^a; C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксильного, amino, азио и циано;

R²¹ независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, тиол, amino, азио, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкокси, галоген-C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино, OC(O)R^a или OR^a; C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксильного, amino, азио и циано;

каждые Y и Y₁ независимо представляют собой CR_E или N;

U представляет собой CHR_{E'} или NR_{D'};

каждые V и V₁ независимо представляют собой CR_{E''} или N, каждые V₂ и V₃ независимо представляют собой N или CH;

W представляет собой O или S;

каждый W₁ представляет собой N или CH, каждый W₂ представляет собой CR_{F'}, W₃ и W₄ независимо представляют собой CH;

каждый из R_A, R_B, R_C, R_E, R_{E'}, R_{E''} и R_{F'} независимо представляет собой H, галоген, -CN, -NO₂, -N₃, R^c, -SR^c, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^bR^c, -C(O)OR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(O)R^c, -N(R^b)C(O)OR^c, -N(R^a)C(O)NR^bR^c, -NR^bS(O)₂R^c, -NR^bC(=NH)R^c, -NR^bC(=NR^c)NH₂, -S(O)₁₋₂R^c, -S(O)₂NR^bR^c или -NR^aS(O)₂NR^bR^c;

R_{D'} независимо представляет собой H или R^c;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₁₀ алкил, галоген-C₁₋₆ алкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₈ алкенил, замещенный или незамещенный C₂₋₈ алкинил, замещенный или незамещенный C₃₋₁₀ циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆₋₁₀ арил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил, замещенный или незамещенный C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил, замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆ алкил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил-C₁₋₆ алкил; C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆ алкил или 5-10-членный гетероарил-C₁₋₆ алкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более R^d;

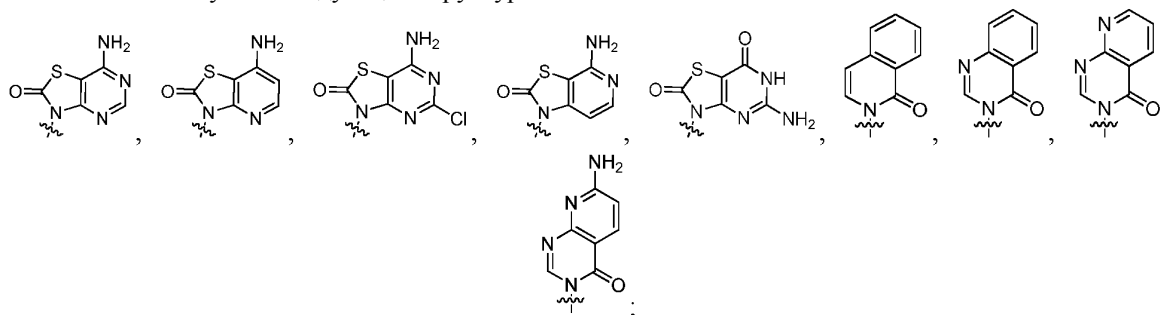
каждый R^d независимо представляет собой галоген, галоген-C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил, -CN, -N₃, -SR^c, -OR^c, -C(O)R^c, -NR^cR^c, замещенный или незамещенный C₆₋₁₀ арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, замещенный или незамещенный C₃₋₁₀ циклоалкил или заме-

щенный или незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил; C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, amino, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино и галоген- C_{1-4} алкокси;

