

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192369** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.04.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.03.05

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) **62/814,025; 62/879,178**

(32) **2019.03.05; 2019.07.26**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/021120**

(87) **WO 2020/181050 2020.09.10**

(71) Заявитель:
Ф-СТАР ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (GB)

(72) Изобретатель:

**Ийер Радхакришнан П., Падманабхан
Ситхараманьер, Баскаран
Субраманиан, Шери Анджанеюлу,
Клири Диллон, Мastroлиа Рон, Чжоу
Шенхуа, Чхалла Шрирупа, Гими
Райоманд Х., Наир Вишал, Супниах
Лина Праба (US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В данном документе раскрыты соединения и композиции для ингибирования экспрессии паттерн-распознающего рецептора (например, STING) и способы их применения.

A1

202192369

202192369

A1

СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета согласно предварительным заявкам на патент США №№ 62/879178, поданной 26 июля, 2019 года; и 62/814025, поданной 5 марта, 2019 года; содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В клетках млекопитающих в процессе эволюции появилось несколько внутриклеточных сенсоров, которые распознают аномальные частицы (например, ДНК) в цитозоле и в ответ запускают врожденную иммунную реакцию. Примеры таких сенсоров включают эндосомальные Toll-подобные рецепторы, экспрессируемые в плазмацитоидных дендритных клетках (pDC) и В-клетках; белок 2, отсутствующий в клетках меланомы (AIM2), который распознает двухцепочечную ДНК (dsDNA) и индуцирует активацию провоспалительных цитокинов IL1b и IL18; и стимулятор генов интерферона (STING), который связывается с циклическими динуклеотидами (CDN) и приводит к индукции интерферон- и NF- κ B-опосредованных путей передачи сигнала.

Другой пример сенсора dsDNS представляет собой синтазу циклических GMP-AMP (cGAS), которая в ответ на активацию использует клеточные АТФ и ГТФ для получения CDN, 2'3'-cGAMP (т. е. природного агониста STING). Указанные CDN связываются со STING и запускают движение STING из эндоплазматического ретикулума (ER) к аппарату Гольджи, что в свою очередь активирует транскрипционные факторы, такие как IRF3 и NF- κ B, с индукцией экспрессии генов и выработки цитокинов.

Кроме того, хотя IFN I типа являются необходимыми для защиты хозяина от микробных инфекций, выработка IFN в ответ на аномальный врожденный иммунный сигнал может возникать из-за ошибки различения собственных и чужеродных нуклеотидов. В свою очередь, это может привести к воспалительным нарушениям, таким как системная красная волчанка (SLE) или ревматоидный артрит. Таким образом, неспособность соответствующим образом разрушать или обрабатывать собственную ДНК, присутствующую в цитоплазме, может привести к воспалению, опосредованному сигнальным каскадом cGAS-STING-IFN. Фактически, было продемонстрировано, что у людей возникают генетические дефекты в экзонуклеазах, которые разрушают ДНК в цитоплазме, что приводит к разнообразным аутоиммунным состояниям. Например, Treh1,

ядерная 3'-5' ДНК-экзонуклеаза, разрушает как ssDNA, так и dsDNA, присутствующие в цитоплазме. Было выяснено, что у пациентов, страдающих от синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS) и тяжелых форм SLE выявляют мутации в *Trex1*, и такие заболевания характеризуются высокими уровнями цитокинов и воспалением центральной нервной системы (например, энцефалопатией). Как доказательство тяжести таких заболеваний, множество индивидуумов, страдающих от AGS, не переживают детский возраст. Однако, в то время, когда мыши с генотипом *Trex1*^{-/-}, у которых проявляются высокие уровни цитокинов, таких как TNF- α и IL1- β , в общем умирают в течение 10 недель от рождения, мыши с генотипом *Trex1*^{-/-} *STING*^{-/-} полностью жизнеспособны, проявляя существенно сниженную активность цитокинов, незначительное количество антинуклеарных антител (ANA), и не демонстрируют значительного воспаления органов.

Trex1 также может быть необходим для уничтожения непримененной ДНК, возникающей в процессе клеточного деления, которая в ином случае может противодействовать путям врожденного иммунитета путем приведения в действие образованных из cGAS CDN - что обеспечивает усиление функции *STING*. Таким образом, потеря *Trex1* облегчает активность *STING* и выработку цитокинов, преимущественно в клетках гематопоэтического происхождения, с обуславливанием возникновения нескольких воспалительных нарушений.

Более того, было продемонстрировано, что ассоциированная с повреждением модификация ДНК, например как такая, которая возникает вследствие окисления ДНК (например, 8-гидроксигуанозин (8-OH-G)) УФ-излучением или ROS, вызванными патогенами, запускает *STING*-зависимую передачу сигнала. Такая модифицированная ДНК может избегать эффективного разрушения *Trex1*, что приводит к передаче сигнала, опосредованной *STING*, что запускает иммунные ответы у хозяина с удалением модифицированной ДНК. Удаление модифицированной ДНК является важным, поскольку она связана с некоторыми типами волчанки, например, за счет предотвращения разрушения нуклеазой и активирования некоторых цитозольных сенсоров ДНК.

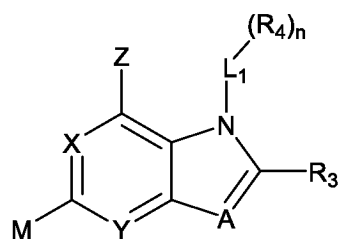
Кроме того, было описано, что мутации в *STING* могут приводить к аутовоспалительным нарушениям. Например, было выяснено, что у пациентов, страдающих от сосудистого и легочного синдрома (VAPS), системных воспалительных нарушений, которые могут обуславливать поражение ушей, носа и щек, выявляют точечные мутации в 5 экзоне *STING* (например, N154S, V155M и V147L). Такие варианты *STING* представляют собой фенотип с приобретением функции, который стимулирует выработку IFN I типа, тем самым обуславливая активацию *STING* без устойчивой

активации лиганда. Данную роль STING при VAPS в настоящее время называют STING-ассоциированная васкулопатия с развитием в раннем детском возрасте (SAVI).

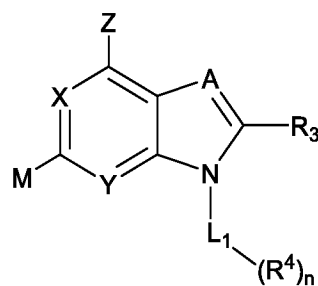
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Необходимы терапевтические средства, которые противодействуют аномальной IFN- и NF- κ B-опосредованной передаче сигнала, так как такие терапевтические средства могут быть применимыми в лечении разнообразных заболеваний, таких как артрит, SLE, SAVI и AGS, наследственная ознобленная волчанка (CHBL), ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией (RVCL), синдром Шегрена, синдром Стилла, развившийся у взрослых (AOSS /синдром Висслера-Фанкони), CANDLE, синдром Синглтона-Мертена (SGMRT), ретикулярное пигментное нарушение, сцепленное с X-хромосомой (XLPDR), спондилоэнхондродисплазия (SPENCD), NASH (разновидность NAFLD с воспалением, которое приводит к циррозу, лейкодистрофия (RVCL)), фиброз легких, идиопатический фиброз легких и географическая атрофия (GA) (также известная как атрофическая возрастная макулодистрофия (AMD) или прогрессирующая сухая AMD). Кроме того, при некоторых типах рака, где воспаление играет роль стимулятора роста опухоли, такие антагонисты могут приносить терапевтическую пользу.

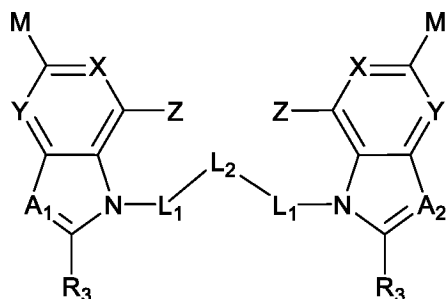
В определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы I, II, III, IV или V,



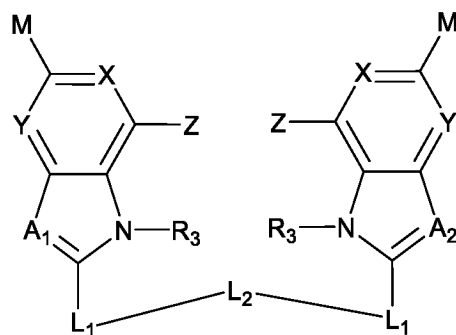
I



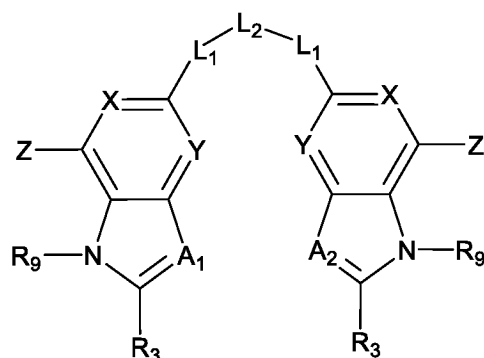
II



III



IV



V,

или их фармацевтически приемлемая соль;

где

каждый из A, A₁ и A₂ независимо представляет собой N или CH;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

каждый из M и Z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN,

CF₃, алкилокси, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₂N(R¹)(R²), OR¹, NHCOR¹, NHSO₂R¹,

NHCONHR¹, NHSO₂NHR¹, N(R¹)(R²), COR¹, CO₂R¹, CON(R¹)(R²), алкила, алкенила,

алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и гетероциклила;

каждый из L¹ и L² независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, S, N(R¹⁰),

алкиленила, алкениленила, алкиниленила, ацила, гетероарила, амидо,

сульфонамидо и гетероалкиленила; или L¹ или L² связан с R³ или Z с образованием циклоалкила, арила, амидо, сульфонамидо или гетероарила;

каждый из R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из

водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, ацила, циклоалкила,

гетероциклила, арила, аралкила, гетероарила, аминокислоты и сложного

аминоэфира; или R¹ и R² объединены с образованием гетероциклила;

R³ представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный алкил, алкилоксиалкил,

аминоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, SOR⁵, SO₂R⁵,

SO₂N(R⁵)(R⁶), COR⁵, CON(R⁵)(R⁶), галоген, CN, CF₃, SR⁵, OR⁵, NHCOR⁵,

NHCONHR⁵, NHSO₂NHR⁵ или N(R⁵)(R⁶);

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, CF₃, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷,

SO₂N(R⁷)(R⁸), OR⁷, NHCOR⁷, NHSO₂R⁷, NHCONHR⁷, NHSO₂NHR⁷, N(R⁷)(R⁸),

COR⁷, CO₂R⁷, OC(O)R⁷, CON(R⁷)(R⁸), OP(O)(OR⁷)₂ или OP(S)(OR⁷)₂, алкил,

алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклил;

и

n представляет собой целое число от 0 до 18.

В определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения определенных заболеваний (например, рака, нейродегенеративных нарушений или воспалительных нарушений) с помощью соединения или композиции по настоящему изобретению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** продемонстрированы результаты исследования, где мышей обрабатывали либо носителем, либо соединением 6 (10 мг/кг) с помощью *i.p.* инъекции в течение 1 часа с последующей обработкой с помощью SB 11285 (2 мг/кг *i.p.*). Образцы крови, селезенки и печени собирали в моменты времени, составлявшие 1 час, 4 часа и 24 часа после обработки с помощью SB 11285. Выработка IFN- β наблюдали с применением ELISA. Начальный уровень IFN- β у необработанных мышей (n=2) был необнаруживаемым во всех исследуемых тканях.

На **фиг. 2** продемонстрированы результаты исследования, где мышей обрабатывали либо носителем, либо соединением 6 (10 мг/кг) с помощью *i.p.* инъекции в течение 1 часа с последующей обработкой с помощью SB 11285 (2 мг/кг *i.p.*). Образцы крови, селезенки и печени собирали в моменты времени, составлявшие 1 час, 4 часа и 24 часа после обработки с помощью SB 11285. Выработка RANTES наблюдали с применением ELISA. Начальный уровень RANTES у необработанных мышей (n=2) был необнаруживаемым в крови, 26,6 нг/г в селезенке и 6,17 нг/г в печени.

На **фиг. 3** продемонстрированы результаты исследования, где мышей обрабатывали либо носителем, либо соединением 6 (10 мг/кг) с помощью *i.p.* инъекции в течение 1 часа с последующей обработкой с помощью SB 11285 (2 мг/кг *i.p.*). Образцы селезенки собирали в моменты времени, составлявшие 1 час, 4 часа и 24 часа после обработки с помощью SB 11285. Общую РНК выделяли с применением набора для выделения RNeasy и анализировали в отношении mRNA IFN- β и IRF7 с применением RT-qPCR. Все образцы нормализовали в отношении экспрессии гена домашнего хозяйства GAPDH. Результаты показаны в виде кратного повышения по отношению к необработанным мышам.

На **фиг. 4** продемонстрированы результаты исследования, где мышей обрабатывали либо носителем, либо соединением 6 (10 мг/кг) с помощью *i.p.* инъекции в течение 1 часа с последующей обработкой с помощью 2'3'-cGAMP (10 мг/кг *i.p.*). Образцы крови собирали

в моменты времени, составлявшие 4 часа и 6 часов после обработки с помощью cGAMP. Выработка IFN- β наблюдали с применением ELISA.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Паттерн-распознающие рецепторы

Паттерн-распознающие рецепторы (PRR) представляют собой широкий класс белков, которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), консервативные среди патогенных паразитов. PAMP, как правило, представляют собой продукты путей биосинтеза, которые являются необходимыми для выживания и/или инфективности патогена, например липополисахариды, гликопротеины и нуклеиновые кислоты. Распознавание PAMP их соответствующими PRR активирует пути передачи сигнала, которые приводят к выработке иммунных факторов защиты, таких как провоспалительные и противовоспалительные цитокины, интерфероны I типа (IFN- α , IFN- β) и/или гены, стимулируемые интерфероном (ISG).

Стимулятор генов интерферона (STING) представляет собой цитозольный сенсор ДНК, полученный из микроорганизмов, который, как было продемонстрировано, в частности, является чувствительным к двухцепочечной ДНК и циклическим динуклеотидам (например, циклическому ди-GMP) (Burdette, D. L. and Vance, R. E. (2013) *Nat Immunol* 14:19-26). Две молекулы STING образуют гомодимер с α -спиралью в качестве связующего звена, присутствующей в C-концевом домене димеризации, и исследования в отношении молекулярного связывания показали, что каждый димер STING связывает одну молекулу нуклеиновой кислоты микроорганизма, например ДНК или циклического динуклеотида. При связывании лиганда STING активирует врожденный иммунный ответ посредством взаимодействия с RIG-I и IPS-1, что приводит к выработке интерферона (например, IFN- α и IFN- β) и другим событиям, следующим после передачи сигнала.

Другой класс PRR включает RIG-I, который является основным членом семейства PRR, обозначаемого как RIG-I-подобные рецепторы (RLR), которые в основном обнаруживают РНК, полученную из чужеродных источников. Он является важнейшим сенсором микробной инфекции (например, вирусной инфекции) в большинстве клеток и конститутивно экспрессируется на низких уровнях в цитозоле. После связывания с лигандом экспрессия RIG-I быстро усиливается, что приводит к повышенным концентрациям RIG-I в клетке (Jensen, S. and Thomsen, A.R. *J Virol* (2012) 86:2900-2910; Yoneyama M. et al. *Nat Immunol* (2004) 5:730-737). RIG-I является АТФ-зависимой хеликазой, содержащей центральный АТФазный домен, представляющий собой DExD/H-боксы, и тандемные рекрутирующие каспазу N-концевые домены (CARD), которые

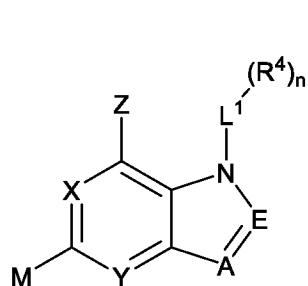
опосредуют последующую передачу сигнала. С-конец RIG-I содержит домен, связывающий ssRNA/dsRNA, который, если не связан, обеспечивает замалчивание функции CARD на N-конце. Без привязки к какой-либо теории, полагают, что при распознавании целевых структур РНК два N-концевых CARD выходят на поверхность, обеспечивая взаимодействие последующего партнера по связыванию с CARD, стимулятора 1 промотора IFN- β (IPS-1), также известного как митохондриальная противовирусная сигнальная молекула (MAVS) и CARDIF. Данное взаимодействие в свою очередь запускает дополнительную последующую передачу сигнала, такую как индукция IRF3, IRF7, NF- κ B, IFN и выработки цитокинов.

Другой класс PRR охватывает (NOD)-подобные рецепторы, содержащие нуклеотид-связывающий и олигомеризационный домен, или семейство NLR (Caruso, R. et al, *Immunity* (2014) 41:898-908), которые включают сенсор, распознающий частицы микроорганизмов, NOD2. NOD2 состоит из N-концевого CARD, размещенного в центре нуклеотид-связывающего олигомеризационного домена, и С-концевого домена, содержащего богатый на лейцин повтор, который ответственен за связывание PAMP микроорганизмов. Связывание с лигандом активирует NOD2 и, считают, что он стимулирует взаимодействие с CARD-содержащей киназой RIPK2, которая в свою очередь активирует некоторое число последующих белков, в том числе NF- κ B, MAPK, IRF7 и IRF3, последний из которых приводит к индукции интерферонов 1 типа. NOD2 экспрессируется в различных группах типов клеток, в том числе макрофагах, дендритных клетках, панетовских клетках, эпителиальных клетках (например, клетках эпителия легких, эпителиальной ткани кишечника) и остеобластах. В недавних работах также показали, что мутация NOD2 может быть связана с воспалительными нарушениями, такими как болезнь Крона, что приводит к аномальному воспалительному ответу при стимуляции.

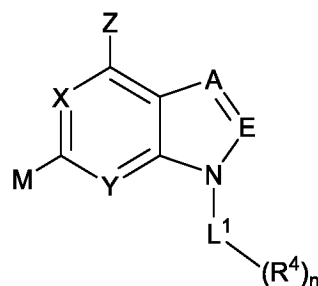
Без привязки к какой-либо теории, механизм действия соединения формулы по настоящему изобретению влечет за собой модулирование активности иммунитета организма, в котором она содержится, что может приводить к ингибированию эндогенных IFN посредством ингибирования PRR, например RIG-I, NOD2 и STING. Ингибирование может возникать за счет связывания соединения по настоящему изобретению с нуклеотид-связывающим доменом PRR (например, STING), описанным ранее, и может дополнительно приводить к ингибированию экспрессии PRR (например, экспрессии STING). Ингибирование передачи сигнала может возникать за счет непосредственного конкурирования с природным лигандом за сайт связывания PRR или, в качестве альтернативы, за счет взаимодействия с другим доменом, вне лиганд-связывающего домена PRR.

Иллюстративные соединения по настоящему изобретению

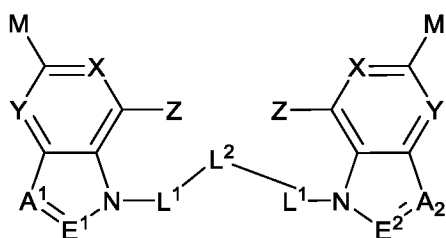
В определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы I, II, III, IV или V,



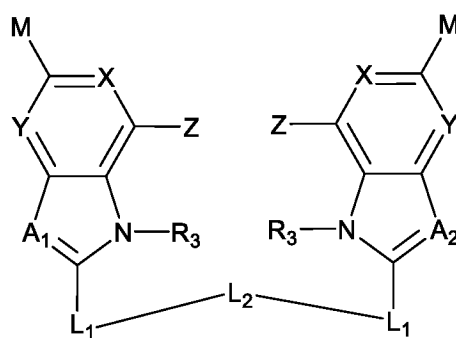
I



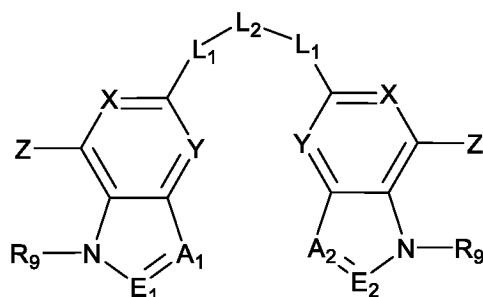
II



III



IV



V,

или их фармацевтически приемлемая соль;

где

каждый из A, A₁ и A₂ независимо представляет собой N или CH;

каждый из E, E₁ и E₂ независимо представляет собой N или CR³;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

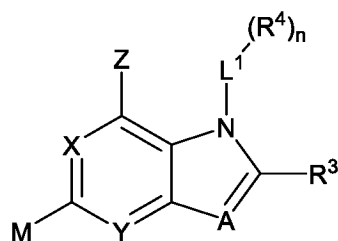
каждый из M и Z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN,

CF₃, алкилокси, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₂N(R¹)(R²), OR¹, NHCOR¹, NHSO₂R¹,

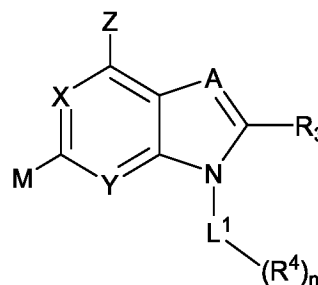
NHCONHR^1 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$, COR^1 , CO_2R^1 , $\text{CON}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и гетероциклила; каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, S, $\text{N}(\text{R}^{10})$, алкиленила, алкениленила, алкиниленила, ацила, гетероарила, амидо, сульфонамидо и гетероалкиленила; или L^1 или L^2 связан с R^3 или Z с образованием циклоалкила, арила, амидо, сульфонамидо или гетероарила; каждый из R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, ацила, циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила, гетероарила, аминокислоты и сложного аминоксифира; или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила; R^3 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкилоксиалкил, аминоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, SOR^5 , SO_2R^5 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, COR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, галоген, CN, CF_3 , SR^5 , OR^5 , NHCOR^5 , NHCONHR^5 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^5$ или $\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, CF_3 , SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, OR^7 , NHCOR^7 , NHSO_2R^7 , NHCONHR^7 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^7$, $\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, COR^7 , CO_2R^7 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{CON}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$ или $\text{OP}(\text{S})(\text{OR}^7)_2$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклил; и n представляет собой целое число от 0 до 18.

В определенных вариантах осуществления E представляет собой CR^3 . В определенных вариантах осуществления E^1 представляет собой CR^3 . В определенных вариантах осуществления E^2 представляет собой CR^3 .

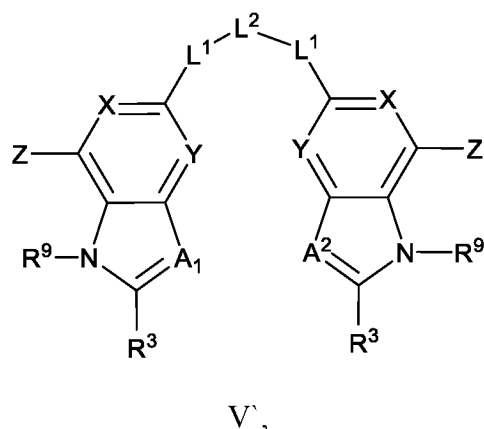
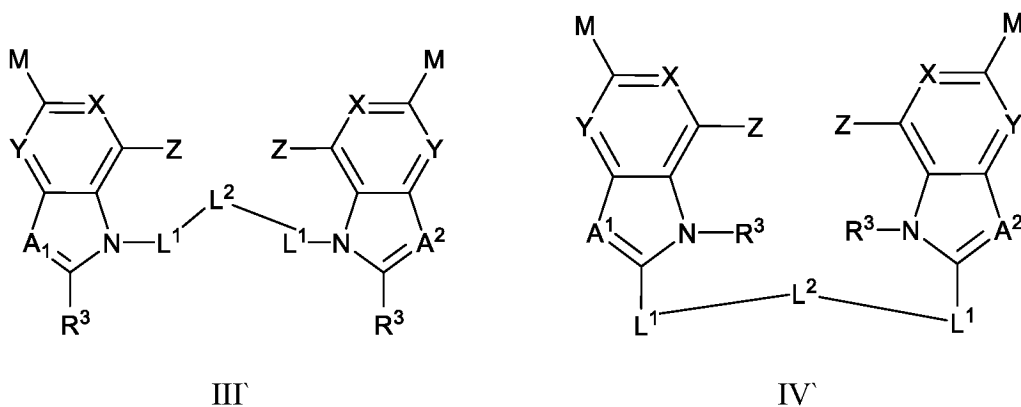
В других аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы I, II, III, IV или V,



I



II



или их фармацевтически приемлемая соль,

где

каждый из A, A₁ и A₂ независимо представляет собой N или CH;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

каждый из M и Z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, CF₃, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₂N(R¹)(R²), OR¹, NHCOR¹, NHSO₂R¹, NHCONHR¹, NHSO₂NHR¹, N(R¹)(R²), COR¹, CO₂R¹, CON(R¹)(R²), алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и гетероциклила;

каждый из L¹ и L² независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, S, N(R¹⁰), алкиленила, алкениленила, алкиниленила, гетероарила, амидо, сульфонамидо и гетероалкиленила; или L¹ или L² связан с R³ или Z с образованием циклоалкила, арила, амидо, сульфонамидо или гетероарила;

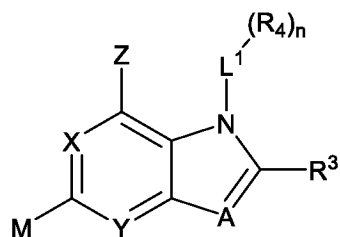
каждый из R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, гидроксильного алкила, алкинила, ацила, циклоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила и гетероарила;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, SOR^5 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^5)(R^6)$, COR^5 , $CON(R^5)(R^6)$, галоген, CN, CF_3 , SR^5 , OR^5 , $NHCOR^5$, $NHCONHR^5$, $NHSO_2NHR^5$ или $N(R^5)(R^6)$;

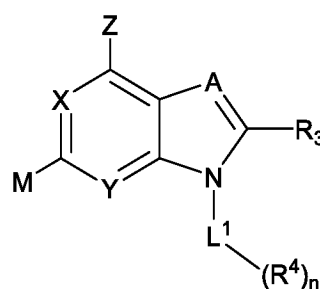
каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, CF_3 , SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)(R^8)$, OR^7 , $NHCOR^7$, $NHSO_2R^7$, $NHCONHR^7$, $NHSO_2NHR^7$, $N(R^7)(R^8)$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)(R^8)$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

n представляет собой целое число от 0 до 18.