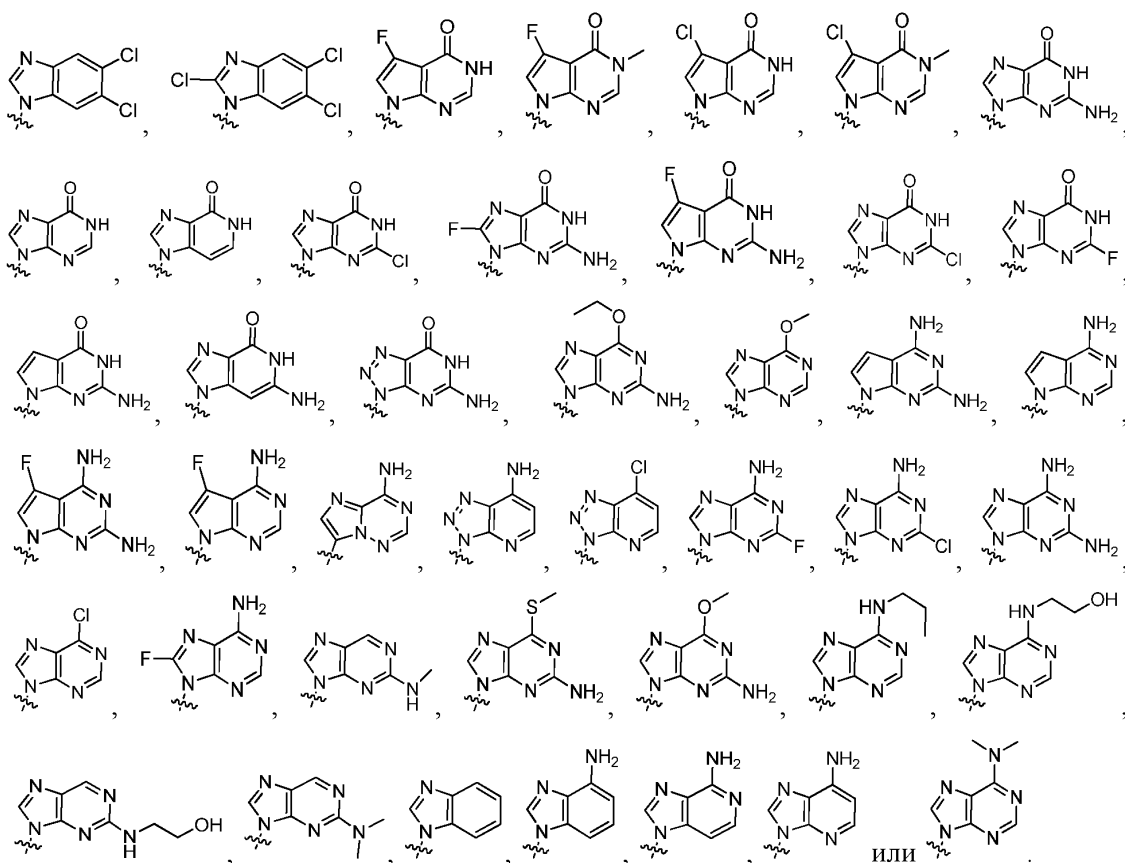
каждый из R^e и $R^{e'}$ независимо представляет собой C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-10} алкил, галоген- C_{1-6} алкил;

где каждый гетероарил независимо включает 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы; и каждый гетероциклоалкил независимо включает 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы.

2. Аналог циклического динуклеотида, который представляет собой соединение общей структурной формулы (VI) или (VII), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где B_1 представляет собой любую из следующих структур:



и/или B_2 представляет собой любую из следующих структур:

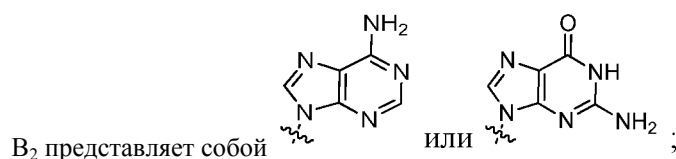
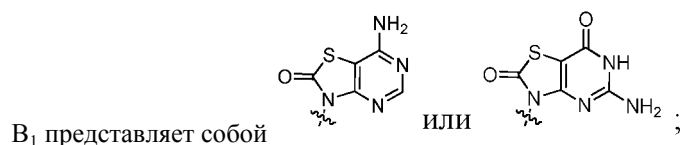


3. Аналог циклического динуклеотида, который представляет собой соединение общей структурной формулы (VI) или (VII), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R^2 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

и/или R^{21} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

и/или каждый R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил или галоген- C_{1-4} алкил.

4. Аналог циклического динуклеотида, который представляет собой соединение общей структурной формулы (VI) или (VII), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

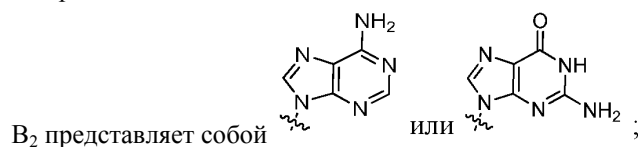
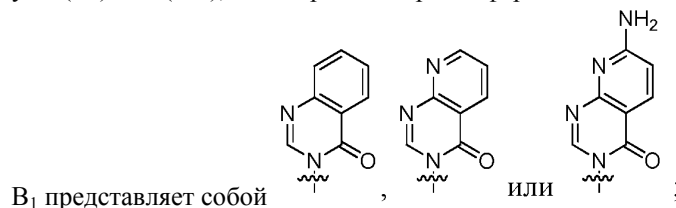


R^2 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

R^{21} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

каждый R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил или галоген- C_{1-4} алкил.