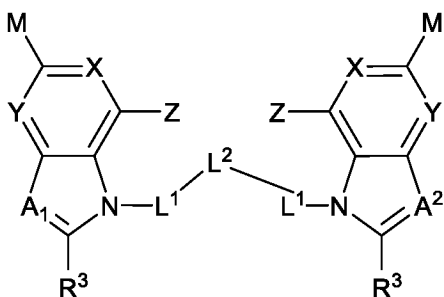
В других аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения, представленные формулой I'', II'', III'', IV'' или V'',



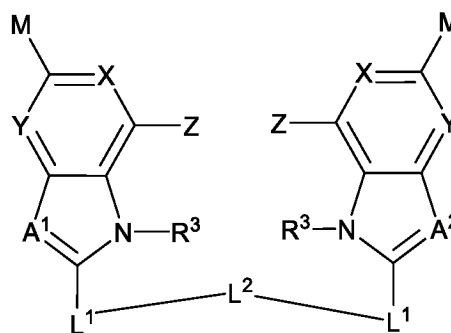
I''



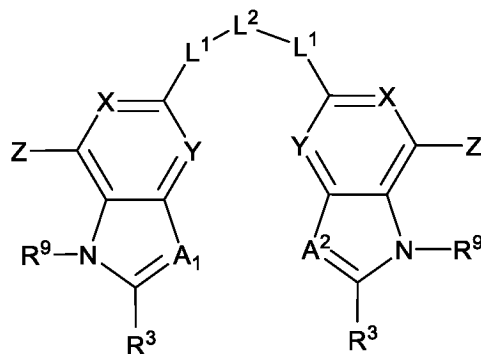
II''



III''



IV''



V'',

или их фармацевтически приемлемая соль,

где

каждый из A, A₁ и A₂ независимо представляет собой N или CH;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

каждый из M и Z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, CF₃, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₂N(R¹)(R²), OR¹, NHCOR¹, NHSO₂R¹, NHCONHR¹, NHSO₂NHR¹, N(R¹)(R²), COR¹, CO₂R¹, CON(R¹)(R²), алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и гетероциклила;

каждый из L¹ и L² независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, S, N(R¹⁰), алкиленила, алкениленила и алкиниленила; или L¹ или L² связан с R³ или Z с образованием циклоалкила, арила или гетероарила;

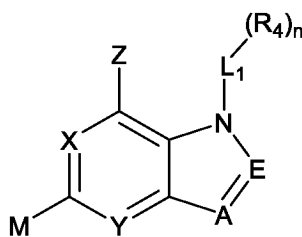
каждый из R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила;

R³ представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, SOR⁵, SO₂R⁵, SO₂N(R⁵)(R⁵), COR⁵ или CON(R⁵)(R⁶);

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, CF₃, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)(R⁸), OR⁷, NHCOR⁷, NHSO₂R⁷, NHCONHR⁷, NHSO₂NHR⁷, N(R⁷)(R⁸), COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)(R⁸), алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклил; и

n представляет собой целое число от 0 до 10.

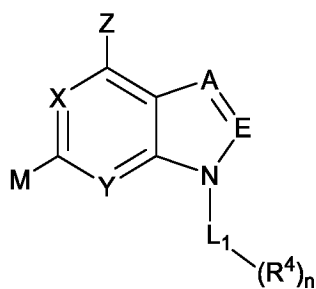
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой I,



I,

или его фармацевтически приемлемая соль.

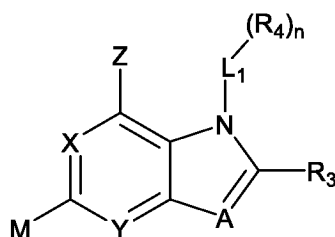
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой II,



II,

или его фармацевтически приемлемая соль.

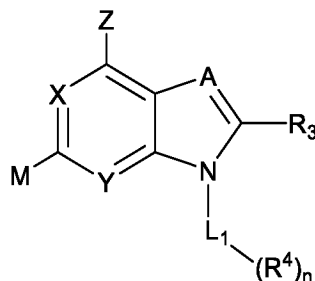
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой I,



I,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой II,



II,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления формулы I или II А представляет собой СН. В других вариантах осуществления А представляет собой N.

В определенных вариантах осуществления формулы I или II L¹ представляет собой C₁алкиленил, C₁-C₆алкиленил, C₁-C₇алкиленил, C₁-C₉алкиленил, C₁-C₁₀алкиленил, C₁-C₁₅алкиленил или C₁-C₁₆алкиленил. В определенных вариантах осуществления L¹ представляет собой C₁-C₁₅алкиленил или C₁-C₁₅гетероалкиленил (например, триэтиленгликолил). В определенных вариантах осуществления L¹ представляет собой C₁алкиленил, C₁-C₆алкиленил, C₁-C₇алкиленил, C₁-C₉алкиленил, C₁-C₁₀алкиленил или C₁-C₁₅алкиленил. В определенных вариантах осуществления C₁алкиленил, C₂алкиленил,

С₃алкиленил, С₄алкиленил, С₅алкиленил, С₆алкиленил, С₇алкиленил, С₉алкиленил, С₁₀алкиленил или С₁₅алкиленил. В определенных вариантах осуществления L¹ представляет собой С₁алкиленил, С₂алкиленил, С₃алкиленил, С₄алкиленил, С₅алкиленил, С₆алкиленил, С₇алкиленил, С₉алкиленил, С₁₀алкиленил, С₁₅алкиленил или С₁₆алкиленил. В других вариантах осуществления L₁ представляет собой С₁₁гетероалкиленил (например, триэтиленгликолил). В еще других вариантах осуществления L₁ представляет собой ацил (например, С₄ацил). В определенных вариантах осуществления углерод в L¹ заменен гетероциклилом (например, пирролидинилом, пиперидинилом или пиперазинилом). В определенных вариантах осуществления углерод в L¹ заменен кислородом. В определенных вариантах осуществления углерод в L¹ заменен азотом (например, -NH- или -N(алкил)-).

В определенных вариантах осуществления формулы I или II R⁴ представляет собой CO₂R⁷, COR⁷, арил (например, метоксифенил), гетероциклил (например, пиперазинонил), OR⁷, гетероциклил (например, морфолинил), гетероарил (например, тетразолил или метилтетразолил), CON(R⁷)(R⁸), OP(O)(OR⁷)₂ или OP(S)(OR⁷)₂. В определенных вариантах осуществления R⁷ и R⁸ объединены с образованием гетероциклила (например, пиперидинила или морфолинила).

В определенных вариантах осуществления R⁴ представляет собой CO₂R⁷, арил (например, метоксифенил), гетероциклил (например, пиперазинонил) или OR⁷. В определенных вариантах осуществления гетероциклил содержит азот (например, пиперидинил). В определенных вариантах осуществления гетероциклил содержит азот (например, пиперидинил или метилпиперидинил). В определенных вариантах осуществления азот замещен кислородом (например, оксид). В других вариантах осуществления азот замещен ацилом.

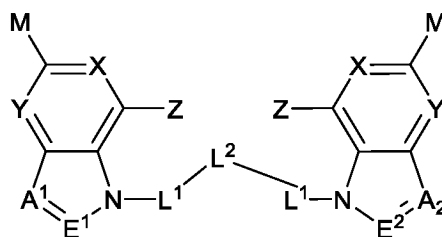
В других вариантах осуществления R⁴ представляет собой OC(O)R⁷. В других вариантах осуществления R⁴ представляет собой COR⁷. В определенных вариантах осуществления R⁷ представляет собой алкил (например, метил, этил, изопропил или третичный бутил), гетероалкил, аралкил (например, метоксифенилметиленил), гидроксиалкил (например, гидроксиэтил, гидроксипропил или дигидроксипропил) или гетероциклилалкил (например, диметилдиоксоланметил). В определенных вариантах осуществления R⁷ представляет собой аминокислоту или сложный аминоэфир. В определенных вариантах осуществления аминокислота или сложный аминоэфир являются такими, которые встречаются в природе. В определенных вариантах осуществления сложный аминоэфир представляет собой сложный метиловый эфир валина. В определенных вариантах осуществления R⁷ представляет собой алкил (например, метил или этил) или аралкил (например, метоксифенилметиленил). В определенных вариантах

осуществления R^7 представляет собой алкил (например, метил, этил или изопропил). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой гетероалкил (например, диэтиленгликолил, гидроксиэтил, гидроксипропил или дигидроксипропил). В определенных вариантах осуществления, где R^7 представляет собой циклоалкилалкил (например, циклопропилалкил). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой дейтероалкил (например, дейтерометил). В определенных вариантах осуществления углерод в R^7 , который связан с R^4 , находится в *S*-конфигурации. В других вариантах осуществления углерод в R^7 , который связан с R^4 , находится в *R*-конфигурации. В определенных вариантах осуществления R^7 замещен гидроксилом. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

В других вариантах осуществления R^4 представляет собой $OP(O)(OR^7)_2$ или $OP(S)(OR^7)_2$. В определенных вариантах осуществления каждый R^7 представляет собой H. В других вариантах осуществления один R^7 представляет собой H, и другой R^7 представляет собой алкил (например, цианоэтил). В других вариантах осуществления R^4 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления R^7 и R^8 одновременно представляют собой H. В других вариантах осуществления R^7 представляет собой H, и R^8 представляет собой алкил (например, метил). В других вариантах осуществления R^7 и R^8 одновременно представляют собой алкил (например, метил). В определенных вариантах осуществления один или несколько атомов водорода в R^7 заменены дейтерием. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой ацил (например, $C(O)CH_3$). В других вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген (например, хлор).

В определенных вариантах осуществления формул I или II n равняется 0, 1 или 2.

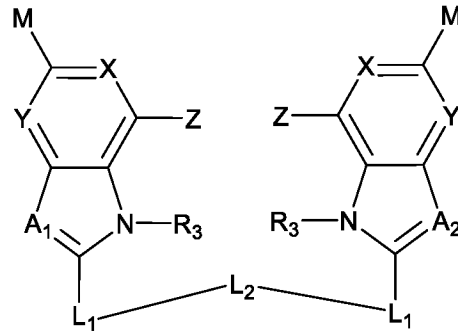
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой III,



III,

или его фармацевтически приемлемая соль.

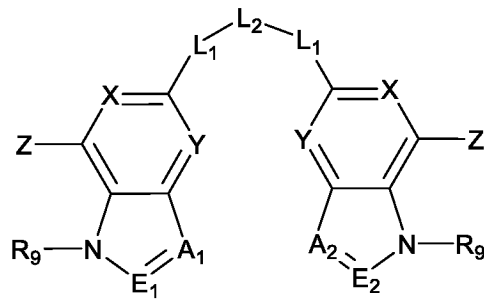
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой IV,



IV,

или его фармацевтически приемлемая соль.

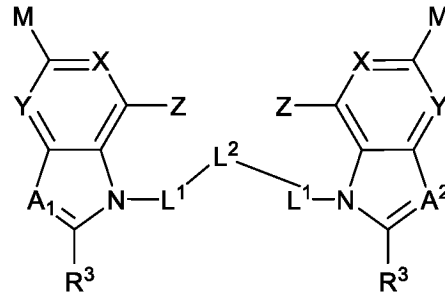
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой V,



V,

или его фармацевтически приемлемая соль.

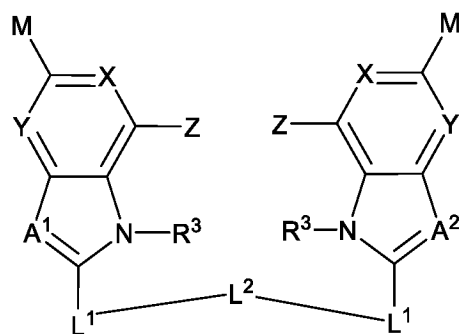
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой III',



III',

или его фармацевтически приемлемая соль.

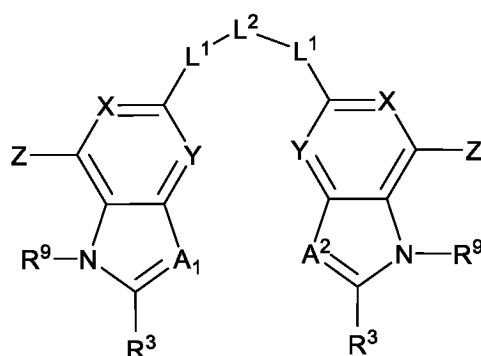
В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой IV,



IV,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой V,



V,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления формул III, IV и V A_1 представляет собой N.

В определенных вариантах осуществления формул III, IV и V A_2 представляет собой N.

В определенных вариантах осуществления формул III, IV и V L^1 представляет собой C_1 - C_{17} алкиленил, C_1 - C_{17} алкениленил или C_1 - C_{17} алкиниленил. В определенных вариантах осуществления L^1 представляет собой C_4 алкиленил, C_8 алкиленил, C_{10} алкиленил или C_{12} алкиленил. В других вариантах осуществления формул III, IV и V каждый L^1 представляет собой кислород. В других вариантах осуществления формул III, IV и V каждый L^1 представляет собой связь.

В определенных вариантах осуществления формул III, IV и V L^2 представляет собой C_1 - C_{17} алкиленил, C_1 - C_{17} алкениленил или C_1 - C_{17} алкиниленил. В определенных вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_{17} алкиленил. В определенных вариантах осуществления L^2 представляет собой C_2 алкиленил или C_4 алкиленил. В других вариантах осуществления L^2 представляет собой C_4 алкениленил. В определенных вариантах

осуществления стереохимия алкена соответствует *цис*. В других вариантах осуществления стереохимия алкена соответствует *транс*.

В определенных вариантах осуществления формул III, IV и V углерод в L^1 или L^2 заменен ацилом или амидо. В определенных вариантах осуществления углерод в L^1 или L^2 заменен сульфонамидо.

В определенных вариантах осуществления формул III, IV и V углерод в L^1 или L^2 замещен оксо (т. е. =O). В определенных вариантах осуществления углерод в L^1 или L^2 замещен CO_2R^1 .

В определенных вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_{17} алкиленил (например, C_1 - C_2 алкиленил).

В определенных вариантах осуществления формул III, IV и V R^1 представляет собой алкил (например, метил).

В определенных вариантах осуществления формул I, II, III, IV и V X представляет собой N. В других вариантах осуществления X представляет собой CH.

В определенных вариантах осуществления формул I, II, III, IV и V Y представляет собой N. В других вариантах осуществления Y представляет собой CH.

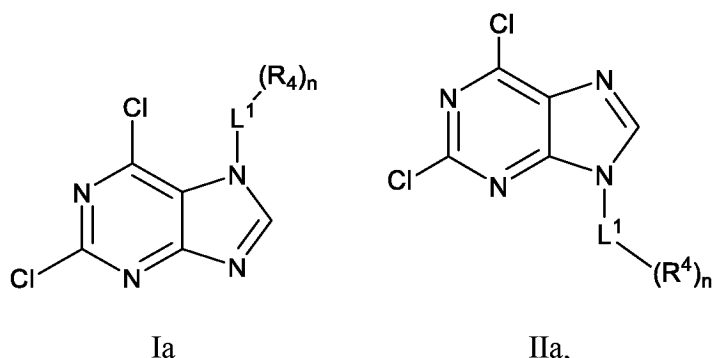
В определенных вариантах осуществления формул I, II, III, IV и V R^3 представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой алкил (например, метил). В еще других вариантах осуществления R^3 представляет собой галогеналкил (например, хлорметил). В еще других вариантах осуществления R^3 представляет собой алкилоксиалкил (например, метоксиметил). В еще других вариантах осуществления R^3 представляет собой гидроксипалкил (например, гидроксиметил). В еще других вариантах осуществления R^3 представляет собой аминоалкил (например, диэтиламино). В других вариантах осуществления R^3 представляет собой гидроксил. В еще других вариантах осуществления R^3 представляет собой арил (например, фенил). В еще других вариантах осуществления R^3 представляет собой алкинил (например, этинил). В определенных вариантах осуществления алкин замещен циклоалкилом (например, циклопропилом). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой гетероциклилалкил (например, морфолинилалкил).

В определенных вариантах осуществления формул I, II, III, IV и V Z представляет собой водород. В других вариантах осуществления Z представляет собой алкилокси (например, этилокси). В еще других вариантах осуществления Z представляет собой гидроксил или галоген (например, Cl). В определенных вариантах осуществления Z представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления Z представляет собой CN. В еще других вариантах осуществления Z представляет собой амино (например, NH_2). В

еще других вариантах осуществления Z представляет собой SR^1 , SO_2R^1 или $N(R^1)(R^2)$. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой водород или алкил (например, метил, этил или гексил). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой алкил (например, метил, этил, изопропил или гексил). В определенных вариантах осуществления алкил замещен сульфонамидо (например, SO_2NH_2) или карбоксилем (например, CO_2H). В определенных вариантах осуществления алкил замещен амино или алкиламино (например, диметиламино). В других вариантах осуществления алкил замещен гидроксилом. В еще других вариантах осуществления алкил замещен гетероциклилом (например, морфолинилом). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород или алкил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой алкил (например, метил).

В определенных вариантах осуществления формул I, II, III, IV и V M представляет собой водород, галоген (например, Cl) или NH_2 . В определенных вариантах осуществления M представляет собой галоген (например, Cl или F). В других вариантах осуществления M представляет собой CN . В еще других вариантах осуществления M представляет собой $N(R^1)(R^2)$. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой H , и R^2 представляет собой ацил.

В определенных вариантах осуществления формулы I или II соединение представлено формулой Ia или IIa,



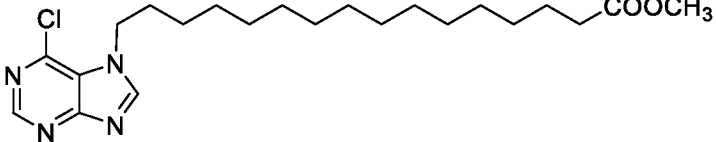
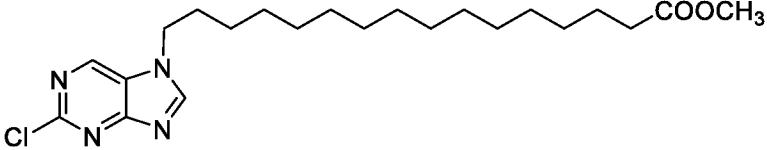
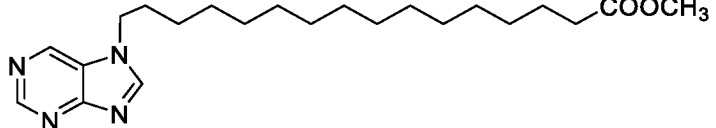
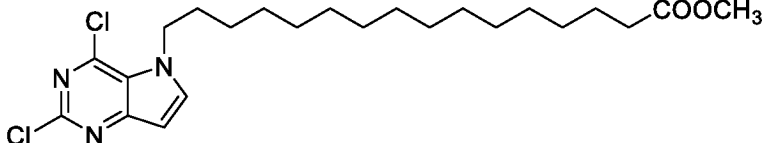
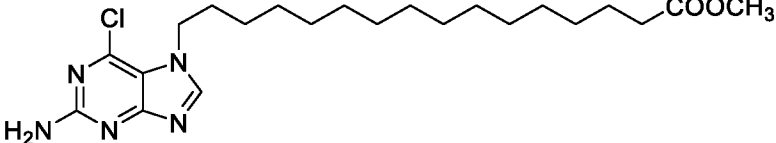
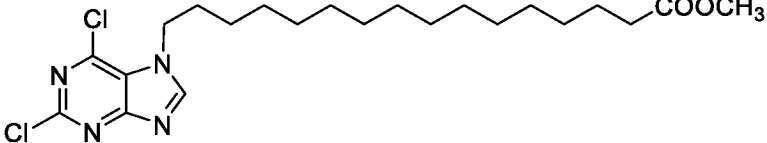
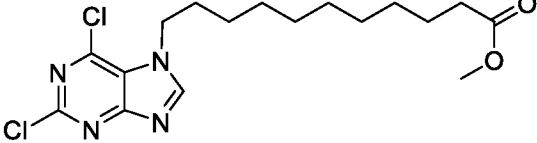
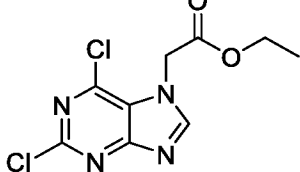
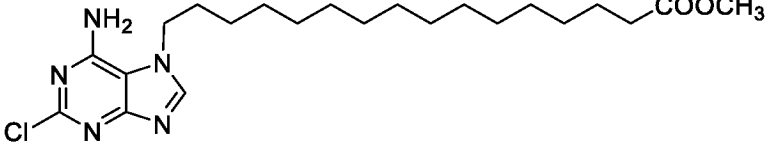
или его фармацевтически приемлемая соль.

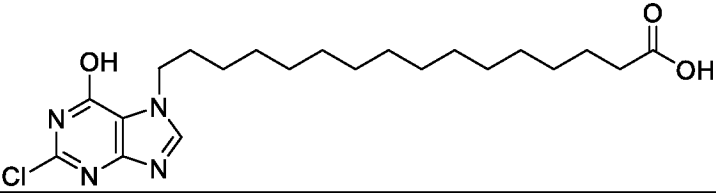
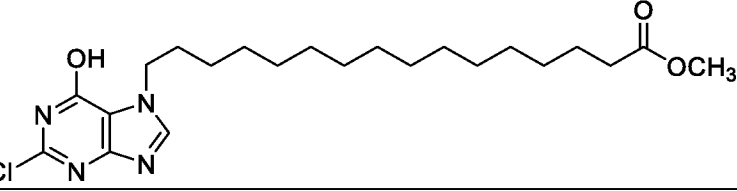
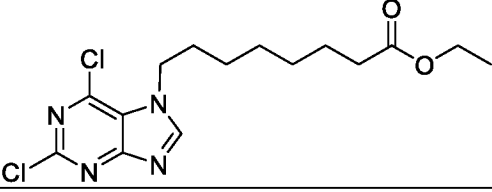
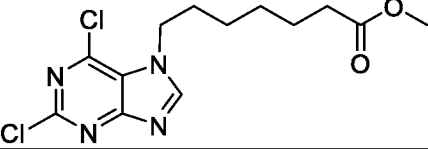
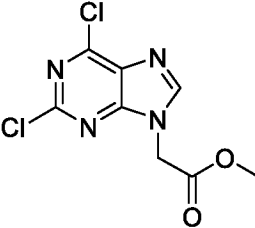
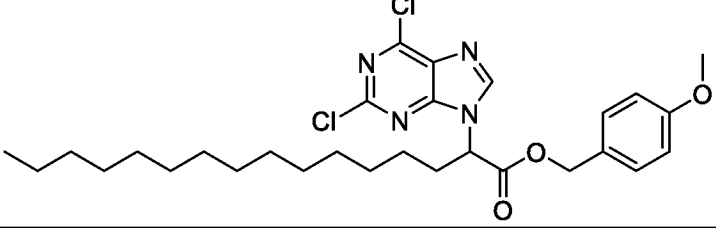
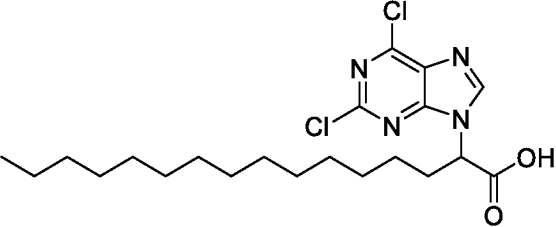
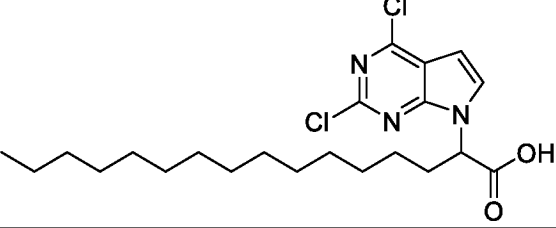
В определенных вариантах осуществления формулы Ia или IIa L^1 представляет собой C_1 алкиленил, C_1 - C_6 алкиленил, C_1 - C_7 алкиленил, C_1 - C_9 алкиленил, C_1 - C_{10} алкиленил или C_1 - C_{15} алкиленил. В определенных вариантах осуществления L^1 представляет собой C_1 алкиленил, C_6 алкиленил, C_7 алкиленил, C_9 алкиленил, C_{10} алкиленил или C_{15} алкиленил.