5. Аналог циклического динуклеотида, который представляет собой соединение общей структурной формулы (VI) или (VII), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где



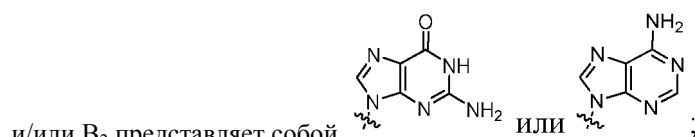
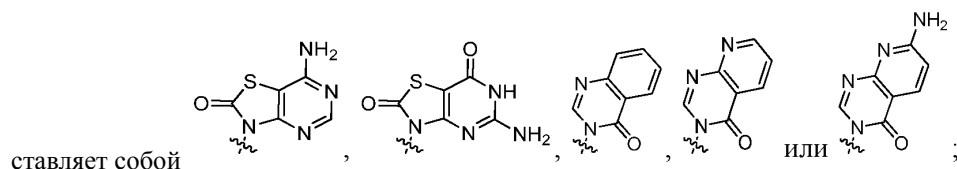
R^2 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

R^{21} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил или OR^a ;

каждый R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил или галоген- C_{1-4} алкил.

6. Аналог циклического динуклеотида, который представляет собой соединение общей структурной формулы (VI) или (VII), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где стереоконфигурация Р представляет собой (Sp, Sp), (Sp, Rp), (Rp, Rp) или (Rp, Sp).

7. Аналог циклического динуклеотида, который представляет собой соединение общей структурной формулы (VI) или (VII), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.6, где B_1 пред-



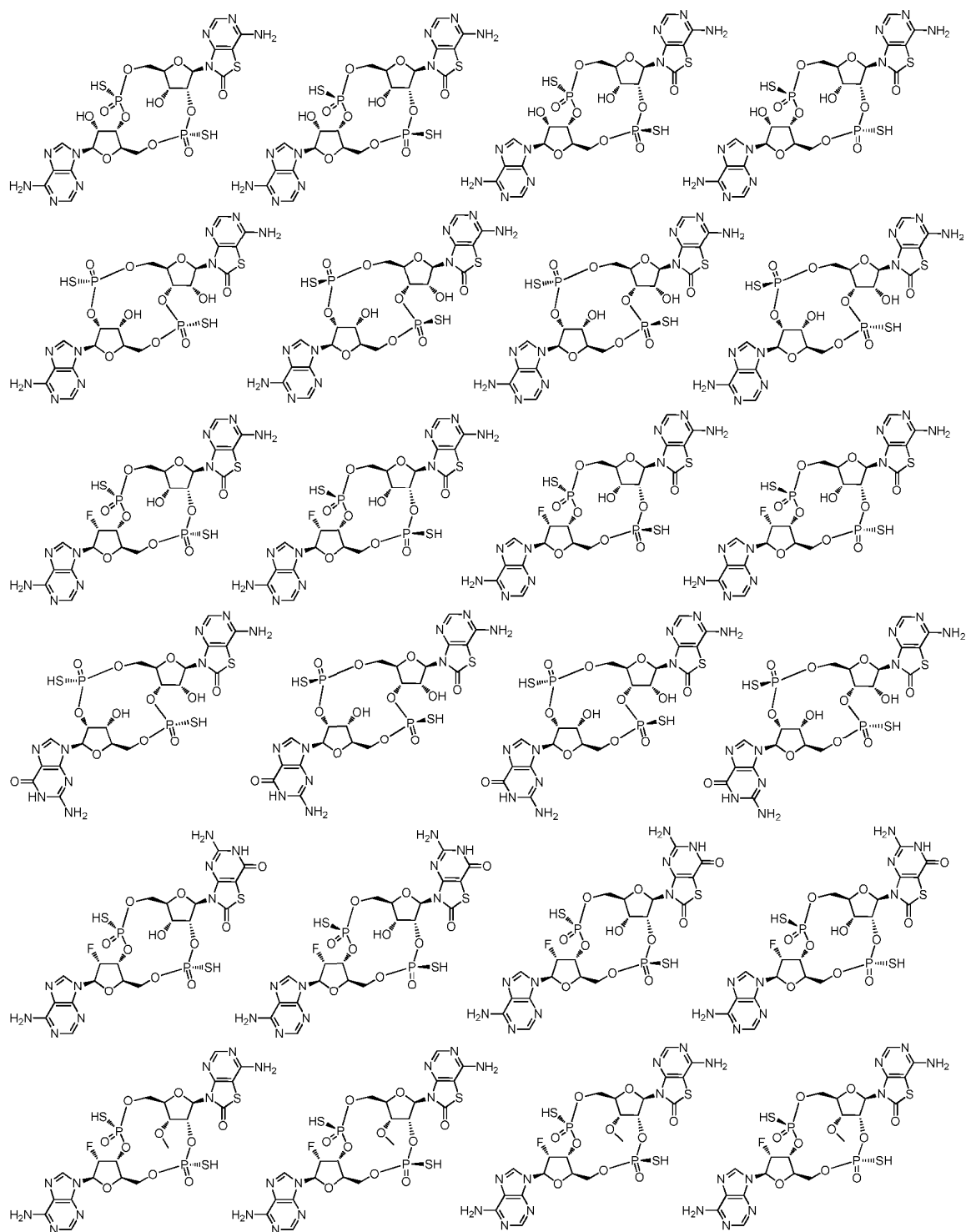
в формуле VI R^2 представляет собой -OH;