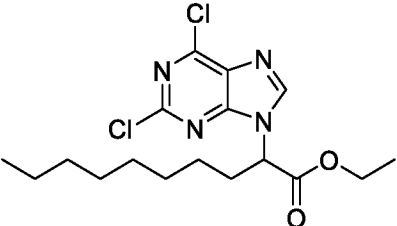
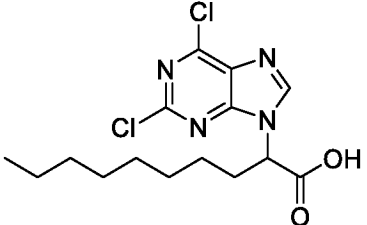
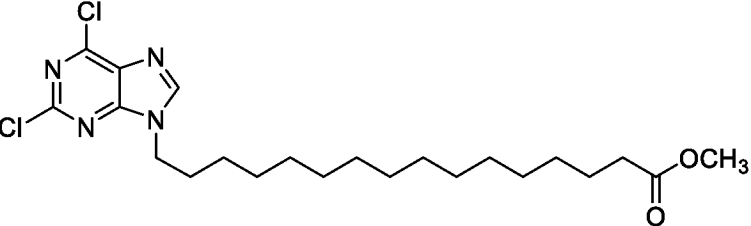
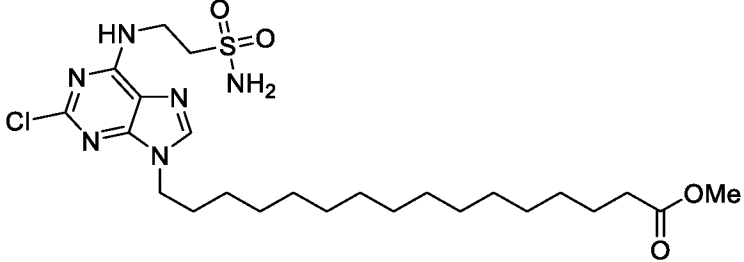
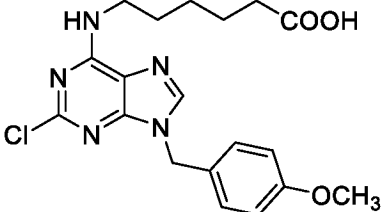
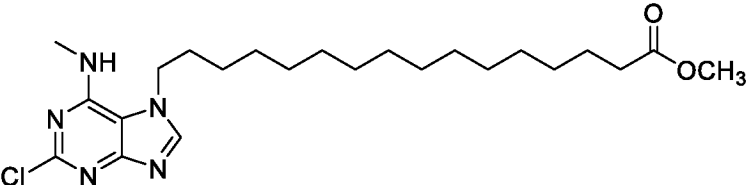
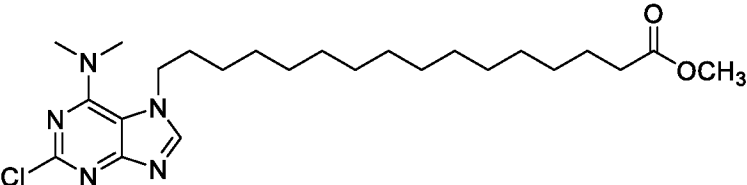
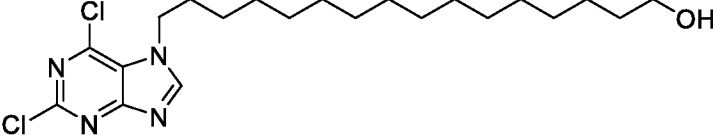
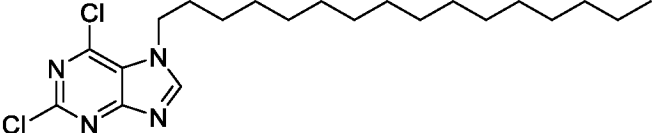
В определенных вариантах осуществления формулы Ia или IIa R^4 представляет собой CO_2R^1 , арил (например, метоксифенил), гетероциклил (например, пиперазинонил) или OR^1 . В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой алкил (например, метил или этил) или аралкил (например, метоксифенилметиленил).

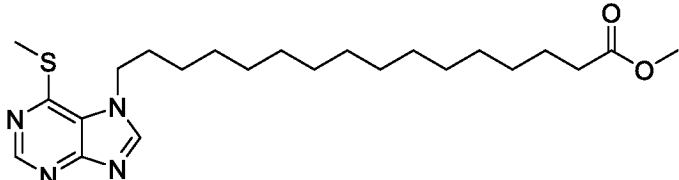
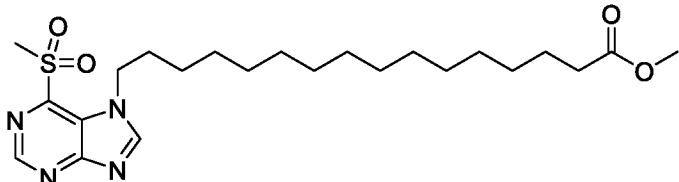
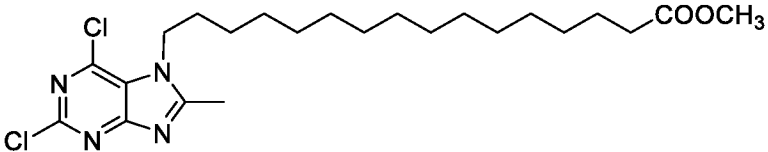
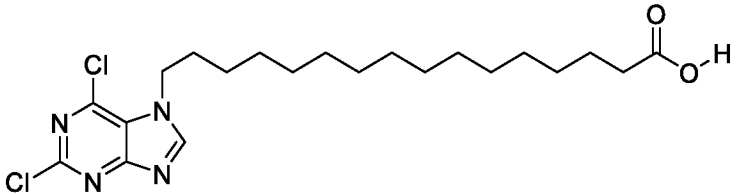
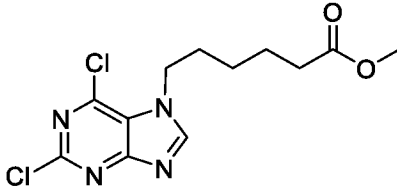
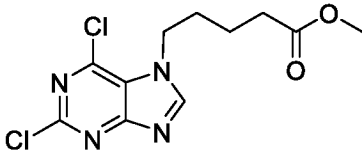
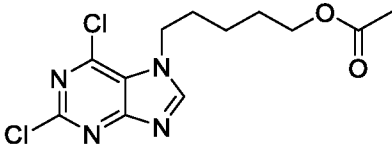
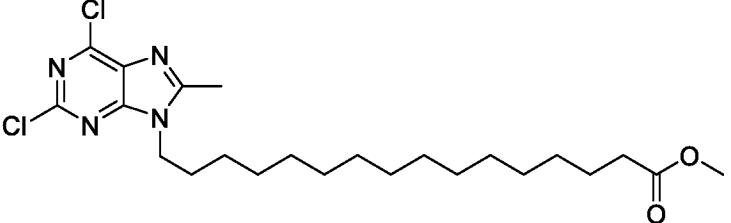
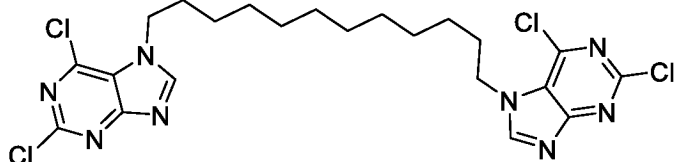
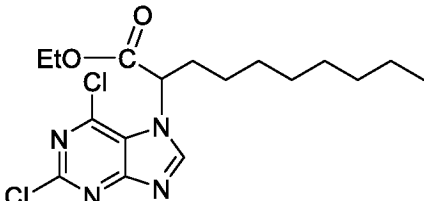
В определенных вариантах осуществления формулы Ia или Pa n равняется 0, 1 или 2.

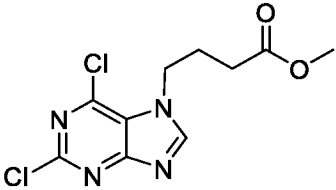
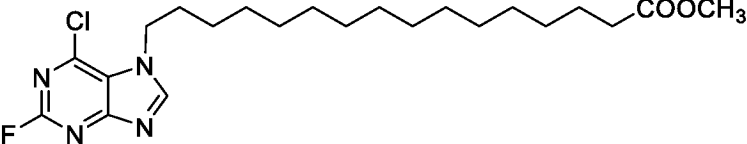
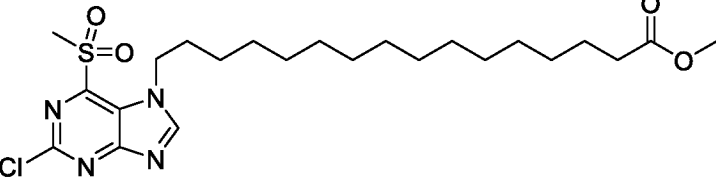
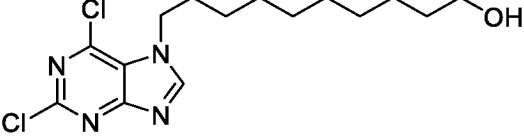
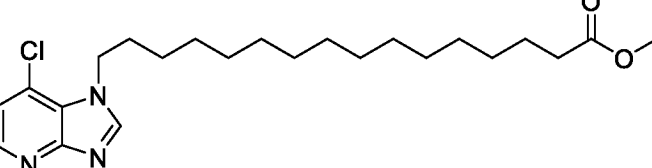
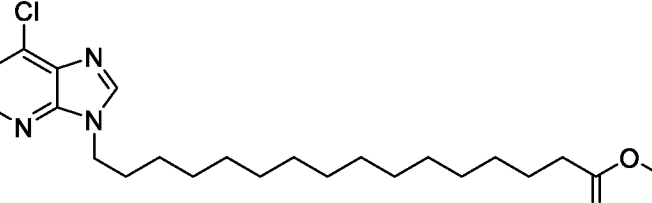
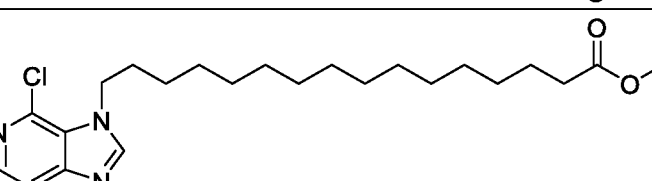
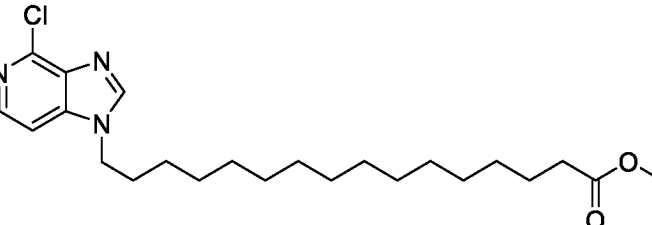
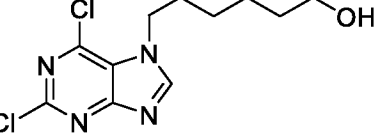
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

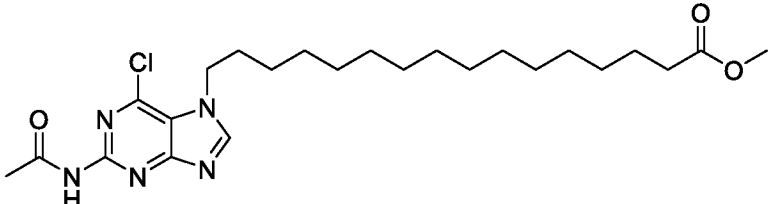
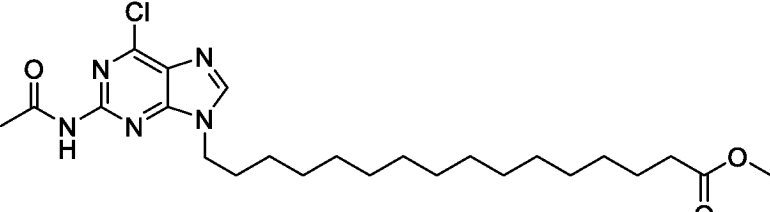
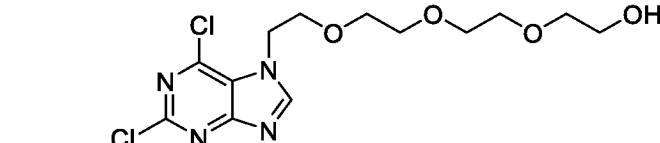
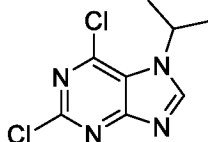
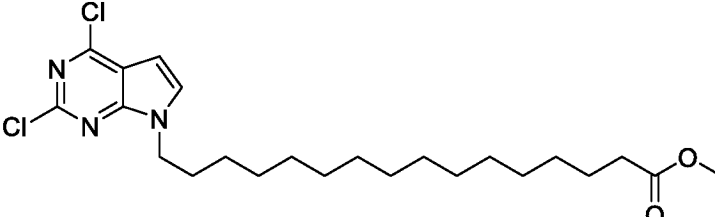
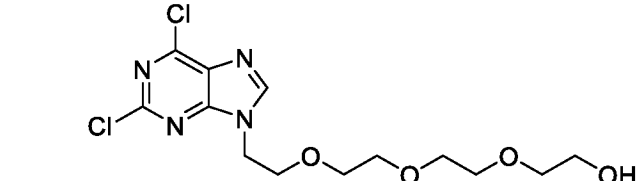
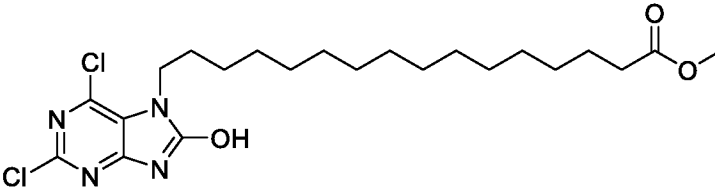
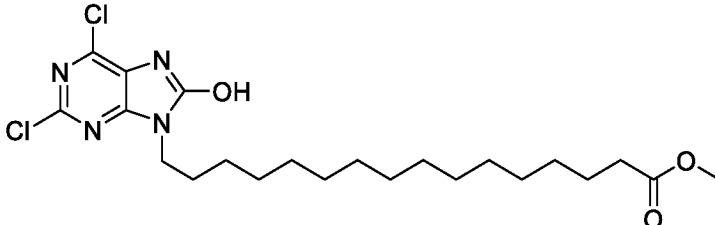
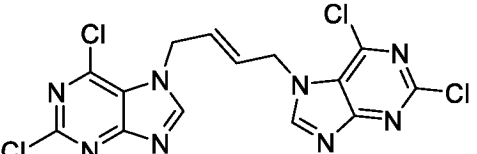
Номер соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

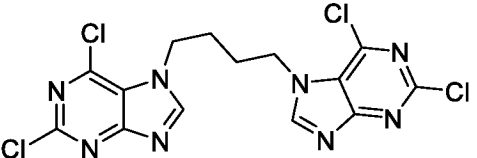
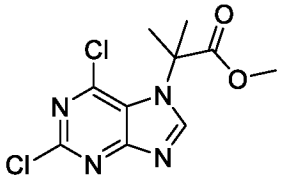
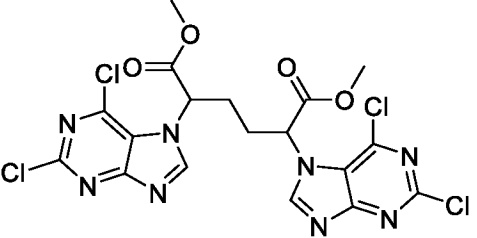
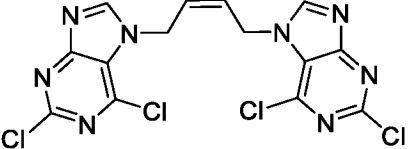
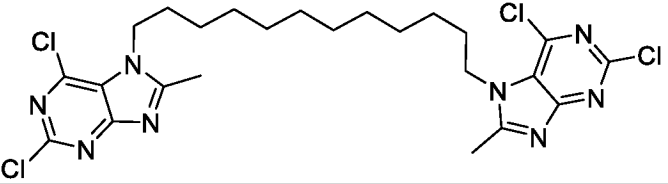
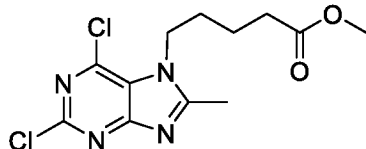
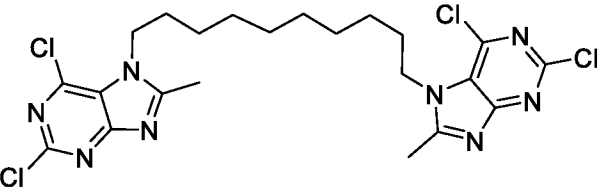
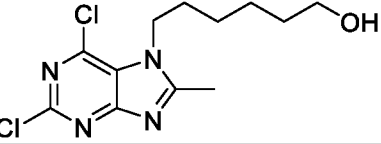
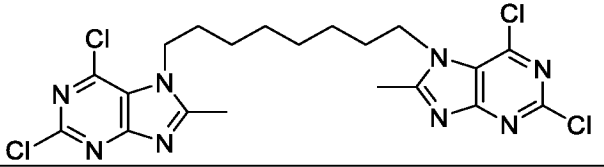
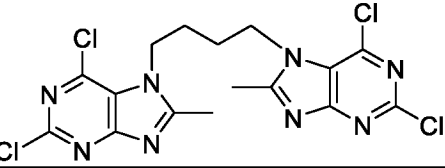
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

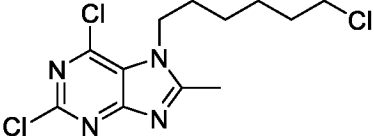
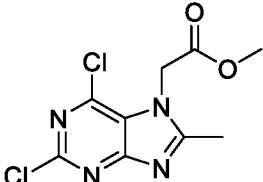
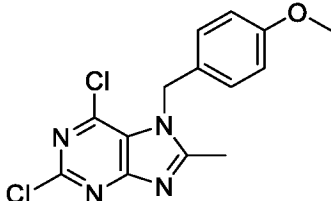
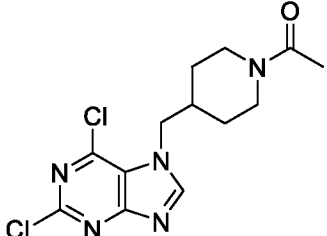
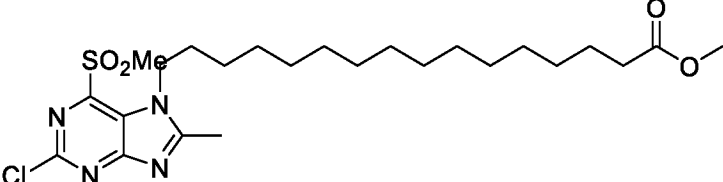
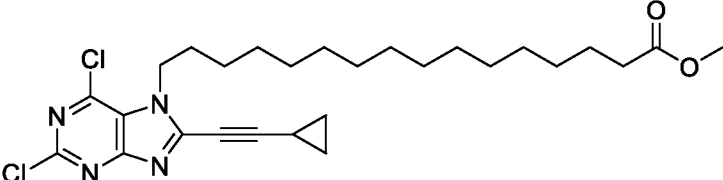
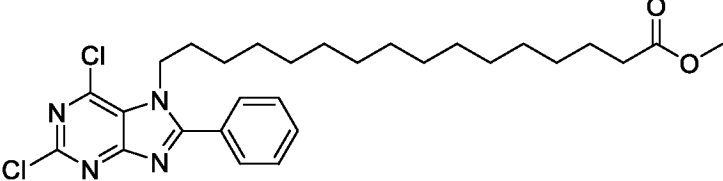
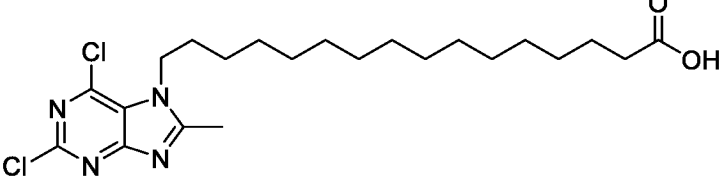
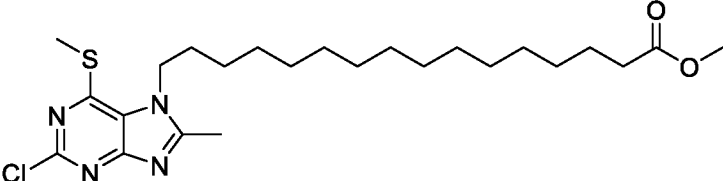
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

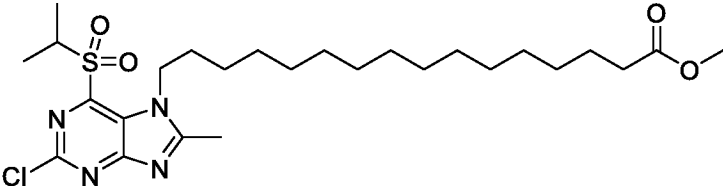
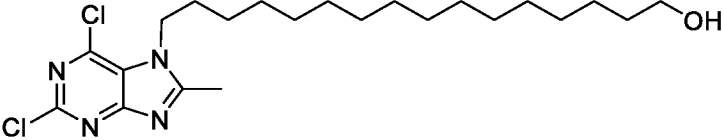
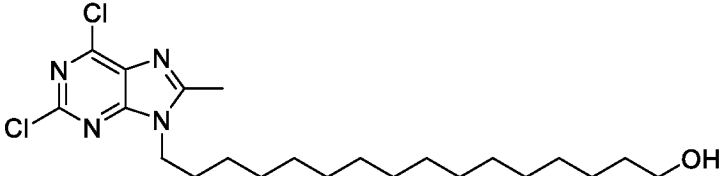
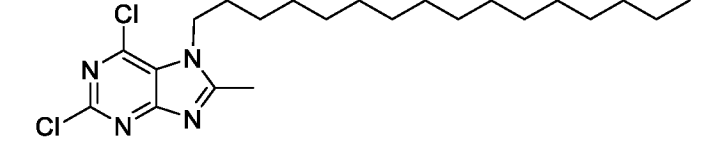
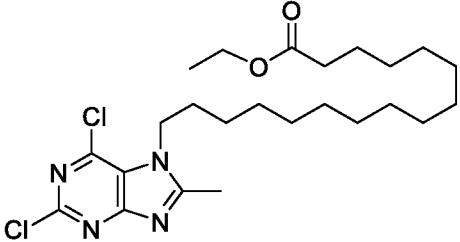
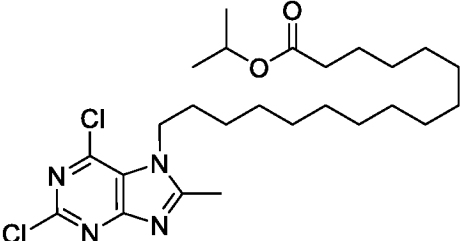
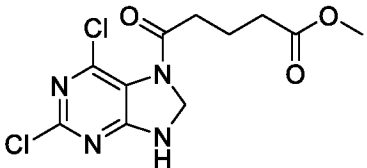
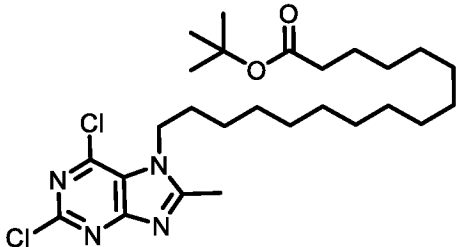
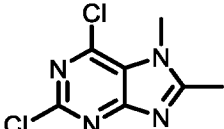
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

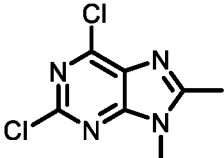
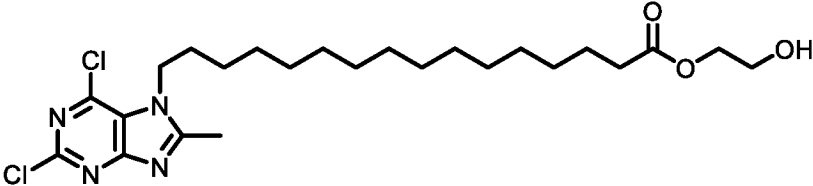
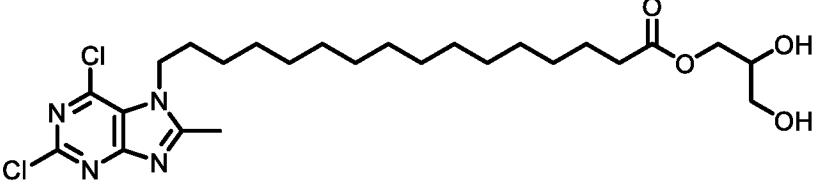
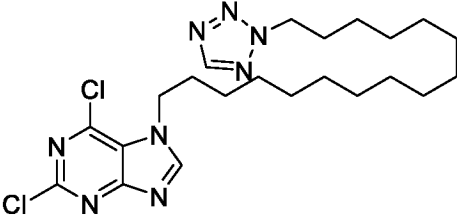
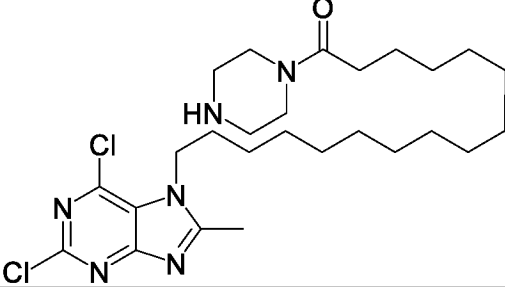
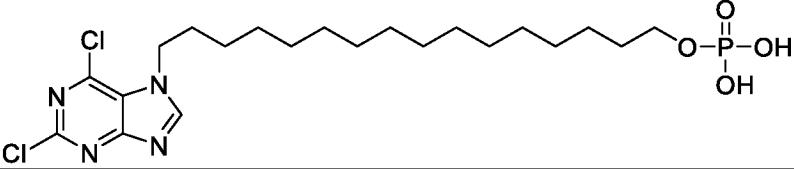
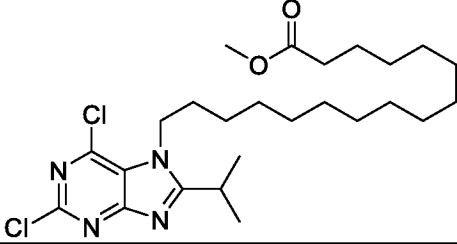
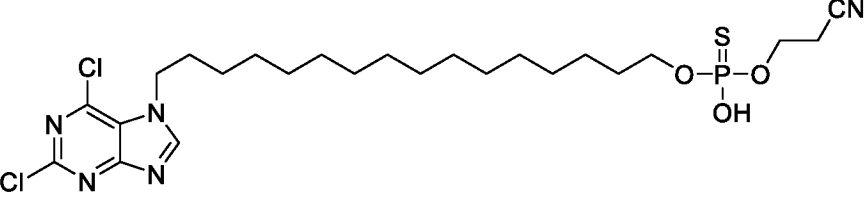
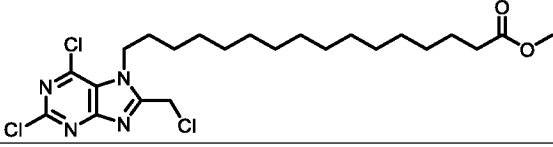
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

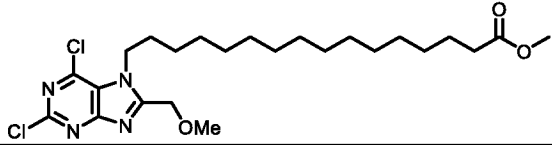
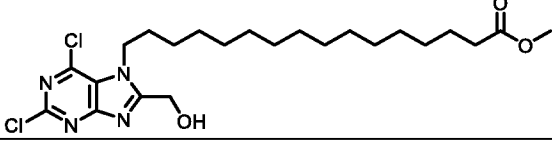
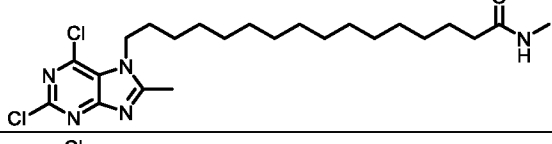
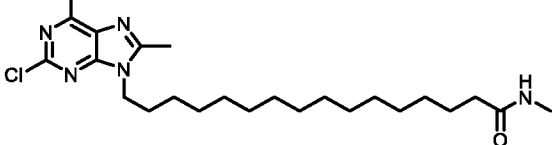
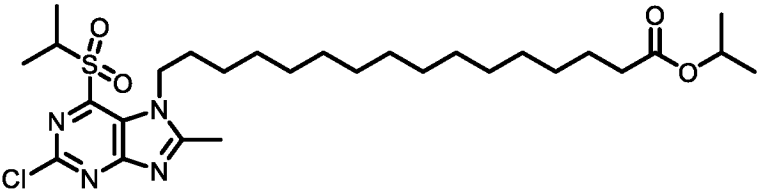
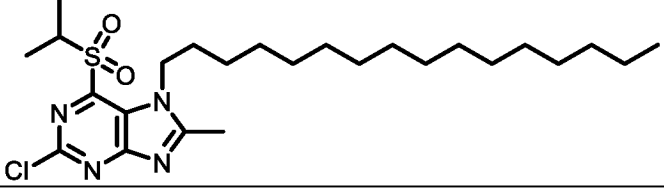
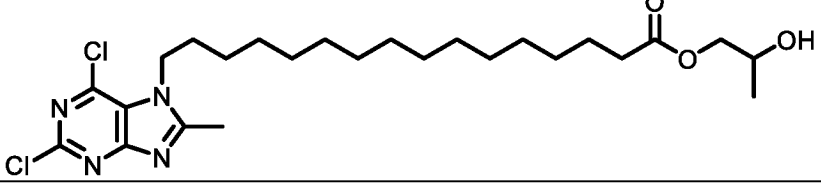
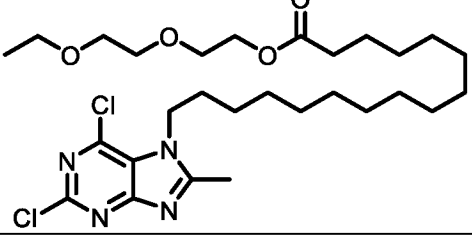
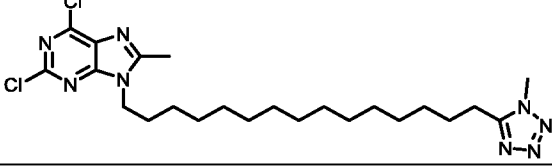
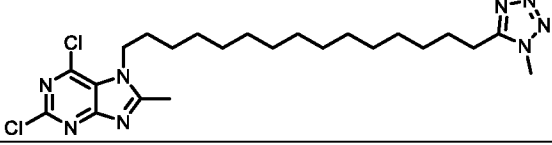
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

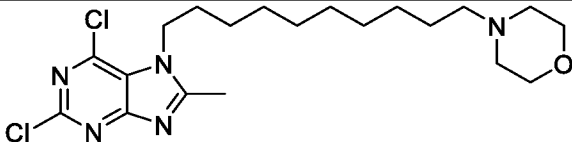
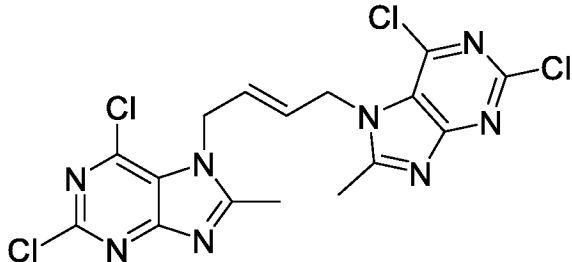
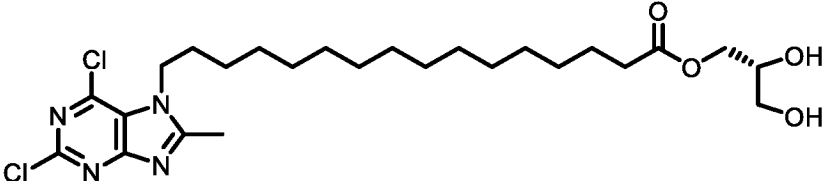
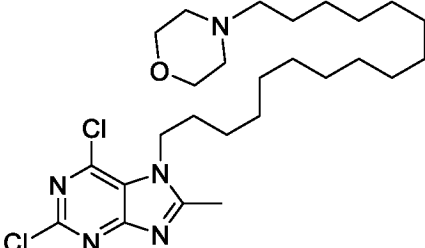
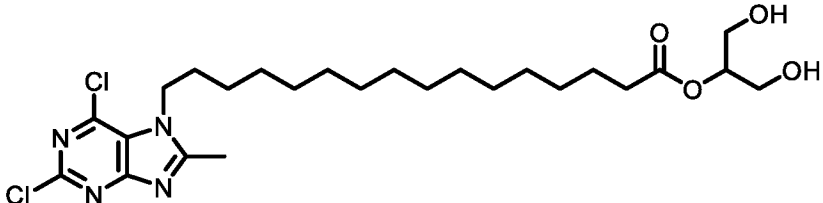
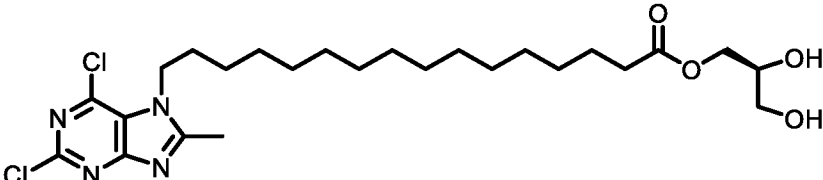
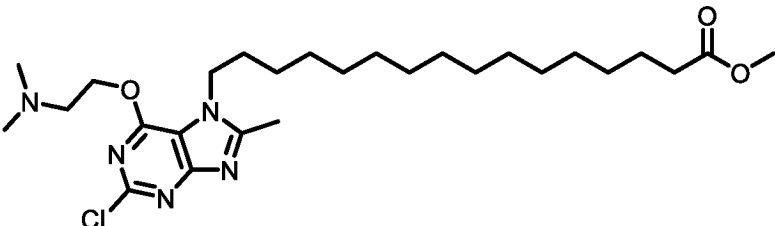
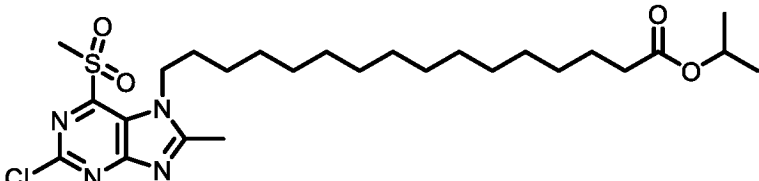
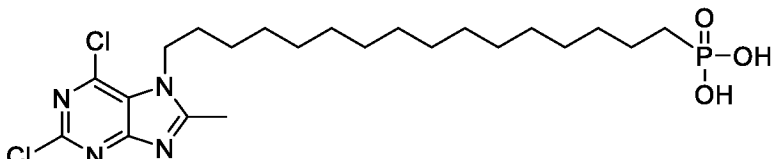
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

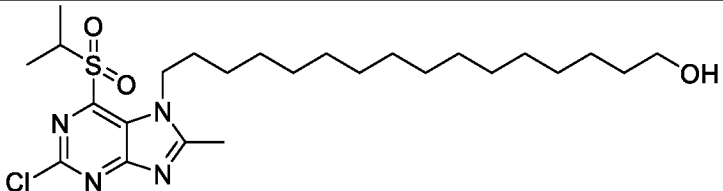
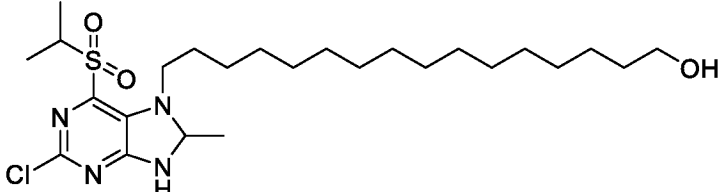
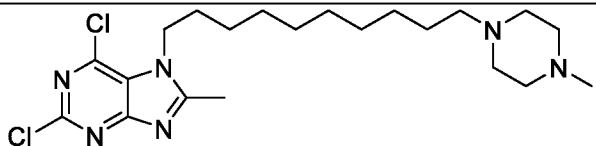
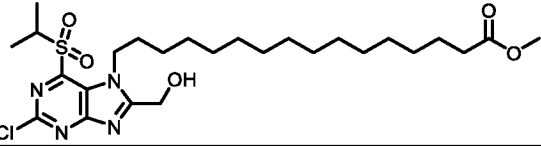
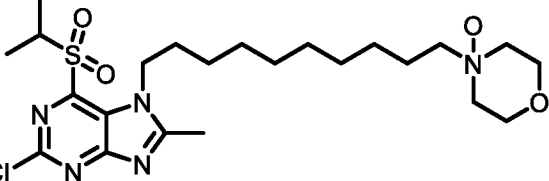
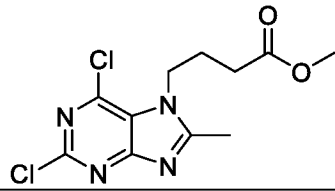
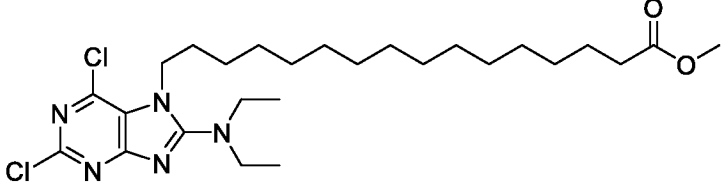
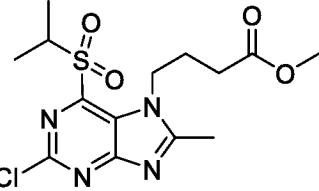
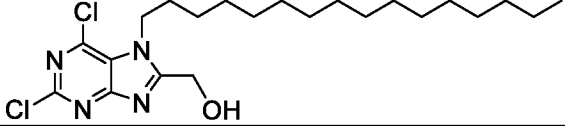
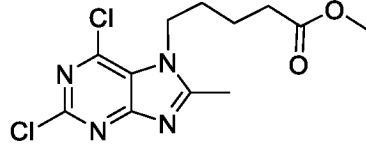
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

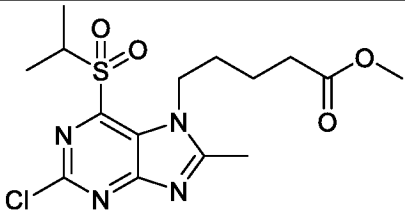
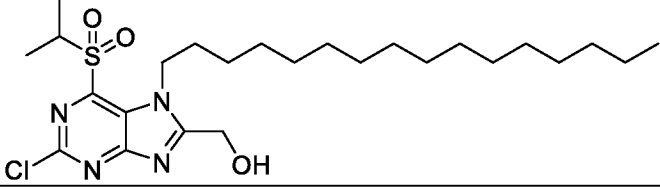
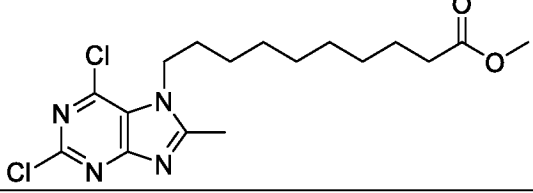
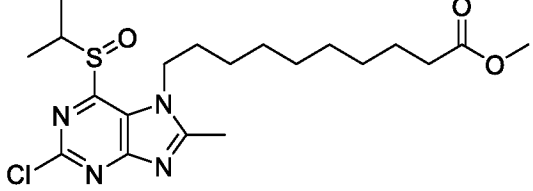
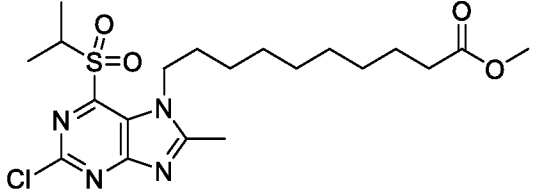
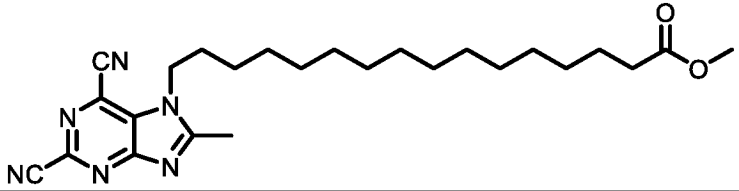
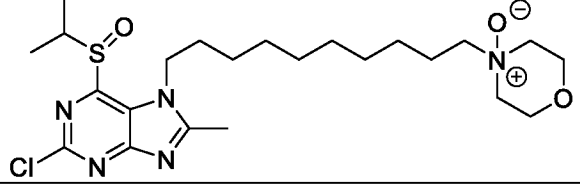
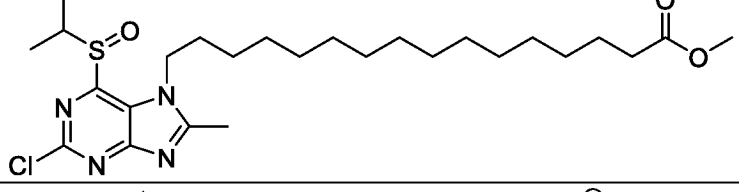
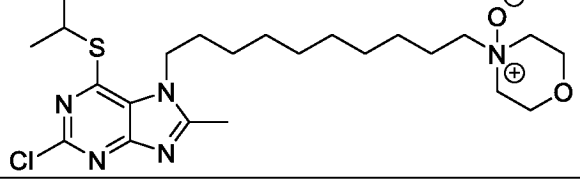
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

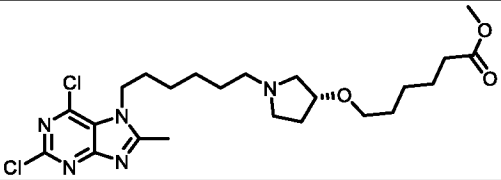
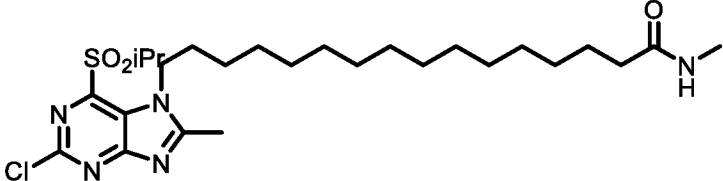
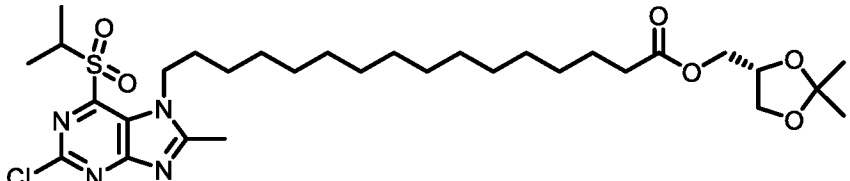
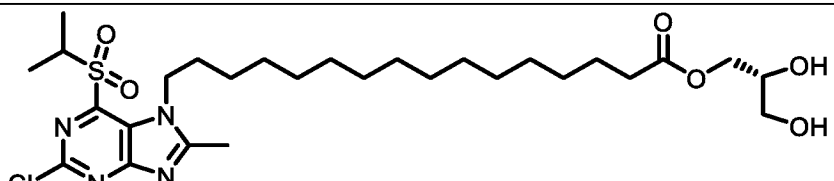
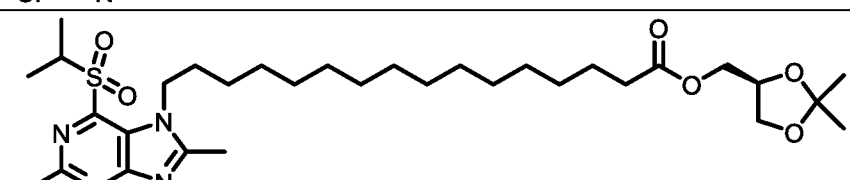
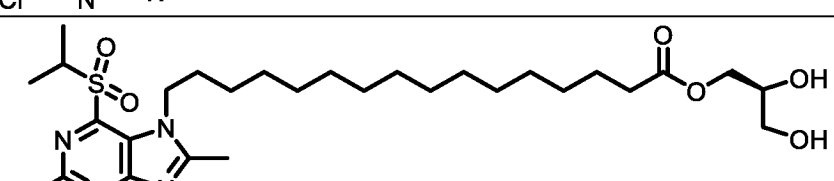
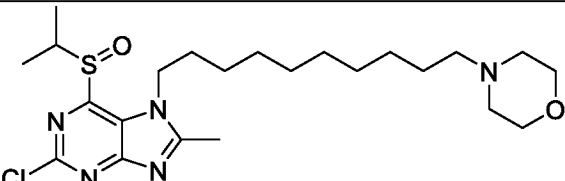
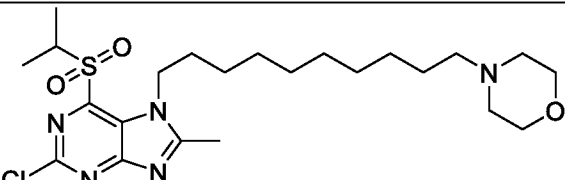
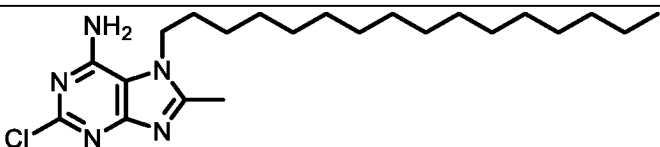
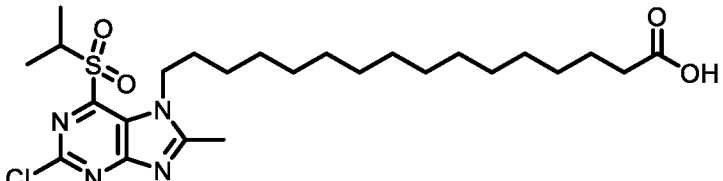
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	

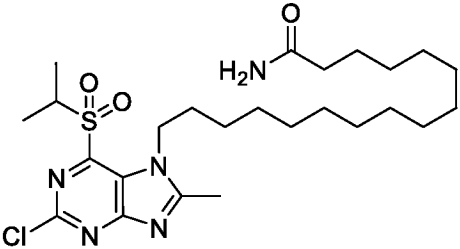
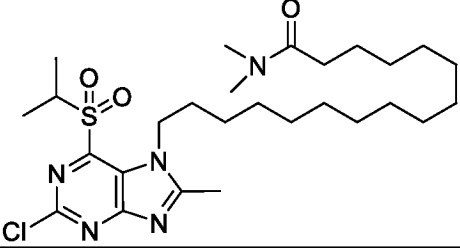
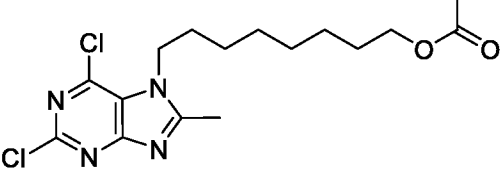
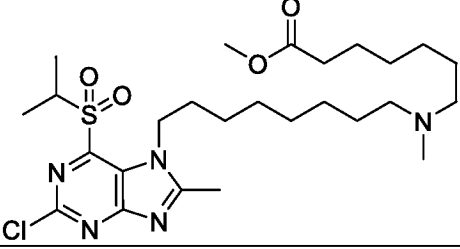
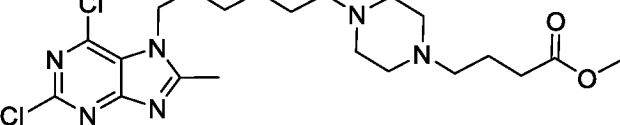
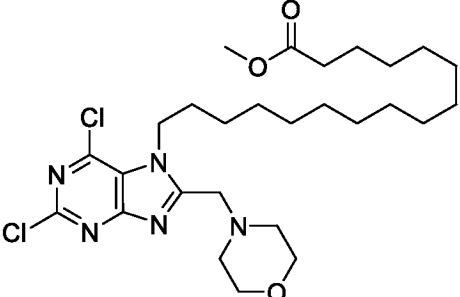
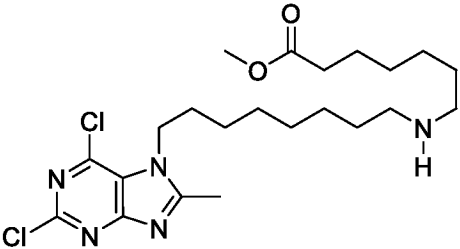
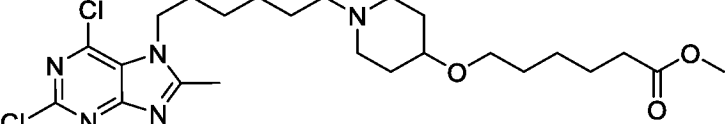
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

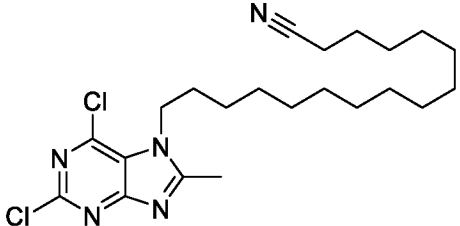
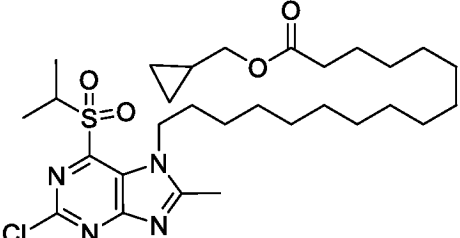
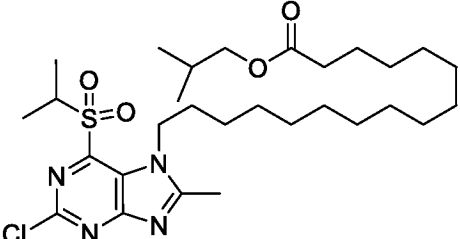
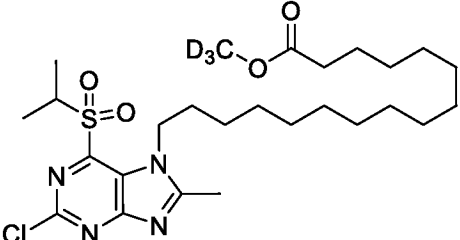
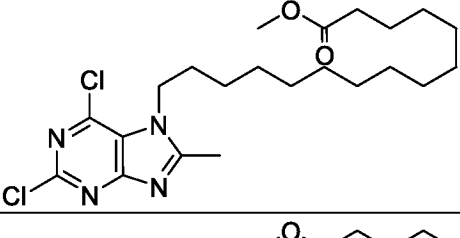
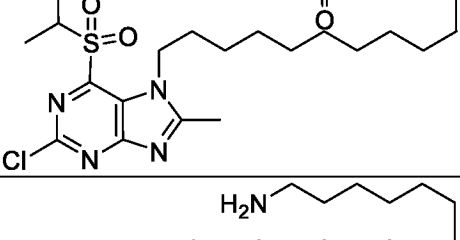
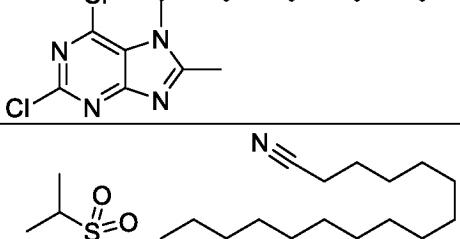
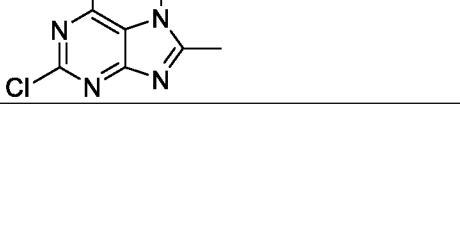
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

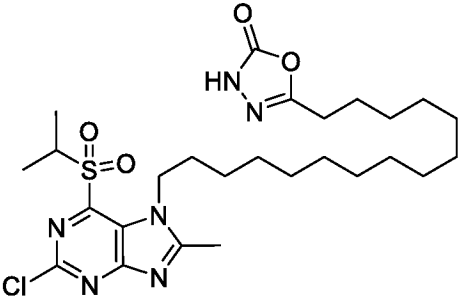
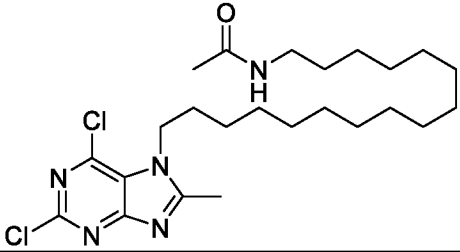
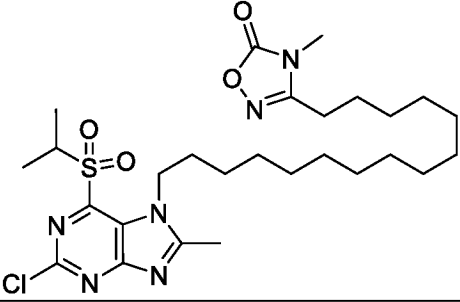
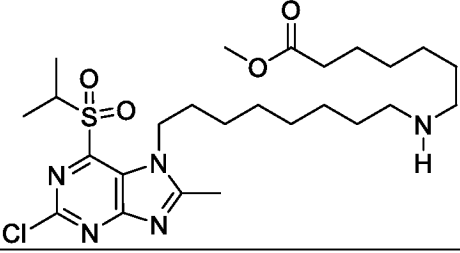
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

157	 <chem>CCCCCCCC#N.C1=CN2=C(Cl)N=C(Cl)N=C2N1C</chem>
158	 <chem>CCCCCCCCOC1CC1.C1=CN2=C(Cl)N=C(Cl)N=C2N1C</chem>
159	 <chem>CCCCCCCCOC(C)C.C1=CN2=C(Cl)N=C(Cl)N=C2N1C</chem>
160	 <chem>CCCCCCCCOC(C)C.C1=CN2=C(Cl)N=C(Cl)N=C2N1C</chem>
161	 <chem>CCCCCCCCOC(C)C.C1=CN2=C(Cl)N=C(Cl)N=C2N1C</chem>
162	 <chem>CCCCCCCCOC(C)C.C1=CN2=C(Cl)N=C(Cl)N=C2N1C</chem>
163	 <chem>CCCCCCCCN.C1=CN2=C(Cl)N=C(Cl)N=C2N1C</chem>
164	 <chem>CCCCCCCC#N.C1=CN2=C(Cl)N=C(Cl)N=C2N1C</chem>

165	
166	
167	
168	

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения, предусмотренные в данном документе, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, отдельных диастереомеров и диастереомерных смесей. Все такие изомерные формы таких соединений явно включены в пределах объема. Если не указано иное, если соединение названо или изображено с помощью структуры без указания стереохимии и содержит один или несколько хиральных центров, следует понимать, что оно представляет собой все возможные стереоизомеры соединения. Соединения, представленные в данном документе, также могут содержать связи (например, связи углерод-углерод, связи углерод-азот, связи фосфор-кислород или связи фосфор-сера) или заместители, которые могут ограничивать вращение относительно связи, например ограничение, возникающее вследствие наличия кольца или двойной связи. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы по настоящему изобретению

предусматривает изомер (например, R-изомер или S-изомер) или смесь изомеров (например, R-изомеры или S-изомеры) формулы по настоящему изобретению.