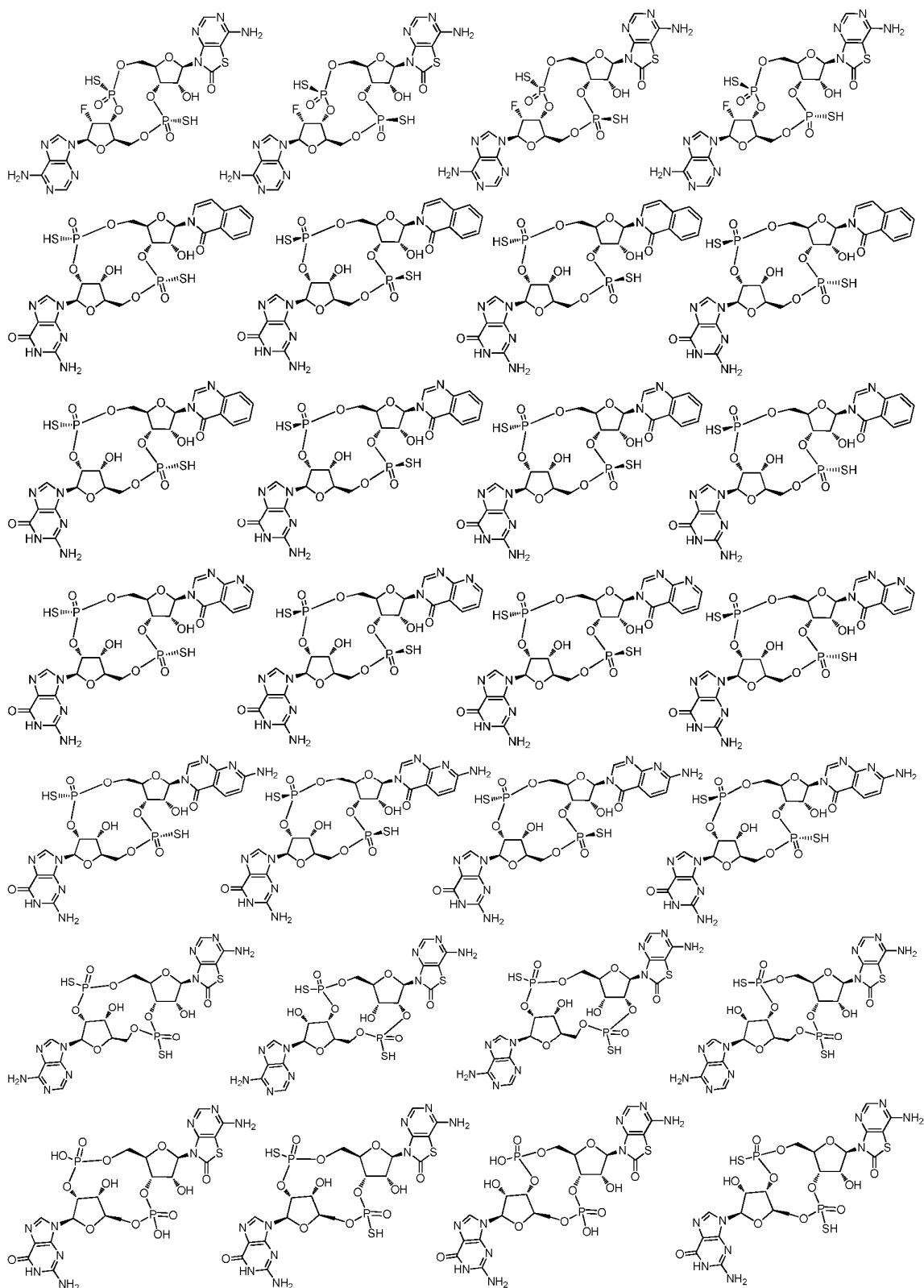
R^{21} представляет собой -OH;