В данное изобретение также включены все подходящие изотопные варианты соединения по настоящему изобретению. Изотопный вариант соединения по настоящему изобретению определен как такой, в котором по меньшей мере один атом заменен атомом, характеризующимся таким же атомным числом, а атомной массой, отличной от атомной массы, обычно или преимущественно, присутствующей в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I и ^{131}I , соответственно. Соответственно, изложение, представляющее собой "водород" или "H", следует понимать как такое, которое охватывает ^1H (протий), ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий), если не указано иное. Некоторые изотопные варианты соединения по настоящему изобретению, например те, в которые включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , являются применимыми в лекарственном средстве и/или исследованиях в отношении распределения субстрата в тканях. Изотопы трития и углерода-14, т. е. ^{14}C , в частности, являются предпочтительными по причине легкости их получения и способности поддаваться обнаружению. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой метаболической стабильности, например повышения периода полувыведения *in vivo* или снижения требований в отношении дозы, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Такие варианты также могут характеризоваться преимущественными оптическими свойствами, возникающими, например, вследствие изменений характеров колебаний за счет более тяжелого изотопа. В общем, изотопные варианты соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью традиционных процедур, известных специалисту в данной области, как, например, с помощью иллюстративных способов или с помощью способов получения, описанных в примерах, приведенных далее в данном документе, с применением подходящих изотопных вариантов подходящих реагентов.

Иллюстративные способы применения

Настоящее изобретение относится к способам ингибирования экспрессии PRR (например, STING) у субъекта, в частности, для лечения воспалительного нарушения или пролиферативного заболевания (например, рака). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает введение соединения по настоящему изобретению или его

фармацевтически приемлемой соли. Следует отметить, что подавление любого PRR с помощью таких соединений может угнетать выработку интерферона и/или NF- κ B, что может обеспечивать снижение экспрессии различных PRR, которые являются восстанавливаемыми генами за счет механизмов обратной связи.

Лечение интерферопатий

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения интерферопатии I типа (например, STING-ассоциированной васкулопатии с развитием в раннем детском возрасте (SAVI)) у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления интерферопатия представляет собой синдром Айкарди-Гутьерес (AGS). В других вариантах осуществления интерферопатия представляет собой волчанку (например, наследственную форму волчанки).

Лечение воспалительных нарушений

В некоторых вариантах осуществления способы снижения экспрессии PRR (например, STING), раскрытые в данном документе, предусматривают введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от воспалительного нарушения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения воспалительного нарушения у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления воспалительное нарушение представляет собой артрит, SLE, SAVI, AGS, наследственную ознобленную волчанку (CHBL), ретинальную васкулопатию с церебральной лейкодистрофией (RVCL), синдром Шегрена, синдром Стилла, развившийся у взрослых (AOSS/синдром Висслера-Фанкони), CANDLE, синдром Синглтона-Мертена (SGMRT), ретикулярное пигментное нарушение, сцепленное с X-хромосомой (XLPDR), спондилоэнхондродисплазию (SPENCD), сосудистый и легочный синдром, NASH, фиброз легких, идиопатический фиброз легких или географическую атрофию (GA).

В некоторых вариантах осуществления воспалительное нарушение представляет собой аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, синдром сухого глаза, весенний конъюнктивит, аллергический ринит, аутоиммунные гематологические нарушения

(например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, врожденную гипопластическую анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, синдром Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелую миастению, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатическую целиакию, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника, глютеновую болезнь, периодонтит, синдром гиалиновых мембран, заболевание почек, заболевание клубочков почки, алкогольную болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринную офтальмопатию, базедову болезнь, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), синдром Шегрена, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит (например, в том числе идиопатический нефротический синдром или нефропатию минимальных изменений), хроническую гранулематозную болезнь, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукому, заболевание сетчатки, головную боль, боль, комплексный региональный болевой синдром, гипертрофию сердца, мышечную атрофию, нарушения катаболизма, ожирение, задержку развития плода, гиперхолестеринемию, заболевание сердца, хроническую сердечную недостаточность, мезотелиому, ангидротическую эктодермальную дисплазию, болезнь Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, врожденный синдром периодической лихорадки, астму, острое повреждение легкого, синдром острой дыхательной недостаточности, эозинофилию, виды гиперчувствительности, анафилаксию, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, назальный синусит, заболевания, вызванные диоксидом кремния, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), муковисцидоз, повреждение легкого, вызванное кислотой, легочную гипертензию, полиневропатию, виды катаракты, воспаление мышц в сочетании с системным склерозом, миозит с включенными тельцами, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, аппендицит, atopический дерматит, аллергию, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, цистит, дакриoadенит, дерматит, ювенильный ревматоидный артрит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, пурпуру Шенлейна-Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, иммуноглобулиновую А нефропатию, интерстициальное заболевание легкого, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, оофорит, орхит, остит, отит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмонию, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит,

сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, вульвит, очаговую алопецию, мультиформную эритему, герпетиформный дерматит, витилиго, аллергический васкулит, крапивницу, буллезный пемфигоид, обычную пузырчатку, листовидную пузырчатку, паранеопластическую пузырчатку, приобретенный буллезный эпидермолиз, острую и хроническую подагру, хронический подагрический артрит, псориаз, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) или остеоартрит.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из интерферонопатий I типа (например, STING-ассоциированной васкулопатии с развитием в раннем детском возрасте (SAVI)), синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), наследственной формы волчанки и нарушений, ассоциированных с воспалением, таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит. В определенных вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание (например, аутовоспалительное заболевание, запускаемое цитозольной ДНК). Неограничивающие примеры включают ревматоидный артрит, системную красную волчанку, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника (IBD), в том числе болезнь Крона (CD) и язвенный колит (UC), которые представляют собой хронические воспалительные состояния с полигенной предрасположенностью. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой болезнь Крона, аутоиммунный колит, ятрогенный аутоиммунный колит, язвенный колит, колит, индуцированный одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, колит, индуцированный лечением с помощью адоптивной клеточной терапии, колит, ассоциированный с одним или несколькими аллоиммунными заболеваниями (такими как реакция трансплантат против хозяина, например острая реакция трансплантат против хозяина и хроническая реакция трансплантат против хозяина), лучевой энтерит, коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, микроскопический колит и лучевой энтерит. В определенных из таких вариантов осуществления состояние представляет собой аллоиммунное заболевание (такое как реакция трансплантат против хозяина, например острая реакция трансплантат против хозяина и хроническая реакция трансплантат против хозяина), глютеновую болезнь, синдром раздраженного кишечника, ревматоидный артрит, волчанку, склеродермию, псориаз, кожную Т-клеточную лимфому, увеит и воспаление слизистой оболочки (например, воспаление слизистой оболочки полости рта, воспаление слизистой оболочки пищевода или воспаление слизистой оболочки кишечника)

Лечение рака

В некоторых вариантах осуществления способы снижения экспрессии PRR (например, PR формулы по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от рака. В некоторых вариантах осуществления способы снижения экспрессии STING, раскрытые в данном документе, предусматривают введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от рака. В некоторых вариантах осуществления способы снижения экспрессии RIG-I, раскрытые в данном документе, предусматривают введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от рака. В некоторых вариантах осуществления способы снижения экспрессии NOD2, раскрытые в данном документе, предусматривают введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от рака. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака молочной железы, кости, головного мозга, шейки матки, толстого кишечника, желудочно-кишечного тракта, глаза, желчного пузыря, лимфатических узлов, крови, легкого, печени, кожи, ротовой полости, предстательной железы, яичника, полового члена, поджелудочной железы, матки, яичек, желудка, вилочковой железы, щитовидной железы или других частей организма. В некоторых вариантах осуществления рак включает солидную опухоль (например, карциному, саркому или лимфому). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному или другой тип рака печени. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз или другой тип рака крови. В некоторых вариантах осуществления рак включает рак молочной железы, почечноклеточную карциному, рак толстой кишки, меланому, рак яичника, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, рак головного мозга, рак щитовидной железы, рак почки, рак яичек, рак желудка, уротелиальный рак, рак кожи, рак шейки матки, рак эндометрия, рак печени, рак легкого, лимфому или гастроинтестинальный стромальный рак и солидные опухоли. В определенных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из меланомы, рака шейки матки, рака молочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака яичка, уротелиальной карциномы, рака мочевого пузыря, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, саркомы, колоректальной аденокарциномы, гастроинтестинальных стромальных опухолей, гастроэзофагеальной карциномы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака почки, гепатоцеллюлярного рака, злокачественной мезотелиомы, лейкоза, лимфомы, миелодиспластического синдрома, множественной миеломы, переходно-клеточной

карциномы, нейробластомы, новообразований из плазматических клеток, опухоли Вильмса или гепатоцеллюлярной карциномы. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки (например, клетки опухоли) содержат конкретные ассоциированные с раком антигены, которые вызывают опосредованный Т-клетками противоопухолевый ответ. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из меланомы, карциномы, лимфомы, бластомы, саркомы и лейкоза или лимфоидных злокачественных опухолей. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака толстой кишки, ректального рака, колоректального рака, рака почки или почечного рака, светлоклеточного рака, рака легкого, в том числе мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточной карциномы легкого, плоскоклеточного рака (например, плоскоклеточного рака эпителия), рака шейки матки, рака яичника, рака предстательной железы, новообразований предстательной железы, рака печени, рака мочевого пузыря, рака брюшной полости, гепатоцеллюлярного рака, гастрального рака или рака желудка, в том числе гастроинтестинального рака, гастроинтестинальной стромальной опухоли, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, глиобластомы, ретинобластомы, астроцитомы, текомы, арренобластом, гепатомы, злокачественных образований системы крови, в том числе неходжкинской лимфомы (NHL), множественной миеломы, миелодиспластических нарушений, миелопролиферативных нарушений, хронического миелогенного лейкоза и острых злокачественных опухолей системы крови, карциномы эндометрия или матки, эндометриоза, стромальной саркомы эндометрия, фибросарком, хориокарциномы, карциномы слюнной железы, рака вульвы, рака щитовидной железы, видов карциномы пищевода, карциномы печени, карциномы анального канала, карциномы полового члена, карциномы носоглотки, видов карциномы гортани, саркомы Капоши, саркомы тучных клеток, саркомы яичника, саркомы матки, меланомы, злокачественной мезотелиомы, видов карциномы кожи, шванномы, олигодендроглиомы, видов нейробластомы, нейроэктодермальной опухоли, рабдомиосаркомы, остеогенной саркомы, видов лейомиосаркомы, саркомы Юинга, периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли, видов карциномы мочевыводящих путей, видов карциномы щитовидной железы, опухоли Вильмса, а также аномальной пролиферации сосудов, ассоциированной с факоматозами, эдемой (такой как такие, которые ассоциированы с опухолями головного мозга) и синдромом Мейгса. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому.

В определенных вариантах осуществления рак является рефрактерным. В определенных вариантах осуществления рак является рецидивирующим.

В некоторых вариантах осуществления способы снижения экспрессии PRR (например, STING, RIG-I, MDA5, LGP2) у субъекта, страдающего от рака, раскрытые в данном документе, приводят к уменьшению экспрессии PRR (например, экспрессии STING). В некоторых вариантах осуществления обеспечивают снижение экспрессии PRR (например, STING) в приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7, приблизительно 1,8, приблизительно 1,9, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 7,5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 75, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 500, приблизительно 1000, приблизительно 1500, приблизительно 2500, приблизительно 5000, приблизительно 10000 раз или более. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии PRR (например, STING) возникает в течение приблизительно 5 минут после введения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии PRR (например, STING) возникает в течение приблизительно 5 минут после введения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии PRR (например, STING) возникает в течение приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 25 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 часа, приблизительно 1,5 часа, приблизительно 2 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 12 часов или более после введения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Известно, что деактивация STING с помощью соединений может приводить к снижению экспрессии других PRR, таких как RIG-I, MDA5, NOD2 и т. д.

В некоторых вариантах осуществления способы снижения экспрессии PRR (например, STING) у субъекта, страдающего от рака, раскрытые в данном документе, приводят к уменьшению экспрессии PRR (например, экспрессии STING). В некоторых вариантах осуществления обеспечивают снижение экспрессии PRR (например, STING) в приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7, приблизительно 1,8, приблизительно 1,9, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3,

приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 7,5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 75, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 500, приблизительно 1000, приблизительно 1500, приблизительно 2500, приблизительно 5000, приблизительно 10000 раз или более. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии PRR (например, STING) возникает в течение приблизительно 5 минут после введения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии PRR (например, STING) возникает в течение приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 25 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 часа, приблизительно 1,5 часа, приблизительно 2 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 12 часов или более после введения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Лечение нейродегенеративных нарушений

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения нейродегенеративного нарушения у субъекта, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание опосредовано воспалительным ответом (например, рассеянный склероз).

В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, инсульта, амиотрофического бокового склероза, мозжечковой атаксии, деменции, лобно-височной деменции, прионного заболевания, болезни Хантингтона, ишемии головного мозга, синдрома деменции головного мозга, нейродегенеративных нарушений, индуцированных инфекцией, связанной со СПИД энцефалопатии, болезни Крейтцфельда-Якоба, видов энцефалопатии, индуцированных растворителями, повреждения головного мозга, индуцированного травмой, и повреждения спинного мозга.

В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из нарушений, в которые вовлечена центральная нервная система (головной мозг, ствол головного мозга и мозжечок), периферическая нервная система (в том числе черепные нервы) и автономная нервная система (части которой размещены как в

центральной, так и в периферической нервной системе). Неограничивающие примеры неврологических нарушений включают приобретенную эпилептиформную афазию, острый рассеянный энцефаломиелит, аденолейкодистрофию, возрастную макулодистрофию, агенезию мозолистого тела, агнозию, синдром Айкарди, болезнь Александра, болезнь Альперса, альтернирующую гемиплегию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, амиотрофический боковой склероз, анэнцефалию, синдром Ангельмана, ангиоматоз, гипоксию, афазию, апраксию, кисту паутинной оболочки, арахноменингит, аномалию Арнольда-Киари, артериовенозную мальформацию, синдром Аспергера, атаксию телеангиэктазию, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, аутизм, вегетативную дисфункцию, боль в пояснице, болезнь Баттена, болезнь Бехчета, паралич Белла, доброкачественный идиопатический блефароспазм, доброкачественный очаговый симптом, амиотрофию, доброкачественную внутричерепную гипертензию, болезнь Бинсвангера, блефароспазм, синдром Блоха-Сульцбергера, повреждение плечевого нервного сплетения, абсцесс головного мозга, повреждение головного мозга, опухоли головного мозга (в том числе мультиформную глиобластому), опухоль спинного мозга, синдром Броун-Секара, болезнь Канавана, синдром запястного канала, каузалгию, центральный болевой синдром, центральный понтинный миелинолиз, краниальное нарушение, аневризму сосудов головного мозга, артериосклероз головного мозга, атрофию головного мозга, церебральный гигантизм, церебральный паралич, болезнь Шарко-Мари-Тута, индуцированные химиотерапией невропатию и нейропатическую боль, аномалию Киари, хорею, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, хроническую боль, хронический региональный болевой синдром, синдром Коффина-Лоури, кому, в том числе устойчивое вегетативное состояние, врожденную лицевую диплегию, кортико-базальную дегенерацию, гигантоклеточный височный артериит, краниосиностоз, болезнь Крейтцфельда-Якоба, нарушения, вызванные кумулятивной травмой, синдром Кушинга, инклюзионную цитомегалию, цитомегаловирусную инфекцию, синдром "пляшущих глаз и пляшущих ног", болезнь Денди-Уокера, пальцы Доусона, синдром де Морсье, паралич Дежерин-Клюмпке, деменцию, дерматомиозит, диабетическую невропатию, диффузный склероз, вегетативную дистонию, дисграфию, дислексию, виды дистонии, эпилептическую энцефалопатию младенческого возраста, синдром пустого турецкого седла, энцефалит, грыжи головного мозга, энцефалотригеминальный ангиоматоз, эпилепсию, спинальный паралич Эрба, идиопатическое дрожание, болезнь Фабри, болезнь Фара, потерю сознания, наследственный спастический паралич, фебрильные судороги, синдром Фишера, наследственную атаксию Фридрейха, лобно-височную деменцию и другие "таупатии", болезнь Гоше, синдром Герстманна, гигантоклеточный артериит, гигантоклеточную

инклюзионную болезнь, глобоидно-клеточную лейкодистрофию, синдром Гийена-Барре, HTLV-I-ассоциированную миелопатию, болезнь Галлервордена-Шпатца, повреждение головы, головную боль, односторонний лицевой спазм, наследственную спастическую параплегию, наследственную полиневропатическую атаксию, синдром коленчатого узла, опоясывающий герпес, болезнь Хираяма, HIV-ассоциированные деменцию и невропатию (также неврологические проявления СПИД), голопроэнцефалию, болезнь Хантингтона и другие заболевания, связанные с полиглутаминовым повтором, гидроанэнцефалию, гидроцефалию, гиперкортицизм, гипоксию, иммуноопосредованный энцефаломиелит, миозит с включенными тельцами, синдром недержания пигмента, болезнь накопления фталевой кислоты в раннем возрасте, ювенильную форму болезни Рефсума, судороги младенческие, воспалительную миопатию, внутричерепные кисты, внутричерепную гипертензию, синдром Жубера, синдром Кирнса-Сейра, болезнь Кеннеди, энцефалопатию Кинсбурна, синдром Клиппеля-Фейля, болезнь Краббе, болезнь Кугельберга-Веландера, куру, болезнь Лафора, миастенический синдром Ламберта-Итона, синдром Ландау-Клеффнера, латеральный медуллярный синдром (Валленберга), нарушение обучаемости, болезнь Лея, синдром Леннокса-Гасто, синдром Леша-Найхана, лейкодистрофию, деменцию с тельцами Леви, лиссэнцефалию, бодрствующую кому, болезнь Лу Герига (т. е. заболевание двигательных нейронов или амиотрофический боковой склероз), заболевание люмбального диска, болезнь Лайма — неврологические осложнения, болезнь Мачадо-Джозефа, макроэнцефалию, мегалэнцефалию, синдром Мелькерссона-Розенталя, болезнь Меньера, менингит, болезнь Менкеса, метахроматическую лейкодистрофию, микроцефалию, мигрень, синдром Миллера-Фишера, микроинсульт, митохондриальные миопатии, синдром Мебиуса, атрофию мышечной ткани одной конечности, заболевание двигательных нейронов, болезнь мойя-мойя, мукополисахаридозы, мультиинфарктную деменцию, мультифокальную двигательную невропатию, рассеянный склероз и другие демиелинизирующие нарушения, множественную системную атрофию с постуральной гипотензией, р-мышечную дистрофию, тяжелую миастению, миелинокластический диффузный склероз, раннюю миоклоническую энцефалопатию, миоклонию, миопатию, врожденную миотонию, нарколепсию, нейрофиброматоз, злокачественный нейрорептический синдром, неврологические проявления СПИД, неврологические осложнения волчанки, нейромитонию, нейрональный цероидный липофусциноз, нарушения миграции нейронов, болезнь Ниманна-Пика, синдром О'Салливан-МакЛеода, затылочную невралгию, скрытую дизрафию спинного мозга, синдром Отахара, оливопонтocerebellарную атрофию, опсоклонус-миоклонус, неврит зрительного нерва, ортостатическую гипотензию, синдром профессиональной перегрузки, парестезию,

болезнь Паркинсона, врожденную парамиотомию, паранеопластический синдром, приступы судорог, синдром Парри-Ромберга, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, периодические параличи, вегетативную невропатию, болезненную невропатию и невропатическую боль, устойчивое вегетативное состояние, аутистические расстройства, световой чихательный рефлекс, болезнь накопления фталевой кислоты, болезнь Пика, защемление нерва, опухоли гипофиза, полимиозит, порэнцефалию, постполиомиелитный синдром, постгерпетическую невралгию, постинфекционный энцефаломиелит, постуральную гипотензию, синдром Прадера-Вилли, первичный боковой склероз, прионные заболевания, прогрессирующую гемифациальную атрофию, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, прогрессирующую склерозирующую полиодистрофию, прогрессирующий надглазничный паралич, ложную опухоль головного мозга, синдром Рамсея-Ханта (I и II типы), энцефалит Расмуссена, рефлекторную симпатическую дистрофию, болезнь Рефсума, нарушения от повторяющихся движений, туннельный синдром, синдром беспокойных ног, ассоциированную с ретровирусом миелопатию, синдром Ретта, синдром Рейе, пляску святого Вита, болезнь Сандгоффа, болезнь Шильдера, шизэнцефалию, септо-оптическую дисплазию, синдром тряски младенца, опоясывающий лишай, синдром Шая-Дрейджера, синдром Шегрена, приступы апноэ во сне, синдром Сотоса, мышечную спастичность, расщепление позвоночника, повреждение спинного мозга, опухоли спинного мозга, спинальную мышечную атрофию, синдром скованного человека, инсульт, синдром Стерджа-Вебера, подострый склерозирующий панэнцефалит, субкортикальную артериосклеротическую энцефалопатию, хорею Сиденгама, синкопе, сирингомиелию, позднюю дискинезию, болезнь Тея-Сакса, темпоральный артериит, синдром фиксированного спинного мозга, болезнь Томсена, компрессионный синдром верхней апертуры грудной клетки, невралгию тройничного нерва, паралич Годда, синдром Туретта, транзиторную ишемическую атаку, трансмиссивную губкообразную энцефалопатию, поперечный миелит, травматическое повреждение головного мозга, тремор, тригеминальную невралгию, тропический спастический парапарез, туберозный склероз, васкулярную деменцию (мультиинфарктную деменцию), васкулит, в том числе темпоральный артериит, болезнь фон Гиппеля-Линдау, синдром Валленберга, болезнь Верднига-Гоффманна, синдром Веста, травму от внезапного

резкого движения головы, синдром Вильямса, болезнь Вилсона, амиотрофический боковой склероз и синдром Цельвегера.

Лечение инфекционных заболеваний

Предусмотрено модулирование иммунной системы с помощью STING для лечения заболеваний, в том числе заболеваний, обусловленных чужеродными возбудителями. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения инфекционного заболевания у субъекта, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Иллюстративные инфекционные заболевания, которые можно лечить и/или предупреждать с помощью способа по настоящему изобретению, включают инфекцию, вызванную бактерией (например, грамположительной или грамотрицательной бактерией), инфекцию, вызванную грибом, инфекцию, вызванную паразитическим организмом, и инфекцию, вызванную вирусом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения инфекция представляет собой бактериальную инфекцию (например, инфекцию, вызванную *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. или энтерококком, стойким к ванкомицину) или сепсис. В другом варианте осуществления инфекция представляет собой грибковую инфекцию (например, инфекцию, вызванную плесневым грибом, дрожжами или высшим грибом). В еще одном варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию, вызванную паразитическим организмом (например, инфекцию, вызванную одноклеточным или многоклеточным паразитическим организмом, в том числе *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayatanensis* и *Toxoplasma gondii*). В еще одном варианте осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию (например, инфекцию, вызванную вирусом, ассоциированным со СПИД, птичий грипп, ветряную оспу, простой герпес, простуду, гастроэнтерит, лимфоидно-клеточную ангину, грипп, корь, паротит, фарингит, пневмонию, краснуху, SARS и инфекцию нижних или верхних дыхательных путей (например, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом)). В определенных вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирус (например, COVID-19). В определенных вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой гепатит В (см., например, WO 2015/061294, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки).

Лечение других заболеваний, нарушений и состояний

Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения других заболеваний или нарушений, таких как те, что перечислены в PCT/US2019/040317,

содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе, например, инфаркта миокарда). В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой возрастную макулодистрофию. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой воспаление слизистой оболочки, также известное как стоматит, который может возникать в результате химиотерапии или лучевой терапии, или отдельно или в комбинации, а также повреждение, обусловленное воздействием излучения, вне контекста лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой увеит, который представляет собой воспаление сосудистой оболочки глаза (например, передний увеит, например иридоциклит или ирит, промежуточный увеит (также известный как парспланит), задний увеит или хориоретинит, например панувеит). В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из рака, неврологического нарушения, аутоиммунного заболевания, увеита, сердечно-сосудистого заболевания, возрастной макулодистрофии и воспаления слизистой оболочки. Еще одни примеры могут включать показания, рассмотренные в данном документе и ниже в предполагаемых схемах лечения с помощью комбинированной терапии.

Определения

Если в данном документе не указано иное, научные и технические термины, применяемые в данной заявке, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистами средней квалификации в данной области. В общем, применяемая номенклатура и методики, связанные с химией, культурами клеток и тканей, молекулярной биологией, клеточной и раковой биологией, нейробиологией, нейрохимией, вирусологией, иммунологией, микробиологией, фармакологией, генетикой и химией белков и нуклеиновых кислот, описанные в данном документе, являются такими, которые широко известны и обычно применяются в уровне техники.

Способы и методики по настоящему изобретению в общем осуществляют, если не указано иное, в соответствии с общепринятыми способами, широко известными в уровне техники и описанными в различных общих и более конкретных литературных источниках, которые процитированы и рассмотрены во всем настоящем описании. См., например, "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell

Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Химические термины, применяемые в данном документе, если в данном документе не указано иное, применяют в соответствии с традиционным применением в данной области техники, как пояснено "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Термин "средство" применяют в данном документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, в том числе их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белки или их части, например пептид, липид, углевод) или экстракта, полученного из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или клетки или ткани животных (в частности, млекопитающих). Средства включают, например, средства, структура которых известна, и такие, структура которых неизвестна. Способность таких средств ингибировать AR или способствовать разрушению AR может определить их как подходящие в качестве "терапевтических средств" в способах и композициях по настоящему изобретению.

"Пациент", "субъект", или "индивидуум" применяются взаимозаменяемо и относятся либо к человеку, либо к животному, отличному от человека. Такие термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, домашний скот (в том числе крупный рогатый скот, представитель свинообразных и т. д.), домашние животные (например, представители собачьих, представители кошачьих и т. д.) и грызуны (например, мыши и крысы).

"Осуществление лечения" состояния или пациента относится к принятию мер для получения полезных или необходимых результатов, в том числе клинических результатов. Применяемое в данном документе и широко понимаемое в данной области техники "лечение" представляет собой подход для получения полезных или необходимых результатов, в том числе клинических результатов. Полезные или необходимые клинические результаты могут включать без ограничения облегчение или уменьшение интенсивности одного или нескольких симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т. е. не ухудшающееся) состояние заболевания, предупреждение распространения заболевания, задерживание или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (частичную, либо полную), поддающуюся либо не

поддающуюся обнаружению. "Лечение" может также означать увеличение продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни в том случае, если лечение не получают.

Термин "предупреждение" принят в данной области техники и, если применяется по отношению к состоянию, такому как местный рецидив (например, боль), заболеванию, такому как рак, комплексу синдромов, такому как сердечная недостаточность, или любому другому медицинскому состоянию, хорошо понимается в данной области техники, и включает введение композиции, которая обеспечивает снижение частоты или задерживает начало развития симптомов медицинского состояния у субъекта относительно субъекта, который не получает композицию. Таким образом, предупреждение рака включает, например, снижение числа выявляемых раковых образований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение, относительно контрольной популяции, не получавшей лечение, и/или задерживание появления выявляемых раковых образований в популяции, получающей лечение, по сравнению с контрольной популяцией, не получающей лечение, например, на статистически и/или клинически значимое значение.

"Осуществление введения" или "введение" вещества, соединения или средства субъекту можно осуществлять с применением одного из различных способов, известных специалистам в данной области. Например, соединение или средство можно вводить внутривенно, артериально, внутрикочно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, через глаза, сублингвально, перорально (путем приема внутрь) интраназально (путем ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем всасывания, например, через протоки кожи). Соединение или средство также можно соответствующим образом вводить с помощью перезаряжаемого или биологически разлагаемого полимерного устройства или другого устройства, например пластырей и помп, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или средства. Введение также можно осуществлять, например, единожды, несколько раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

Подходящие способы введения вещества, соединения или средства субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или средства (например, растворимости, усвояемости, биологической доступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления соединение или средство вводят перорально, например, субъекту путем приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления перорально вводимое соединение или средство находится в составе для пролонгированного высвобождения или медленного

высвобождения, или его вводят с применением устройства, предназначенного для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

Применяемая в данном документе фраза "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических средств таким образом, что второе средство вводят тогда, когда ранее введенное терапевтическое средство все еще эффективно в организме (например, два средства одновременно эффективны в организме пациента, что может включать синергетические эффекты двух средств). Например, разные терапевтические соединения можно вводить либо в одном составе, либо в отдельных составах либо одновременно, либо последовательно. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получать пользу от объединенного эффекта разных терапевтических средств.

"Терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная доза" лекарственного средства или средства представляет собой количество лекарственного средства или средства, которое при введении субъекту будет обеспечивать надлежащий терапевтический эффект. Полный терапевтический эффект не обязательно возникает за счет введения одной дозы и может возникать только после введения ряда доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений. Точное эффективное количество, требуемое для субъекта, будет зависеть от, например, размера, состояния здоровья и возраста субъекта и природы и выраженности состояния, подлежащего лечению, такого как рак или MDS. Специалист может легко определить эффективное количество для определенной ситуации путем проведения обычных экспериментов.

Применяемые в данном документе термины "необязательный" или "необязательно" означают, что далее описанный факт или обстоятельство может возникать или не возникать и что в описание включены случаи, где факт или обстоятельство возникает, а также случаи, в которых не возникает. Например, "необязательно замещенный алкил" относится к алкилу, который может быть замещен, а также незамещенному алкилу.

Известно, что заместители и схемы замещения в отношении соединений по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом средней квалификации в данной области для получения химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать с помощью методик, известных в уровне техники, а также тех способов, которые указаны ниже, из легко доступных исходных материалов. Если сам заместитель замещен более чем одной группой, известно, что такие несколько групп могут находиться при одном атоме углерода или при разных атомах углерода до тех пор, пока в результате получается устойчивая структура.

Применяемый в данном документе термин "необязательно замещенный" относится к замене одного – шести водородных радикалов в указанной структуре радикалом указанного заместителя, включающим без ограничения гидроксил, гидроксилалкил, алкокси, галоген, алкил, нитро, силил, ацил, ацилокси, арил, циклоалкил, гетероциклил, amino, аминоалкил, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{алкил}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$. Предпочтительно "необязательно замещенный" относится к замене одного – четырех водородных радикалов в указанной структуре заместителями, упомянутыми выше. Более предпочтительно один – три водородных радикала заменены заместителями, упомянутыми выше. Известно, что заместитель может быть дополнительно замещен.

Применяемый в данном документе термин "алкил" относится к насыщенной алифатической группе, включающей без ограничения C_1 - C_{10} алкильные группы с прямой цепью или C_1 - C_{10} алкильные группы с разветвленной цепью. Предпочтительно "алкильная" группа относится к C_1 - C_6 алкильным группам с прямой цепью или C_1 - C_6 алкильным группам с разветвленной цепью. Наиболее предпочтительно "алкильная" группа относится к C_1 - C_4 алкильным группам с прямой цепью или C_1 - C_4 алкильным группам с разветвленной цепью. Примеры "алкила" включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и т. п. "Алкильная" группа может быть необязательно замещенной.

Термин "алкилен" и "алкиленил" относится к бирадикалу алкильной группы.

Термины "алкенилен" и "алкениленил" относятся к бирадикалам алкенильной группы.

Термины "алкинилен" и "алкиниленил" относятся к бирадикалу алкинильной группы.

Термин "ацил" принят в уровне техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил- $\text{C}(\text{O})-$, предпочтительно алкил- $\text{C}(\text{O})-$.

Термин "ациламино" принят в уровне техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

Термин "ацилокси" принят в уровне техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, предпочтительно алкил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, содержащей присоединенный к ней атом кислорода. Иллюстративные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т. п.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим группам, в том числе алкильным группам с прямой цепью, алкильным группам с разветвленной цепью, циклоалкильным (алициклическим) группам, алкил-замещенным циклоалкильным группам и циклоалкил-замещенным алкильным группам. В предпочтительных вариантах осуществления алкил с прямой цепью или разветвленной цепью содержит 30 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁₋₃₀ для прямых цепей, C₃₋₃₀ для разветвленных цепей) и более предпочтительно 20 или менее.

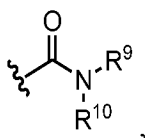
Более того, термин "алкил", применяемый во всем описании, примерах и формуле изобретения, предназначен для включения как незамещенных, так и замещенных алкильных групп, последние из которых относятся к алкильным фрагментам, содержащим заместители, заменяющие водород при одном или нескольких атомах углерода углеводородной основной цепи, в том числе галогеналкильным группам, таким как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. д.

Термин "C_{x-y}" или "C_x-C_y", если применяется по отношению к химическому фрагменту, такому как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предназначен для включения групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. C₀алкил обозначает водород, где группа находится в концевом положении, связь, если она внутренняя. C₁₋₆алкильная группа, например, содержит от одного до шести атомов углерода в цепи.

Термин "алкиламино", применяемый в данном документе, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

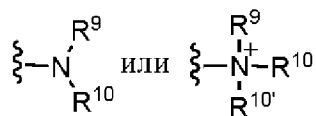
Термин "алкилтио", применяемый в данном документе, относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкил-S-

Термин "амид", применяемый в данном документе, относится к группе



где каждый R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R⁹ и R¹⁰, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "амин" и "амино" приняты в уровне техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например фрагментам, которые могут быть представлены



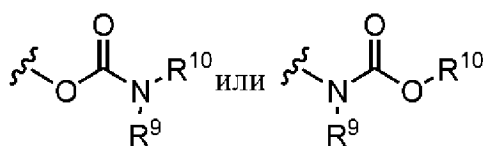
где каждый R^9 , R^{10} и $\text{R}^{10'}$ независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "аминоалкил", применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин "аралкил", применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин "арил", применяемый в данном документе, включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой атом углерода. Предпочтительно кольцо представляет собой 5–7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух примыкающих колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, при этом, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п.

Термин "карбамат" принят в уровне техники и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу.

Термин "карбоциклический алкил", применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин "карбоцикл" включает 5–7-членные моноциклические и 8–12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец.

Термин "сочлененный карбоцикл" относится к бициклическому карбоциклу, в котором в каждом из колец два смежных атома являются общими с другим кольцом. Каждое кольцо сочлененного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, насколько позволяет валентность, включена в определение "карбоциклический". Иллюстративные "карбоциклы" включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Иллюстративные конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. "Карбоциклы" могут быть замещены в любом одном или нескольких положениях, способных нести атом водорода.

Термин "карбоциклилалкил", применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин "карбонат" принят в уровне техники и относится к группе $-\text{OCO}_2-$.

Термин "карбокси", применяемый в данном документе, относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин "сложный эфир", применяемый в данном документе, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, где R^9 представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин "эфир", применяемый в данном документе, относится к гидрокарбильной группе, связанной посредством атома кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, любой заместитель гидрокарбильной группы, представляющий собой эфир, может представлять собой гидрокарбил-О-. Эфиры могут быть либо симметричными, либо несимметричными. Примеры эфиров включают без ограничения гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Эфиры включают "алкоксиалкильные" группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины "галогено" и "галоген", применяемые в данном документе, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины "гетаралкил" и "гетероаралкил", применяемые в данном документе, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин "гетероалкил" относится к насыщенным алифатическим группам, включающим без ограничения C_1 - C_{10} алкильные группы с прямой цепью или C_1 - C_{10} алкильные группы с разветвленной цепью, где один или несколько атомов углерода

были заменены гетероатомом (например, O, NH или S). Примеры "гетероалкильных" групп включают без ограничения этиленгликоли, такие как диэтиленгликоль, триэтиленгликоль или олигоэтиленгликоль.

Термин "гетероалкилен" и "гетероалкиленил" относится к бирадикалу гетероалкильной группы.

Термины "гетероарил" и "гетарил" включают замещенные или незамещенные ароматические структуры с одним кольцом, предпочтительно 5–7-членные кольца, более предпочтительно 5–6-членные кольца, кольцевые структуры которых содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероарил" и "гетарил" также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, при этом, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п.

Термин "гетероатом", применяемый в данном документе, означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительные гетероатомы представляют собой атомы азота, кислорода и серы.

Термин "гетероциклилалкил", применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термины "гетероциклил", "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3–10-членным кольцам, более предпочтительно 3–7-членным кольцам, кольцевые структуры которых содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероциклил" и "гетероциклический" также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, при этом, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т. п.

Термин "гидрокарбил", применяемый в данном документе, относится к группе, которая связана посредством атома углерода, который не имеет заместителей, представляющих собой =O или =S, и обычно имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно содержать гетероатомы. Таким образом, группы, подобные метилу, этоксиэтилу, 2-пиридилу и даже трифторметилу, считаются гидрокарбильными для целей настоящей заявки, но заместители, такие как ацетил (который имеет заместитель, представляющий собой =O, при связующем атоме углерода) и этокси (который связан посредством атома кислорода, а не атома углерода), таковыми не считаются. Гидрокарбильные группы включают без ограничения арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

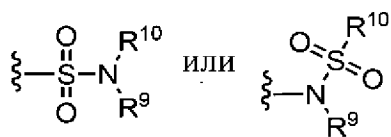
Термин "гидроксиалкил", применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Когда термин "низший" применяется вместе с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, то он включает группы, где в заместителе присутствуют десять или менее атомов, предпочтительно шесть или менее. "Низший алкил", например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В определенных вариантах осуществления заместители, представляющие собой ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, определенные в данном документе, представляют собой соответственно низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси вне зависимости от того, находятся ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как в перечислениях гидроксиалкила и аралкила (в таком случае, например, атомы в арильной группе не учитывают, когда считают атомы углерода в заместителе, представляющем собой алкил).

Термины "полициклил", "полицикл" и "полициклический" относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или более атомов являются общими для двух смежных колец, например, кольца представляют собой "конденсированные кольца". Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В определенных вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин "сульфат" принят в уровне техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "сульфонамид" принят в уровне техники и относится к группе, представленной общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термин "сульфоксид" принят в уровне техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-$.

Термин "сульфонат" принят в уровне техники и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "сульфон" принят в уровне техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Термин "замещенный" относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие атом водорода при одном или нескольких атомах углерода основной цепи. Будет понятно, что термины "замещение" или "замещенный" включают подразумеваемое условие, что такое замещение находится в соответствии с допустимыми значениями валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию устойчивого соединения, которое, например, не претерпевает произвольных преобразований, таких как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т. д. Применяемый в данном документе термин "замещенный" предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут представлять собой один или несколько заместителей, и при этом могут представлять собой такие же или разные заместители для подходящих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как атом азота, могут иметь заместители, представляющие собой атом водорода, и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые соответствуют значениям валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиозфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамидо, сульфоамино, сульфонио, гетероцикл, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, могут сами по себе быть замещены, если необходимо.

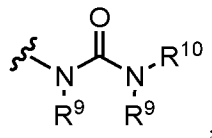
Термин "тиоалкил", применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин "сложный тиоэфир", применяемый в данном документе, относится к группе $-C(O)SR^9$ или $-SC(O)R^9$,

где R^9 представляет собой гидрокарбил.

Термин "тиоэфир", применяемый в данном документе, представляет собой эквивалент эфира, где атом кислорода заменен атомом серы.

Термин "мочевина" принят в уровне техники и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термин "модулирование", применяемый в данном документе, включает ингибирование или подавление функции или активности (такой как пролиферация клетки), а также усиление функции или активности.

Фраза "фармацевтически приемлемый" принят в уровне техники. В определенных вариантах осуществления термин включает композиции, вспомогательные вещества, вспомогательные средства, полимеры и другие материалы и/или лекарственные формы, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями человеческого организма и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

"Фармацевтически приемлемую соль" или "соль" применяют в данном документе по отношению к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которые являются подходящими или совместимыми для лечения пациентов.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты", применяемый в данном документе, означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль любых основных соединений, представленных формулой по настоящему изобретению. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют

подходящие соли, включают моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут образовываться соли моно- или двухосновных кислот, и такие соли могут существовать либо в гидратированной, сольватированной, либо в практически безводной форме. В целом, соли присоединения кислоты соединений формулы по настоящему изобретению являются в большей степени растворимыми в воде и различных гидрофильных органических растворителях и, в общем, демонстрируют более высокие точки плавления по сравнению с их формами свободного основания. Процесс выбора подходящей соли известен специалисту в данной области техники. Можно применять другие фармацевтически неприемлемые соли, например оксалаты, например, при выделении соединения формулы по настоящему изобретению для исследовательского применения или для последующего преобразования в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания", применяемый в данном документе, означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль присоединения основания любых кислотных соединений, представленных соединением формулы по настоящему изобретению, или любые их промежуточные соединения. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают гидроксиды лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин или аммиак. Процесс выбора подходящей соли известен специалисту в данной области техники.

Множество соединений, применимых в способах и композициях по настоящему изобретению, в своей структуре имеют по меньшей мере один стереогенный центр. Данный стереогенный центр может находиться в R- или S-конфигурации, при этом данное указание R и S применяют в соответствии с правилами, описанными в *Pure Appl. Chem.* (1976), 45, 11-30. В настоящем изобретении рассматриваются все стереоизомерные формы, такие как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений, солей, пролекарств или их смесей (в том числе все возможные смеси стереоизомеров). См., например, WO 01/062726.

Кроме того, некоторые соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z(zusammen)- или E(entgegen)-изомеров. В каждом случае, в настоящее изобретение включены как смеси, так и разделенные отдельные изомеры.

Некоторые соединения также могут существовать в таутомерных формах. Подразумевается, что такие формы включены в объем настоящего изобретения, хотя явно не указаны в формулах, описанных в данном документе.

"Пролекарство" или "фармацевтически приемлемое пролекарство" относится к соединению, которое после введения подвергается метаболизму, например гидролизу или окислению, в организме-хозяине с образованием соединения по настоящему изобретению (например, соединений формулы по настоящему изобретению). Типичные примеры пролекарств включают соединения, которые содержат биологически нестабильные или расщепляемые (защитные) группы на функциональном фрагменте активного соединения. Пролекарства включают соединения, которые могут быть подвержены окислению, восстановлению, аминированию, дезаминированию, гидроксированию, дегидроксилированию, гидролизу, дегидролизу, алкилированию, деалкилированию, ацилированию, деацилированию, фосфорилированию или дефосфорилированию с получением активного соединения. Примеры пролекарств, в которых применяют сложный эфир или фосфорамидат в качестве биологически нестабильных или расщепляемых (защитных) групп, раскрыты в патентах США 6875751, 7585851 и 7964580, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки. Пролекарства по настоящему изобретению подвергаются метаболизму с получением соединения формулы по настоящему изобретению. В объем настоящего изобретения включены пролекарства на основе соединений, описанных в данном документе. Традиционные процедуры для выбора и получения подходящих пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", применяемый в данном документе, означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или средуноситель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, применимые для составления лекарственного средства для медицинского или терапевтического применения.

Термин "Log растворимости", "LogS" или "logS", применяемый в данном документе, применяют в уровне техники для количественного подсчета растворимости соединения в воде. Растворимость соединения в воде в значительной степени влияет на характеристики его всасывания и распределения. Низкая растворимость часто сопровождается плохим всасыванием. Значение LogS представляет собой логарифм (основание 10) с опущенными единицами растворимости, измеренной в моль/литр.

Применяемый в данном документе термин "антагонист" относится к средству (например, низкомолекулярному), которое блокирует, ослабляет или другим образом

отрицательно регулирует биологический ответ путем связывания и блокирования рецептора.

Применяемый в данном документе термин "антагонизм" относится к процессу блокирования, ослабления или отрицательного регулирования другим образом биологического ответа путем связывания средства (например, низкомолекулярного) с рецептором.

Применяемая в данном документе фраза "ингибитор сигналов" относится к средству (например, низкомолекулярному), которое блокирует сигналы, переданные от одного биологического агента (например, белка или клетки) к другому биологическому агенту (например, второму белку или клетке).

Блокирование таких сигналов может влиять на множество функций клетки, в том числе клеточное деление и гибель клеток, и может уничтожать раковые клетки.

Применяемые в данном документе термины "осуществлять подавление" и "подавление" относятся к уменьшению или снижению функции, например уменьшению или усилению снижения, паттерн-распознающего рецептора (например, STING). В некоторых вариантах осуществления "снижение экспрессии PRR" относится к снижению транскрипции РНК PRR, например РНК STING (например, mRNA, например, снижению или подавлению) или трансляции белка PRR, например белок STING (например, снижению или подавлению). В некоторых вариантах осуществления подавление экспрессии PRR (например, экспрессии STING) относится к снижению или подавлению концентрации РНК PRR, например РНК STING (например, mRNA) или белка STING, например в клетке. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии PRR (например, экспрессии STING) относится к снижению числа копий РНК PRR, например РНК STING (например, mRNA), или количества белка PRR, например белка STING, например в клетке. В некоторых вариантах осуществления осуществление подавления экспрессии PRR (например, STING) может относиться к инициации транскрипции РНК PRR (например, РНК STING (например, mRNA)) или трансляции белка PRR (например, белка STING). В некоторых вариантах осуществления осуществление снижения экспрессии PRR (например, STING) может относиться к повышению скорости транскрипции РНК PRR (например, РНК STING (например, mRNA)) или повышению скорости экспрессии белка PRR (например, белка STING).

Применяемые в данном документе термины "дезактивировать" или "деактивация" относятся к подавлению или снижению функции, например последующего пути, например последующего пути передачи сигнала. В некоторых вариантах осуществления деактивация паттерн-распознающего рецептора (PRR) (например, STING) относится к подавлению

конкретного белка или пути, например, посредством взаимодействия с последующим партнером по передаче сигнала (например, стимулятором 1 промотора IFN- β (IPS-1), IRF3, IRF7, NF- κ B, интерферонами (например, IFN- α или IFN- β) и/или цитокинами). В некоторых вариантах осуществления деактивация PRR может осуществлять подавление индукции экспрессии PRR (например, STING) на приблизительно 0,1%, приблизительно 0,5%, приблизительно 1%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или более по сравнению со стандартным образцом (например, базальными уровнями экспрессии PRR (например, STING)).

Применяемые в данном документе термины "стандартное средство лечения" или "стандартный образец" относятся к стандартизированному уровню или стандартизированному средству лечения, которые применяют в качестве основы для сравнения. В некоторых вариантах осуществления стандартный образец или стандартное средство лечения являются признанными, широко известными или хорошо охарактеризованными в уровне техники стандартами или средствами лечения. В некоторых вариантах осуществления с помощью стандартного образца описывают результат осуществления способа, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления с помощью стандартного образца описывают уровень маркера (например, уровень индукции PRR, например STING) у субъекта или в образце, например, до начала лечения, например, с помощью соединения или композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления с помощью стандартного образца описывают меру наличия, прогрессирования или тяжести заболевания или его симптомов, например, до начала лечения, например, с помощью соединения или композиции, описанных в данном документе.

Применяемый в данном документе термин "соед." относится к слову "соединение" или "Соединение", и все из терминов применяются взаимозаменяемо.

Термин "нуклеиновое основание", применяемый в данном документе, представляет собой азотсодержащее биологическое соединение, связанное с сахаром в нуклеозиде — основных структурных единицах дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК). Первичные или встречающиеся в природе нуклеиновые основания представляют собой цитозин (ДНК и РНК), гуанин (ДНК и РНК), аденин (ДНК и РНК), тимин (ДНК) и урацил (РНК), сокращенные соответственно как С, G, А, Т и U. Поскольку А, G, С и Т находятся в ДНК, то такие молекулы называют ДНК-основаниями; при этом А, G, С и U называют РНК-основаниями. Аденин и гуанин относятся к

двухкольцевому классу молекул, называемому пуринами (сокращенно R). Все из цитозина, тимина и урацила являются пиримидинами. Другие нуклеиновые основания, которые не функционируют в качестве нормальных частей генетического кода, обозначены как не встречающиеся в природе.