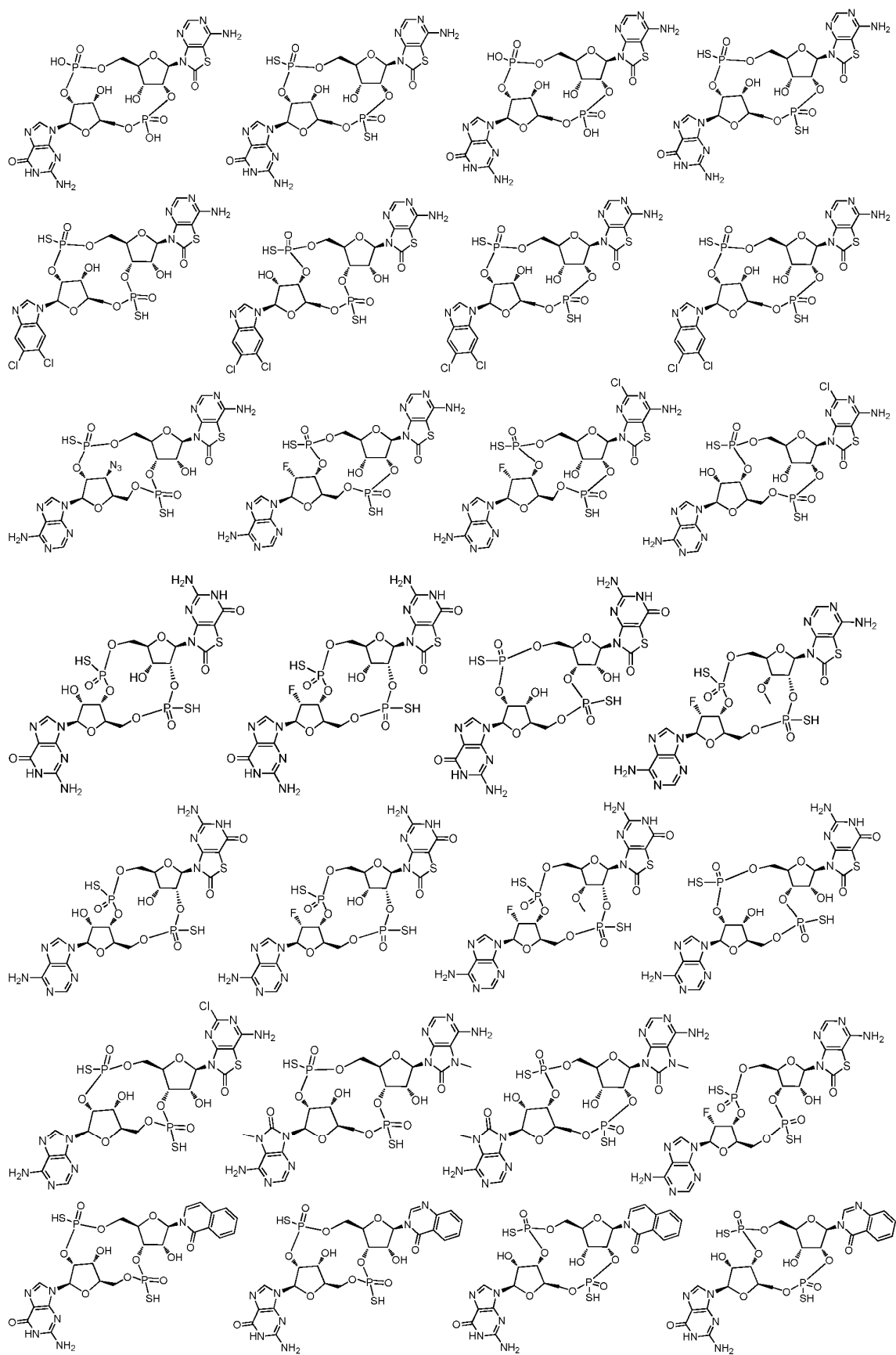
в формуле VII R^2 представляет собой -OH или -OCH₃;

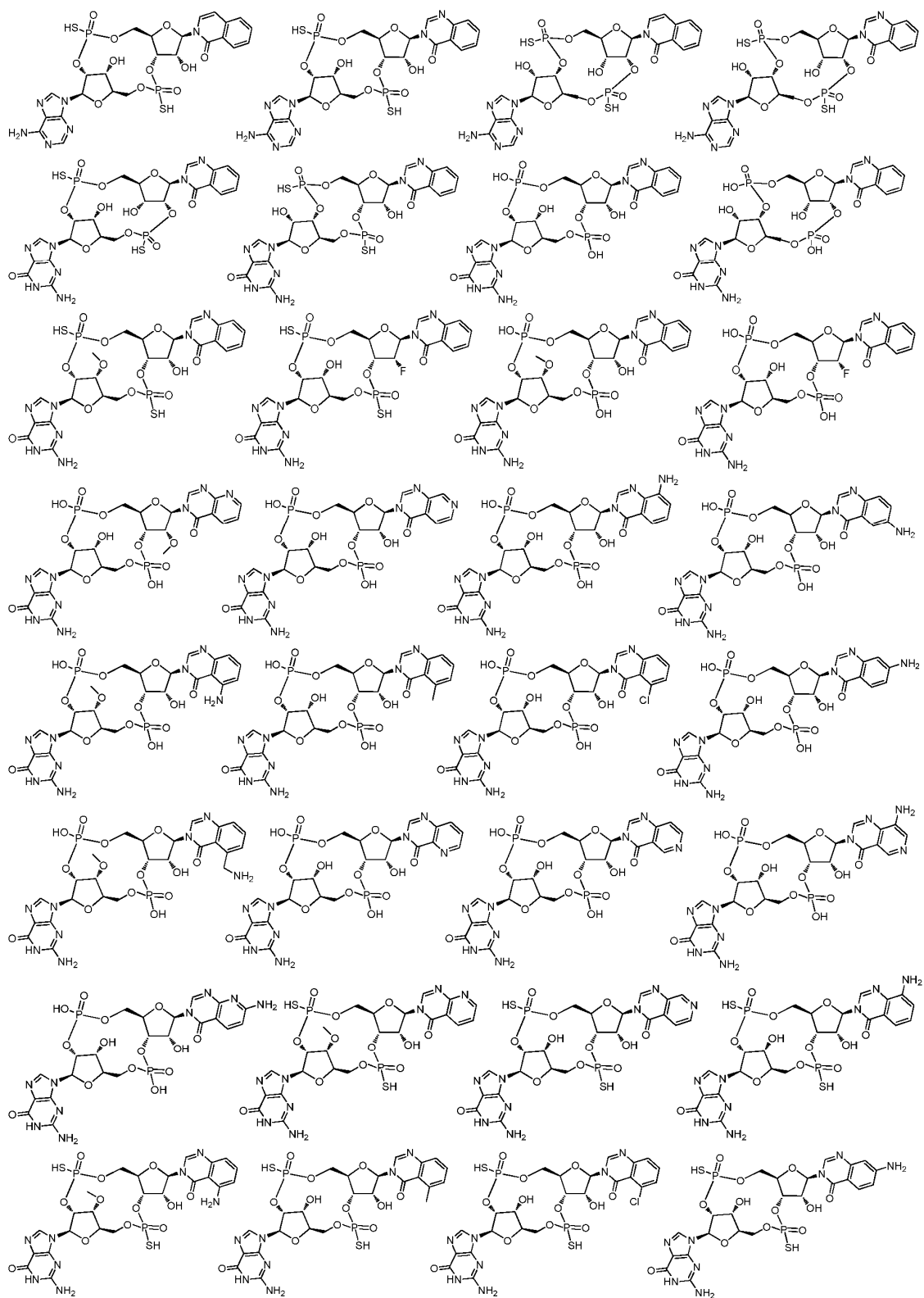
R^{21} представляет собой -OH или F.