Селективное внедрение одного или нескольких атомов дейтерия в соединение общей формулы I, II, III, IV или V может изменять физико-химические свойства (такие как например кислотность [C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490; A. Streitwieser et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759;], основность [C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641; C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144], липофильность [B. Testa et al., *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может приводить к изменениям соотношения исходного соединения и метаболитов или количеств образуемых метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Были описаны сниженные скорости метаболизма и метаболического переключения, где соотношение метаболитов было изменено (A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102; D. J. Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79). Такие изменения воздействия исходного лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерий-содержащего соединения общей формулы I, II, III, IV или V. В некоторых случаях замещение дейтерием снижает или устраняет образование нежелательных или токсичных метаболитов и усиливает образование требуемых метаболитов (например, Nevirapine: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). В других случаях основной эффект дейтерирования представляет собой снижение скорости системного клиренса. В результате биологический период полувыведения соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность поддерживать подобное системное воздействие с уменьшенными уровнями на пике и повышенными уровнями на спаде терапевтической активности. Это может приводить к более слабым побочным эффектам и усиленной эффективности в зависимости от конкретного фармакокинетического/ фармакодинамического родства соединения. ML-337 (C. J. Wenthur et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) и оданакатиб (K. Kassahun et al., WO2012/112363) представляют собой примеры данного эффекта дейтерия. В еще одних случаях сообщали, что сниженные скорости метаболизма приводят к повышению воздействия лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider

et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; теллапревир: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, демонстрирующие данный эффект, могут характеризоваться сниженными требованиями в отношении дозы (например, меньшим числом доз или меньшей дозировкой для достижения требуемого эффекта) и/или могут предоставлять более низкие нагрузки метаболитами.

Отбор пациентов и наблюдение

Способы по настоящему изобретению, описанные в данном документе, предполагают введение соединений или их фармацевтически приемлемой соли субъекту для дезактивирования PRR для выработки IFN, ISG и цитокинов или дополнительного индуцирования экспрессии PRR (например, RIG-I, STING и т. д.). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от состояния, например пролиферативного заболевания или воспалительного нарушения, или ему его диагностировали. Соответственно, пациент и/или субъект может быть выбран для лечения с применением соединений или их фармацевтически приемлемой соли прежде всего путем оценки пациента и/или субъекта с определением того, страдает ли субъект от пролиферативного заболевания или воспалительного нарушения. Субъекта можно оценивать как такого, который страдает от пролиферативного заболевания или воспалительного нарушения, с применением способов, известных в уровне техники. За субъектом также можно наблюдать, например, после введения соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект является взрослым. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется наличием пролиферативного заболевания (например, рака) или воспалительного нарушения.

В некоторых вариантах осуществления субъект является таким, который ранее не проходил лечение. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее проходил лечение от пролиферативного заболевания (например, рака), воспалительного нарушения. В некоторых вариантах осуществления субъект переносит рецидив.

Виды комбинированной терапии

Соединение, описанное в данном документе, можно применять в комбинации с другими известными видами терапии. Вводимый "в комбинации", применяемый в данном документе, означает, что два (или более) разных средства лечения доставляют субъекту в течение всего периода поражения субъекта нарушением, например два или более средств

лечения доставляют после того, как субъекту диагностировали нарушение, и до того, как нарушение было излечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления доставка одного средства лечения все еще осуществляется, когда начинают доставку второго, таким образом, что существует перекрытие сроков введения. Это иногда в данном документе относится к "одновременно" или "совместная доставка". В других вариантах осуществления доставка одного средства лечения прекращается до того, как начинают доставку другого средства лечения. В некоторых вариантах осуществления обоих случаев лечение является более эффективным за счет объединенного введения. Например, второе средство лечения является более эффективным, например, наблюдается эквивалентный эффект с использованием меньшего количества второго средства лечения, или второе средство лечения осуществляет снижение симптомов в большей степени, чем это могло бы наблюдаться, если бы второе средство лечения вводили при отсутствии первого средства лечения, или аналогичная ситуация наблюдается в отношении первого средства лечения. В некоторых вариантах осуществления доставку осуществляют так, чтобы снижение в отношении симптома или другого параметра, связанного с нарушением, было большим, чем наблюдаемое при доставке одного средства лечения при отсутствии другого. Эффект от двух средств лечения может быть частично суммарным, полностью суммарным или большим, чем суммарный. Доставку можно осуществлять так, чтобы эффект первого доставляемого средства лечения все еще был выявляемым, когда осуществляют доставку второго.

Соединение, описанное в данном документе, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство можно вводить одновременно в одной или в отдельных композициях или последовательно. Для последовательного введения соединения, описанные в данном документе, можно вводить первыми и дополнительное средство можно вводить вторым, или порядок введения может быть противоположным.

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного средства характеризуется наличием синергетического или суммарного эффекта. В некоторых вариантах осуществления термин "суммарный" относится к результату, где при применении двух средств в комбинации комбинация средств осуществляет действие равное, но не превышающее сумму отдельной активности каждого средства.

В некоторых вариантах осуществления термин "суммарный" относится к результату, где при применении двух средств в комбинации комбинация средств осуществляет действие равное, но не превышающее сумму отдельной активности каждого средства. В некоторых вариантах осуществления термины "синергия" или "синергетический" относятся

к результату, где при применении двух средств в комбинации комбинация средств осуществляет действие таким образом, что требуется более низкая концентрация каждого отдельного средства, чем концентрация, требуемая для достижения эффекта при отсутствии другого средства. В некоторых вариантах осуществления синергетический эффект приводит к снижению к снижению минимальной ингибирующей концентрации одного или обоих средств так, что эффект является большим, чем сумма эффектов. Синергетический эффект является большим, чем суммарный эффект. В некоторых вариантах осуществления средства в композиции, описанной в данном документе, могут проявлять синергетический эффект, где активность при конкретной концентрации является большей в по меньшей мере приблизительно 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 10, 12, 15, 20, 25, 50 или 100 раз, чем активность каждого средства отдельно.

Например, любой из способов, описанных в данном документе, может дополнительно предусматривать введение терапевтически эффективного количества дополнительного средства. Иллюстративные дополнительные фармацевтические средства включают без ограничения антипролиферативные средства, противораковые средства, противодиабетические средства, противовоспалительные средства, иммунодепрессивные средства и обезболивающие средства. Фармацевтические средства включают малые органические молекулы, такие как лекарственные соединения (например, соединения, одобренные управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, представленные в своде федеральных постановлений США (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, малые молекулы, связанные с белками, гликопротеины, стероиды, нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, нуклеотиды, нуклеозиды, олигонуклеотиды, антисмысловые олигонуклеотиды, липиды, гормоны, витамины и клетки. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой противораковое средство, например алкилирующее средство (например, циклофосфамид).

В одном варианте осуществления дополнительное средство представляет собой иммуноонкологическое средство, например средство, которое дезактивирует иммунную систему, например, способствуя ее возможности узнавать раковые клетки и разрушать их. Иллюстративные иммуноонкологические соединения представляют собой соединения, которые ингибируют путь блокады иммунных контрольных точек. В одном варианте осуществления соединение представляет собой антитело, такое как антитело к PD-1 или PD-L1, или костимулирующее антитело. В некоторых вариантах осуществления

соединение представляет собой антитело к CTLA4. В другом варианте осуществления средство представляет собой средство на основе клеток, такое как терапия CAR-t.

В другом варианте осуществления дополнительное средство представляет собой противовоспалительное средство (например, стероид).

Дозы

Композиции по настоящему изобретению составляют в приемлемые лекарственные формы с помощью общепринятых способов, известных специалистам в данной области. Фактические уровни дозировок активных ингредиентов в композициях по настоящему изобретению (например, соединения по настоящему изобретению) можно изменять так, чтобы получать количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного субъекта, композиции и способа введения, которое при этом не является токсичным для субъекта. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от различных фармакокинетических факторов, в том числе активности конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, пути введения, времени введения, скорости всасывания конкретного используемого средства, продолжительности лечения, других лекарственных средств, веществ и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни субъекта, подвергаемого лечению, и подобных факторов, широко известных в области медицины. Врач или ветеринар средней квалификации в данной области может легко определить и назначить требуемое эффективное количество композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз веществ по настоящему изобретению, используемых в композиции, на уровнях более низких, чем это необходимо для достижения требуемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до достижения требуемого эффекта. В целом, подходящая суточная доза композиции по настоящему изобретению будет представлять собой количество вещества, которое представляет собой наиболее низкую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза в общем будет зависеть от факторов, описанных выше. Предпочтительно эффективную суточную дозу терапевтической композиции можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более частей дозы, вводимых по отдельности с подходящими временными интервалами в течение суток необязательно в стандартных лекарственных формах.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические уровни доз, вводимые (например, перорально или внутривенно) субъекту, пораженному нарушениями,

описанными в данном документе (например, инфекцией, вызванной HBV), составляют от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг (например, приблизительно 0,2 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 600 мг/кг, 700 мг/кг, 800 мг/кг, 900 мг/кг, или 1000 мг/кг) композиции в день. Предпочтительные профилактические уровни доз, вводимые (например, перорально или внутривенно) субъекту, составляют от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг (например, приблизительно 0,2 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 600 мг/кг, 700 мг/кг, 800 мг/кг, 900 мг/кг, или 1000 мг/кг) композиции в день. Дозу также можно постепенно регулировать (например, дозу можно постепенно повышать до появления признаков токсичности, таких как головная боль, диарея или тошнота).

Частоту лечения также можно изменять. Субъекту можно вводить средство лечения один или несколько раз в день (например, один, два, три, четыре или более раз) или каждые несколько часов (например, приблизительно каждые 2, 4, 6, 8, 12 или 24 часа). Композицию можно вводить 1 или 2 раза в 24 часа. Период лечения может быть различной продолжительности, например в течение двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более дней, двух недель, 1 месяца, 2 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или более одного года. Например, введение средства лечения можно осуществлять дважды в день в течение трех дней, дважды в день в течение семи дней, дважды в день в течение десяти дней. Циклы лечения можно повторять с интервалами, например каждую неделю, каждые два месяца или каждый месяц, которые разделены периодами, в которые не осуществляют лечение. Лечение может представлять собой одиночный цикл лечения или может продолжаться в течение всей жизни субъекта (например, нескольких лет).

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек или млекопитающее, отличное от человека. При введении животному, такому как человек, композицию или

соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители широко известны в уровне техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологический забуференный солевой раствор, или другие растворители или среды-носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительных вариантах осуществления, если такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности для инвазивных путей введения (т. е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые минуют транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или практически апирогенным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, с намерением получить отложенное высвобождение средства или для избирательного нацеливания на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (в том числе вскрываемая капсула и желатиновая капсула), гранула, лиофилизированный состав для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекционная лекарственная форма или т. п. Композиция может также находиться в трансдермальной системе доставки, например, трансдермальном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного введения, таком как лосьон, крем или мазь.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые средства, которые влияют, например, на стабилизацию, повышение растворимости или на повышение всасывания соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые средства включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие средства, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого средства, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой систему доставки самоэмульгирующегося лекарственного средства или систему доставки самомикрoэмульгирующегося лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может содержать включенное в нее, например, соединение по настоящему изобретению. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически

приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просты в изготовлении и введении.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", применяемая в данном документе, означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту посредством любого из множества путей введения, в том числе, например, перорально (например, в виде жидких лекарственных форм для перорального введения в виде водных или неводных растворов или суспензий, таблеток, капсул (в том числе вскрываемых капсул и желатиновых капсул), болусов, порошков, гранул, паст для нанесения на язык); путем всасывания через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, применяемого в отношении кожи) и местно (например, в виде крема, мази или спрея, наносимых на кожу). Соединение может также

быть составлено для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности относительно подходящих путей введения и композиций, подходящих для них, можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896 (все из которых включены посредством ссылки).

Составы в целях удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, широко известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от организма-хозяина, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет представлять собой, как правило, такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. В целом, из ста процентов данное количество будет находиться в диапазоне от приблизительно 1 процента до приблизительно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 процентов до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 процентов до приблизительно 30 процентов.

Способы получения таких составов или композиций включают стадию обеспечения совмещения активного соединения, такого как соединение по настоящему изобретению, с носителем и необязательно одним или несколькими дополнительными ингредиентами. В целом, составы получают путем обеспечения однородного и непосредственного совмещения соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими из них и затем при необходимости придания продукту формы.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (в том числе вскрываемых капсул и желатиновых капсул), саше, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с применением ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), лиофилизированных составов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде настойки или сиропа, или в виде пастилок (с применением инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахарозы и аравийской камеди) и/или в виде средств для полоскания рта и т. п., при этом каждая содержит предварительно определенное

количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (в том числе вскрываемых капсул и желатиновых капсул), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или средства, увеличивающие период полувыведения, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие средства, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) средства для замедления схватывания, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие средства, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красящие средства. В случае капсул (в том числе вскрываемых капсул и желатиновых капсул), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать с применением связующего средства (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем, в подходящей установке.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (в том числе вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут быть делимыми или полученными с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, широко известные в области составления фармацевтических средств. Они могут также быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, содержащегося в них, с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в изменяемых пропорциях для обеспечения требуемых профилей высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы с помощью, например, фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или с помощью включения в их состав стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или некоторых других стерильных инъекционных средах, непосредственно перед применением. Такие композиции также необязательно могут содержать замутняющие средства и могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают только активный(-ые) ингредиент(-ы) или предпочтительно в определенных участках желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры композиций для заливки, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также находиться в микроинкапсулированной форме, если необходимо, с одним или несколькими вышеописанными вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизированные составы для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения также могут содержать вспомогательные средства, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы, красители, парфюмерные и консервирующие средства.

Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие средства, например этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси таких веществ. Спреи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, а также летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Усилители всасывания могут также применяться для увеличения переноса соединения через кожу. Скорость такого переноса можно контролировать либо путем размещения мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально", применяемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно с помощью инъекции и включают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсульную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекции и инфузии. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно

или несколько активных соединений в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие средства или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предотвращение жизнедеятельности микроорганизмов можно гарантировать путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может потребоваться включение в композиции средств, регулирующих изотоничность, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, продленное всасывание инъекционных фармацевтических форм можно обеспечивать путем включения средств, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях с целью продления эффекта лекарственного средства требуется замедлить всасывание лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, характеризующегося плохой растворимостью в воде. Таким образом, скорость всасывания лекарственного средства зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленное всасывание парентерально вводимой формы лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде-носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем образования микроинкапсулированных матриц заявленных соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем захвата лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканью организма.

Для применения в способах по настоящему изобретению активные соединения можно предоставлять как таковые или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также предусматривать перезаряжаемые или биоразлагаемые устройства. В последнее время были разработаны и протестированы различные полимерные устройства, обеспечивающие медленное высвобождение *in vivo*, для контролируемой доставки лекарственных средств, в том числе белковоподобные биофармацевтические препараты. Разнообразные биологически совместимые полимеры (в том числе гидрогели), в том числе как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно применять для образования имплантата для длительного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировок активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять таким образом, чтобы получать количество активного ингредиента, эффективное для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, которое при этом не является токсичным для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от различных факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их сложных эфиров, солей или амидов, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного(-ых) используемого(-ых) соединения(-ий), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретным(-и) используемым(-и) соединением(-ями), возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни пациента, подвергаемого лечению, и подобных факторов, широко известных в области медицины.

Врач или ветеринар средней квалификации в данной области может легко определить и назначить требуемое терапевтически эффективное количество

фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения на уровнях более низких, чем это необходимо для достижения требуемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до достижения требуемого эффекта. Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения требуемого терапевтического эффекта. В целом, следует понимать, что эффективное количество соединения будет изменяться в соответствии с весом, полом, возрастом и предшествующей историей болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать без ограничения тяжесть состояния пациента, нарушение, подлежащее лечению, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического средства, подлежащего введению с соединением по настоящему изобретению. Доставку большей общей дозы можно осуществлять путем нескольких введений средства. Способы определения эффективности и доз известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включенный в данный документ посредством ссылки).

В целом, подходящая суточная доза активного соединения, применяемого в композициях и способах по настоящему изобретению, будет представлять собой то количество соединения, которое представляет собой наиболее низкую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза в общем будет зависеть от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более частей доз, вводимых по отдельности с подходящими временными интервалами в течение суток, необязательно, в стандартных лекарственных формах. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будут вводить один раз в день.

Пациент, получающий данное лечение, представляет собой любое животное, нуждающееся в этом, в том числе приматов, в частности людей, и других млекопитающих, таких как представители лошадиных, крупный рогатый скот, свинья, овца, кошки и собаки; домашняя птица и домашние животные в целом.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для введения отдельно или совместно с другим типом терапевтического средства.

В настоящее изобретение включено применение фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. Предполагается, что в определенных вариантах осуществления соли по настоящему изобретению включают без ограничения алкильные, диалкильные, триалкильные соли или соли тетра-алкиламмония. Предполагается, что в определенных вариантах осуществления соли по настоящему изобретению включают без ограничения соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. Предполагается, что в определенных вариантах осуществления соли по настоящему изобретению включают без ограничения соли Li, Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. Предполагается, что в определенных вариантах осуществления соли по настоящему изобретению включают без ограничения соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, 1-аскорбиновой кислоты, 1-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфора-10-сульфоновой кислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, d-глюкогептоновой кислоты, d-глюконовой кислоты, d-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, 1-яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памоевой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, 1-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, 1-винной кислоты, тиоциановой кислоты, p-толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут также быть представлены в виде различных сольватов, как например с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т. п. Также можно получать смеси таких сольватов. Основой такого сольвата может быть растворитель для кристаллизации, вещество изначально присутствующее в растворителе для получения или кристаллизации, или вещество, добавленное извне в такой растворитель.

В композициях также могут присутствовать смачивающие средства, эмульгаторы и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие средства, обеспечивающие высвобождение средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, ароматизирующие и парфюмерные средства, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) жирорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) метал-хелатирующие средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Пути введения

Соединения и композиции, применяемые в способах, описанных в данном документе, можно вводить субъекту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, что будет понятно специалисту в данной области. Иллюстративные пути введения композиций, применяемые в способах, описанных в данном документе, включают пероральное, местное, энтеральное или парентеральное виды применения. Виды местного применения включают без ограничения накожное, ингаляцию, промывательное, посредством глазных капель, ушных капель и виды применения через слизистые оболочки в организме. Виды энтерального применения включают пероральное введение, ректальное введение, вагинальное введение и гастральный зонд для искусственного кормления. Парентеральное введение включает внутривенный, внутриартериальный, внутрикапсульный, интраорбитальный, внутрисердечный, внутрикожный, транстрахеальный, субкутикулярный, внутрисуставной, подкапсулярный, субарахноидальный, интраспинальный, эпидуральный, интрастернальный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный,

внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может представлять собой непрерывную инфузию в течение выбранного периода времени. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композицию, описанную в данном документе, содержащую соединения, вводят перорально. В других вариантах осуществления настоящего изобретения композицию, описанную в данном документе, содержащую соединения, вводят парентерально (например, внутривенно). Известно, что для лечения солидных опухолей можно также осуществлять прямое инъекционное введение соединений в опухоль (например, интратуморальное введение). Известно, что для лечения солидных опухолей можно также осуществлять прямое инъекционное введение соединений в опухоль (например, интратуморальное введение).

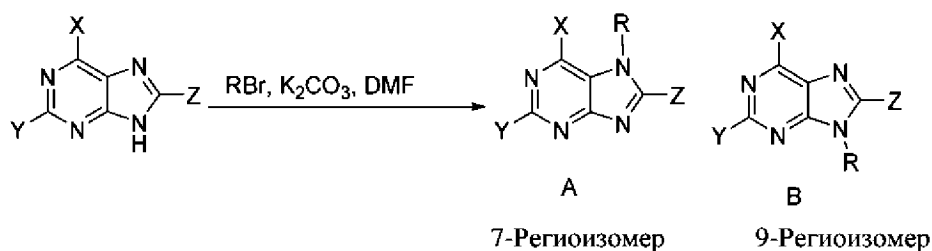
Выбор пути введения будет зависеть от того, либо локальный, либо системный эффект необходимо достичь. Например, для локальных эффектов композиция может быть составлена для местного введения и применяться непосредственно там, где необходимо действие. Для системных, длительных эффектов композиция может быть составлена для энтерального введения и доставлена через пищеварительный тракт. Для системных, немедленных и/или кратковременных эффектов композиция может быть составлена для парентерального введения и доставлена посредством путей, отличных от пищеварительного тракта.

ПРИМЕРЫ

В данном документе приведено общее описание настоящего изобретения, которое можно будет легче понять, исходя из следующих примеров, которые приведены только для целей иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

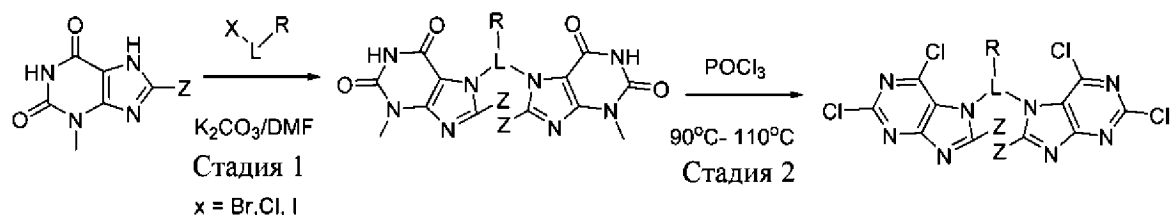
Пример 1. Получение иллюстративных соединений по настоящему изобретению

Способ 1.



К раствору соответствующим образом замещенного пурина (2 ммоль) и RBr/RCI/RI (2,5 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли безводный карбонат калия (3 ммоль) и несколько кристаллов NaI. Суспензию медленно нагревали на масляной бане при 65–70°C в течение 3 ч. в атмосфере аргона. За ходом выполнения реакции наблюдали с помощью TLC с применением DCM-MeOH (2,5%). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при 50°C с удалением большей части DMF. Добавляли гексан (10 мл) и оставшийся DMF удаляли. Осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (15 мл). Органический слой отделяли и водн. слой повторно экстрагировали в EtOAc (25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (15 мл), бикарбонатом натрия (5%, 2 X 15 мл) и затем насыщ. раствором NaCl (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок смешивали с силикагелем и очищали с помощью CombiFlash с применением гексанов и EtOAc в качестве элюента. Фракции с одинаковыми значениями R_f собирали и содержимое подходящих пробирок смешивали, концентрировали с получением обоих региоизомеров А и В, что подтверждали с помощью ¹H-ЯМР и LCMS.

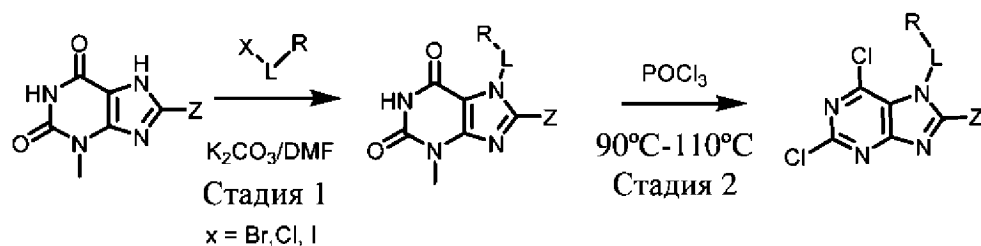
Способ 2А.



Стадия 1. Применяли способ, подобный описанному для способа 1.

Стадия 2. К раствору соединения (0,1 ммоль) в POCl₃ (1 мл) добавляли DBU (0,2 ммоль) (ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Раствор охлаждали и добавляли к ледяному раствору разбавленного NaHCO₃ (1 мл). Добавляли DCM (5 мл) и дважды экстрагировали. После отделения слоя и высушивания растворитель выпаривали. Неочищенное вещество поглощали в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с применением 0–100% CH₃CN-H₂O в качестве градиента с получением продуктов в виде твердых веществ.

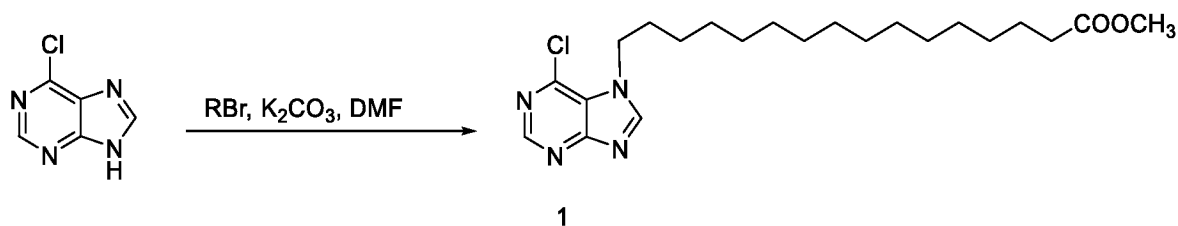
Способ 2В.



Стадия 1. Применяли способ, подобный описанному для способа 1.

Стадия 2. К раствору соединения (0,1 ммоль) в POCl_3 (1 мл) добавляли DBU (0,2 ммоль) (ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Раствор охлаждали и добавляли к ледяному раствору разбавленного NaHCO_3 (1 мл). Добавляли DCM (5 мл) и дважды экстрагировали. После отделения слоя и высушивания растворитель выпаривали. Неочищенное вещество поглощали в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с применением 0–100% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ в качестве градиента с получением продуктов в виде твердых веществ.