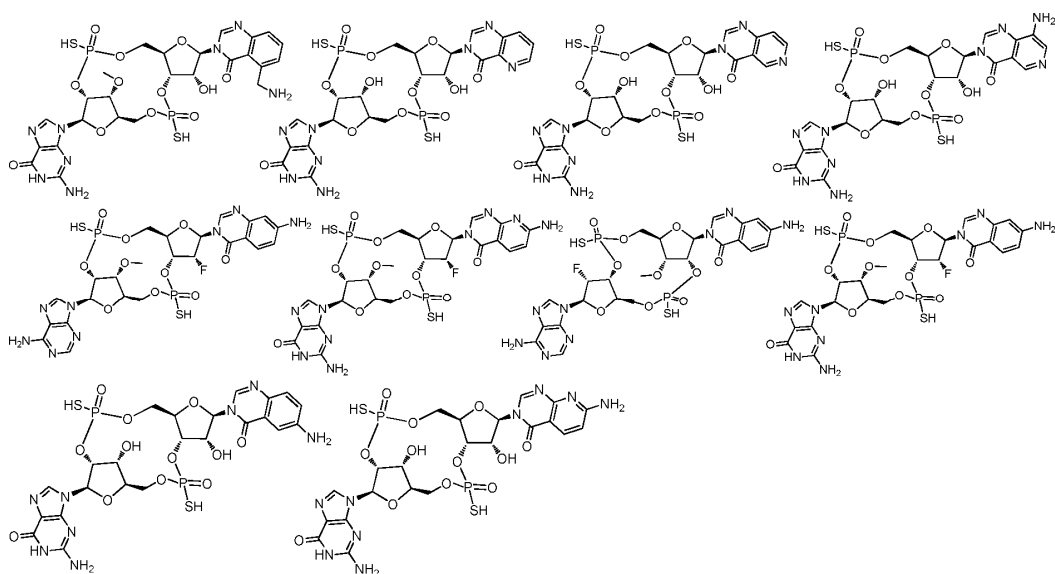
8. Аналог циклического динуклеотида, который имеет любую из следующих структур, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:









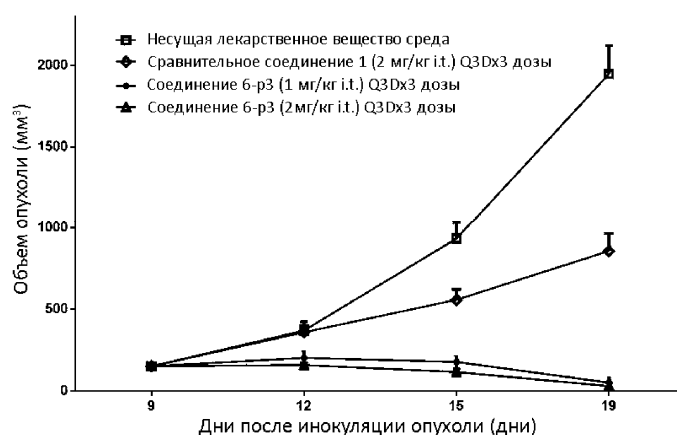


9. Фармацевтическая композиция в качестве агониста STING (стимулятора генов интерферона), содержащая терапевтически эффективное количество соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере по одному из пп.1-8, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10. Применение соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере по одному из пп.1-8 или фармацевтической композиции по п.9 для получения агониста STING, адъюванта вакцины или лекарственного препарата для лечения, облегчения и/или предотвращения заболевания, опосредованного STING, или для регулирования пролиферации Т-клеток или других иммунных клеток, или для лечения и/или облегчения злокачественных новообразований.

11. Применение по п.10, где заболевание, опосредованное STING, представляет собой вирусную инфекцию или другие инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания или злокачественные новообразования.

12. Комбинированный состав, содержащий соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по меньшей мере по одному из пп.1-8 или фармацевтическую композицию по п.9 и другие виды терапевтических агентов для лечения рака.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2