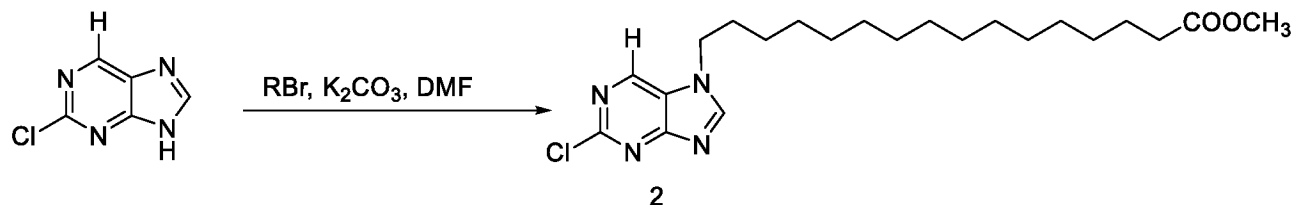
Соединение 1: 6-хлор-7-(16-карбометоксигексадецил)пурин



К раствору 6-дихлорпурина (0,31 г, 2 ммоль) и метил-16-бромгексадеканоата (0,84 г, 2,40 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли безводный карбонат калия (0,41 г, 2,97 ммоль, высушенный в печи) и несколько кристаллов NaI. Суспензию медленно нагревали на масляной бане при $65-70^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. в атмосфере аргона. За ходом выполнения реакции наблюдали с помощью TLC с применением DCM-MeOH (2,5%). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при 50°C с удалением большей части DMF. Добавляли гексан (10 мл) и оставшийся DMF удаляли. Осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (15 мл). Органический слой отделяли и водн. слой повторно экстрагировали в EtOAc (25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (15 мл), бикарбонатом натрия (5%, 2 X 15 мл) и затем насыщ. раствором NaCl (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок смешивали с силикагелем и очищали с помощью CombiFlash с применением гексанов и EtOAc в качестве элюента. Фракции с одинаковыми значениями R_f собирали и содержимое подходящих пробирок смешивали, концентрировали с

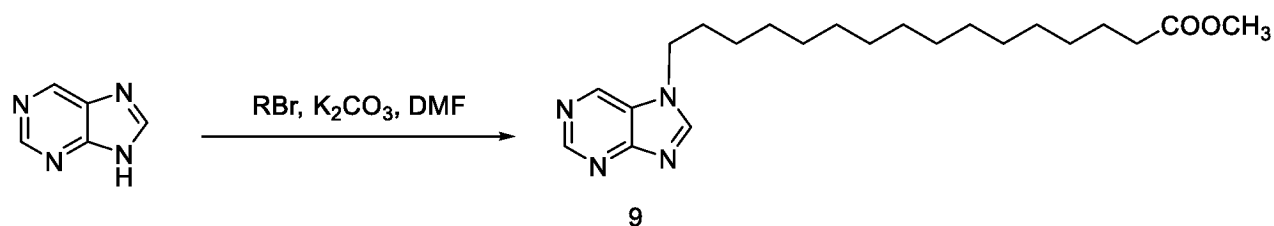
получением обоих региоизомеров, что подтверждали с помощью ^1H -ЯМР и LCMS. LCMS (масса/заряд) 445,32 [M+Na]; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,25 (m, 22H).

Соединение 2: 2-хлор-7-(16-карбометоксигексадецил)пурин



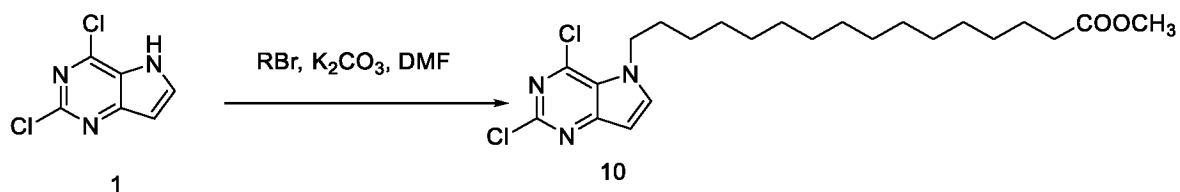
Соединение 2 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, с применением 2-хлорпурина. LCMS: 445 (M+Na); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,4 (s, 3H), 2,04 (t, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,97 (m, 22H).

Соединение 3: 7-(16-карбометоксигексадецил)пурин



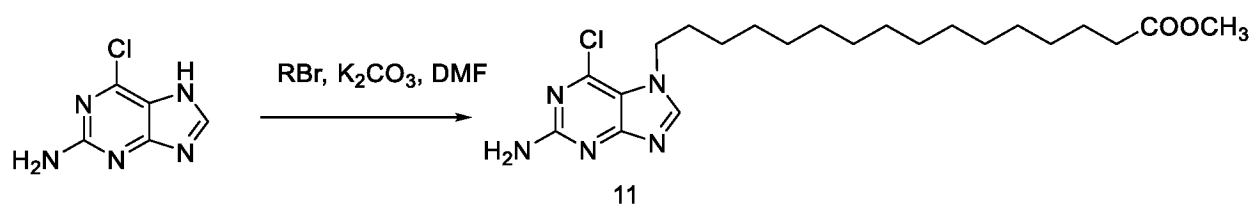
Соединение 3 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, с применением пурина. LCMS: масса/заряд 441,13 (M+Na); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 9,16 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,27 (m, 22H).

Соединение 4: 5-(16-карбометоксигексадецил)-2,4-дихлорпирроло[3,2-d]пиримидин



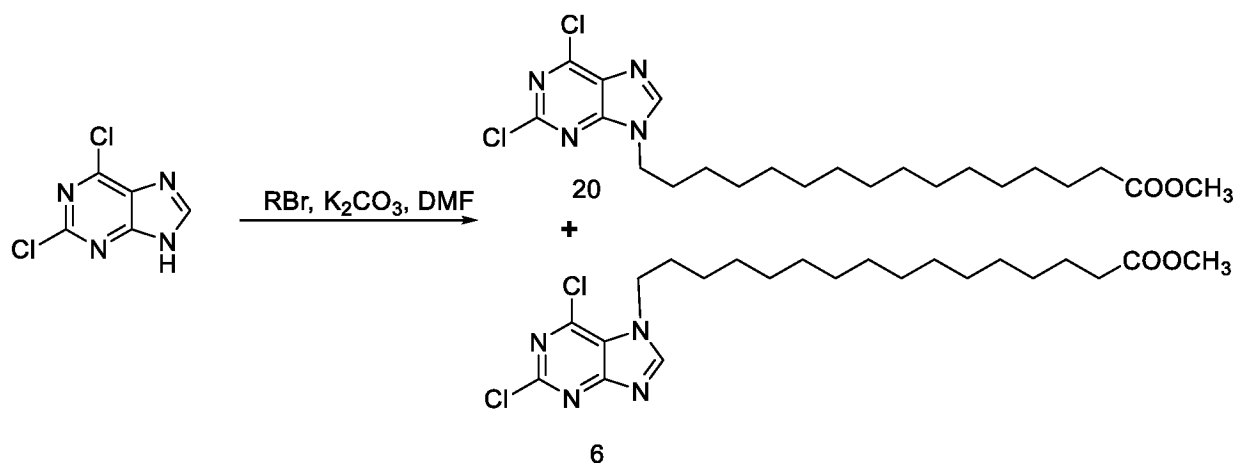
Соединение 4 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, с применением 2,4-дихлорпирроло[3,2-d]пиримидина с получением белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 456,44 (M+1); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,51 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (m, 22H).

Соединение 5: 2-амино-6-хлор-7-(16-карбометоксигексадецил)пурин



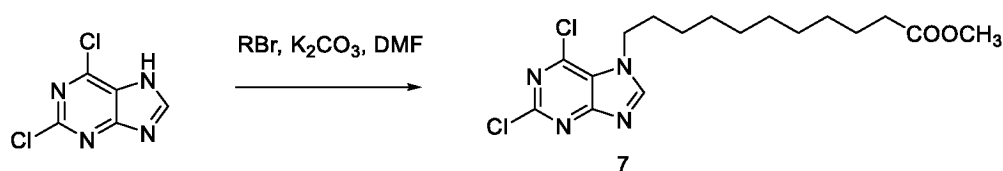
Соединение 5 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, с применением 2-амино-6-хлорпурина и метил-16-бромгексадеканоата. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,31 (t, $J=6,9$ МГц, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,30 (t, $J=7,2$ МГц, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,26 (m, 22H).

Соединение 6: 2,6-дихлор-9-(16-карбометоксигексадецил)пурин и 2,6-дихлор-7-(16-карбометоксигексадецил)пурин



Соединения 6 и 20 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, с применением 2,6-дихлорпурина. Соединение 20, ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (m, 22H); соединение 6, LCMS: масса/заряд 479,31 ($\text{M}+\text{Na}$); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,34 (m, 22H).

Соединение 7: 2,6-дихлор-7-(11-карбометоксиундецил)пурин

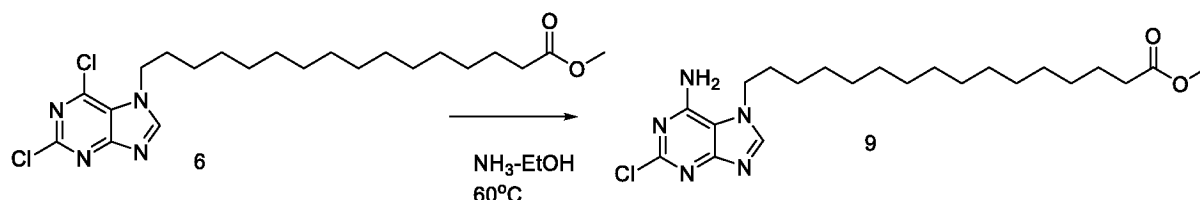


Соединение 7 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, с применением 2,6-дихлорпурина и метил-11-бромундеcanoата. ^1H ЯМР

(CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,29 (m, 12H).

Соединение 8 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для соединения 1, и получали в виде вязкой жидкости. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

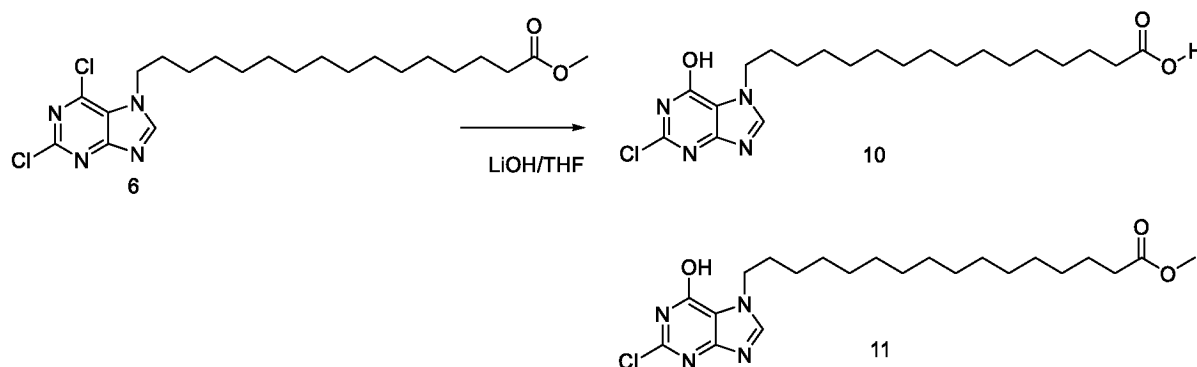
Соединение 9: метил-(6-амино-2-хлор-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



К раствору соединения **6** (15 мг, 0,03 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли NH₃-EtOH (2 М, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Добавляли насыщ. NH₄Cl (0,5 мл), перемешивали в течение 5 мин. Растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с применением 0–100% CH₃CN-H₂O в качестве градиента с получением соединения **9** в виде белого твердого вещества. LCMS (масса/заряд) 437,2 [M-H]; ¹H-ЯМР (DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 4,69 (bs, 2H, D₂O способный к обмену), 3,83 (m, 2H), 3,54 (s, 3H) 2,54 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 22H).

Соединение 10: 16-(2-хлор-6-гидрокси-7Н-пурин-7-ил)гексадекановая кислота

Соединение 11: метил-16-(2-хлор-6-гидрокси-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



К раствору соединения **6** (60 мг, 0,1 ммоль) в THF (1 мл) добавляли LiOH (1 М в воде, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли насыщ. NH₄Cl (0,5 мл), перемешивали в течение 5 мин. Растворитель выпаривали. Неочищенное вещество поглощали в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с

применением 0–100% CH₃CN-H₂O в качестве градиента с получением **соединения 10** и **11** в виде белых твердых веществ. **Соединение 10**: 12 мг (выход 21%); LCMS (масса/заряд) 425,2 [M+H]; ¹H-ЯМР (DMSO) δ 8,57 (s, 1H, D₂O способный к обмену), 7,74 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,11(s, 1H), 3,39 (m, 2H), 1,86 (m, 6H), 1,41 (m, 4H), 1,21(m, 14H). **Соединение 11**: 14 мг (Выход 24%); LCMS (масса/заряд) 439,2 [M+H]; ¹H-ЯМР (DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 2,48 (m, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,34(m, 19H).

Соединение 12: 6-хлор-7-(8-карбоэтоксиоктил)пурин

Соединение 12 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, из соответствующих исходных материалов: LCMS (масса/заряд) 359,05 [M+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,106 (s, 1H), 4,324 (t, 2H), 4,015 (q, 2H), 2,168 (t, 2H), 1,804 (d, 2H), 1,488 (d, 2H), 1,248 (s, 6H), 1,140 (t, 3H).

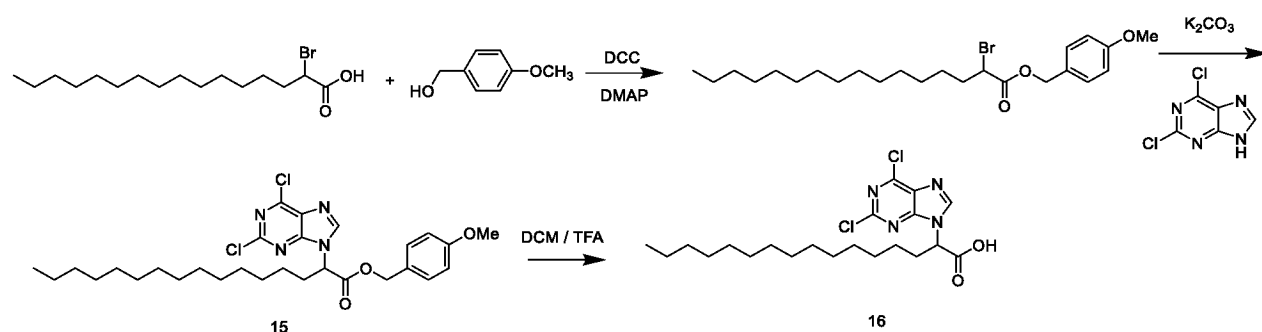
Соединение 13: 6-хлор-7-(7-карбометоксигептил)пурин

Соединение 13 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, из соответствующих исходных материалов: LCMS (масса/заряд) 331,07 [M+H]; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,490 (s, 1H), 4,709 (t, 2H), 3,920 (s, 3H), 2,578 (m, 2H), 2,201 (d, 2H), 1,898 (d, 2H), 1,654 (m, 4H).

Соединение 14: этил-2-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)ацетат

Соединение 14 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, из соответствующих исходных материалов: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

Соединение 16: 2-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)гексадеценвая кислота



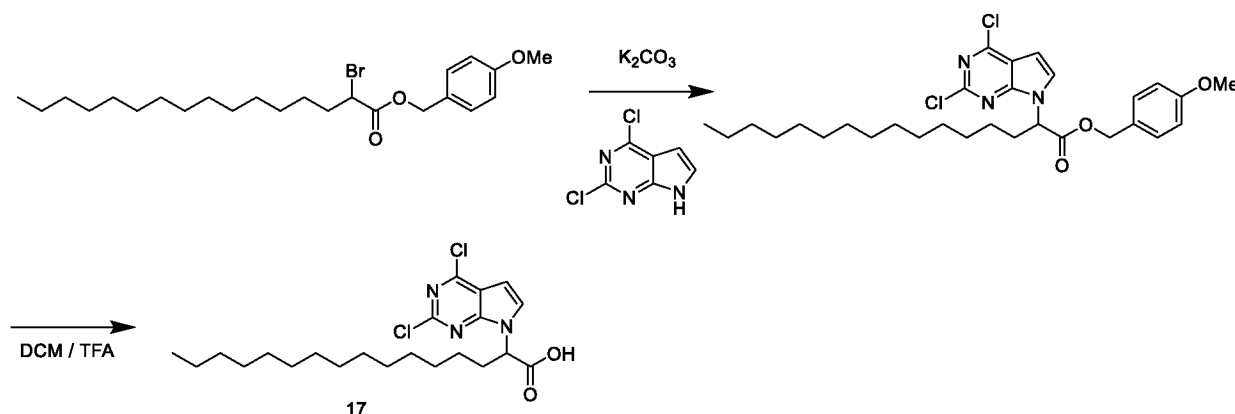
Стадия 1. К смеси 2-бромгексадекановой кислоты (1,0 г, 2,98 ммоль) и метоксибензилового спирта (0,61 г, 4,47 ммоль) в дихлорметане (10 мл) за один раз добавляли N,N'-дициклогексилкарбодиимид (615 мг, 2,98 ммоль). Добавляли каталитический 4-диметиламинопиридин (50 мг), реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение ночи. С помощью анализа TLC обнаруживали образование продукта, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и фильтровали через воронку Бюхнера с удалением циклогексилмочевины. Слой в дихлорметане промывали водой (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт, 4-метоксибензил-2-бромгексадеканат, очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi flash с применением 0–10% этилацетата в гексане с получением 950 мг промежуточного бромсодержащего соединения в виде вязкой жидкости.

Стадия 2. К раствору 2,6-дихлорпурина (332 мг, 1,75 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (486 мг, 3,51 ммоль) и 4-метоксибензил-2-бромгексадеканат (800 мг, 1,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней в атм. аргона. С помощью анализа TLC обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали водой (2 x 25 мл). Органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления и высушивали в условиях высокого вакуума в течение 1 ч. с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi flash с применением градиента 0–20% этилацетата в гексане с получением 500 мг очищенного соединения 15.

Стадия 3. К раствору 4-метоксибензил-2-(2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)гексадеканата (150 мг, 0,266 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоты (500 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. С помощью анализа TLC обнаруживали завершение реакции. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния, реакционную смесь выпаривали совместно с ацетонитрилом (2 x 5 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью системы ACCQPrep HP125 с применением препаративной колонки Waters Xbridge BEH C18 OBD (5 мкм, 10 x 250 мм). Подвижная фаза А представляла собой воду, и подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. 50 мг неочищенного вещества растворяли в ацетонитриле (5,0 мл) и загружали в колонку. Как только загружали, градиент начинали с 70% подвижной фазы А при 5 мл/мин. и повышали до 90% подвижной фазы В за 40 минут. Соединение элюировали при 90% ацетонитрила в воде за 50 мин. Очищенные фракции концентрировали и высушивали в условиях высокого вакуума с получением очищенного соединения 16. LCMS: масса/заряд 442,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 17: 2-(2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)гексадекановая кислота

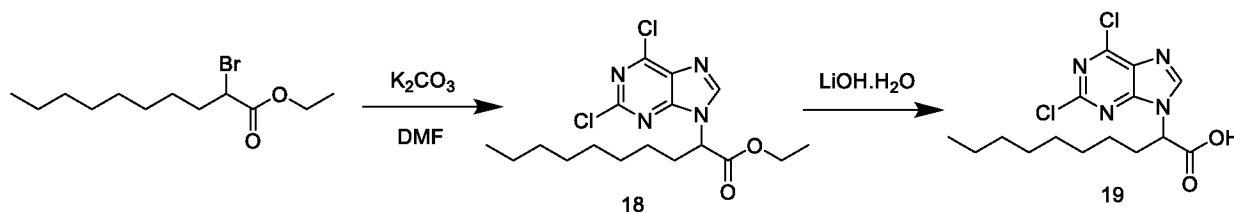


Стадия 1. К раствору 2,6-дихлорпурина (100 мг, 0,53 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (146 мг, 1,06 ммоль) и 4-метоксибензил-2-бромгексадеканоат (241 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней в атм. аргона. С помощью анализа TLC обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали водой (2 x 25 мл). Органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления и высушивали в условиях высокого вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi flash с применением градиента 0–20% этилацетата в гексане с получением 240 мг 4-метоксибензил-2-(2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)гексадеканоата в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. К раствору 4-метоксибензил-2-(2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)гексадеканоата (240 мг, 0,42 ммоль) в DCM (6,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (600 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. С помощью анализа TLC (гексан:EtOAc, 80:20) обнаруживали завершение реакции. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния, реакционную смесь выпаривали совместно с ацетонитрилом (2 x 5 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью системы ACCQPrep HP125 с применением препаративной колонки Waters Xbridge BEH C18 OBD (5 мкм, 10 x 250 мм). Подвижная фаза А представляла собой воду, и подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. 50 мг неочищенного вещества растворяли в ацетонитриле (5,0 мл) и загружали в колонку. Как только загружали, начинали градиент с 50% подвижной фазы А при 5 мл/мин. и повышали до 100% подвижной фазы В за 17 минут и удерживали в течение 28 мин. Соединение элюировали при 100% ацетонитрила за 25 мин. Очищенные фракции

концентрировали и высушивали в условиях высокого вакуума с получением **соединения 17**.

Соединение 19: 2-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)декановая кислота

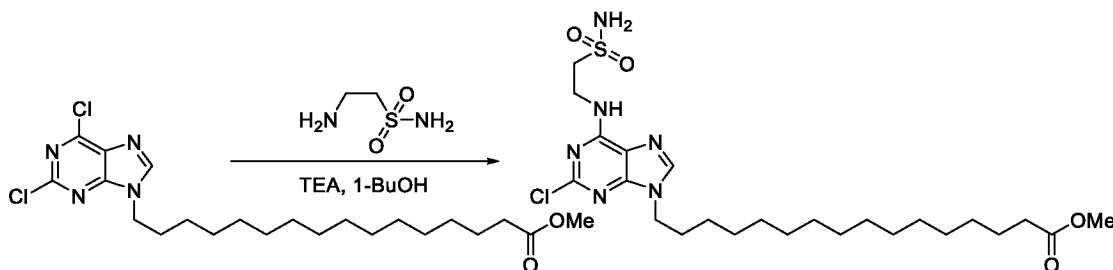


Стадия 1. К раствору 2,6-дихлорпурина (100 мг, 0,52 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (146 мг, 1,05 ммоль) и этил-2-бромдеканоат (177 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней в атм. аргона. С помощью анализа TLC обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали водой (2 x 25 мл). Органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления и высушивали в условиях высокого вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi flash с применением градиента 0–20% этилацетата в гексане с получением 120 мг этил-2-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)деканоата (**соединения 18**) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Моногидрат гидроксида лития (11 мг, 0,256 ммоль) добавляли к раствору этил-2-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)деканоата (50 мг, 0,12 ммоль) в смеси THF: MeOH: H_2O (3:1:1, 2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. С помощью анализа TLC обнаруживали завершение реакции. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления. Осадок растворяли в воде (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (5,0 мл). Водный слой подкисляли водным гидросульфатом калия до pH = 3,0. И экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5,0 мл) и солевым раствором (5,0 мл), и высушивали над Na_2SO_4 , и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 50 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью системы ACCQPrep HP125 с применением препаративной колонки Waters Xbridge BEH C18 OBD (5 мкм, 10 x 250 мм). Подвижная фаза А представляла собой воду, и подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Неочищенное вещество растворяли в ацетонитриле (5,0 мл) и загружали в колонку. Как только загружали, начинали градиент с 70% подвижной фазы А при 5 мл/мин. и повышали до 90% подвижной фазы В за 40 минут и удерживали в 90% В в течение 50 мин. Соединение элюировали при 60% ацетонитрила в воде за 25 мин. Очищенные фракции

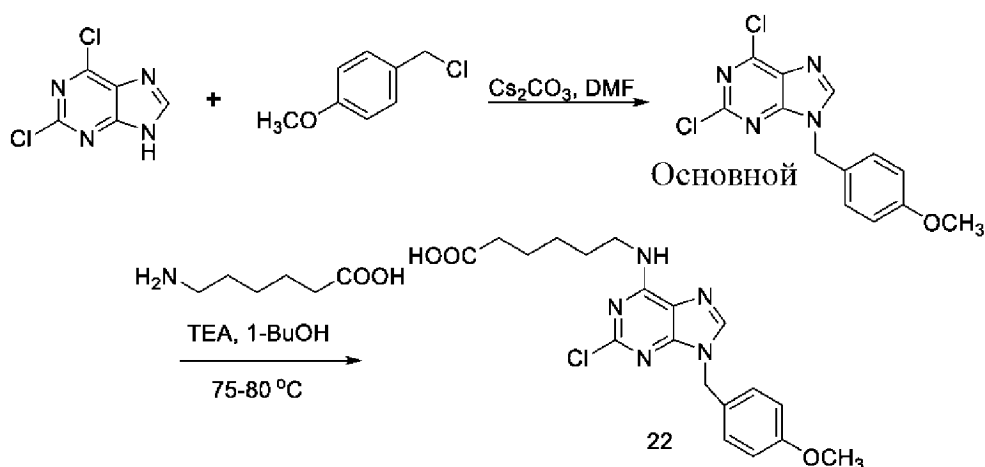
концентрировали и высушивали в условиях высокого вакуума с получением 23 мг **соединения 19** в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 357,09 (M-H)⁺.

Соединение 21: 2-хлор-6-(2-сульфонамидоэтиламино)-9-(16-карбометоксигексадецил)пурин



К смеси соединения 20 (46 мг, 0,1 ммоль) и 2-аминоэтансульфонамида (14 мг, 0,11 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) с перемешиванием добавляли TEA (0,1 мл) и суспензию нагревали на масляной бане при 85–90°C в течение 4 ч., и с помощью TLC (DCM-МеОН 10%) подтверждали отсутствие исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и растворитель выпаривали с последующим высушиванием в условиях высокого вакуума в течение ночи. Белый осадок разделяли между водой (10 мл) и DCM (25 мл). Слой в DCM промывали солевым раствором (5 мл), органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали с получением **соединения 21**, белого твердого вещества (43 мг, 79 %); LCMS: масса/заряд 546 (M+1) и ¹H-ЯМР (CDCl₃ + MeOH-d₄) δ 7,71 (s, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,11-1,18 (m, 24H).

Соединение 22: 6-((2-хлор-9-(4-метоксибензил)-9H-пурин-6-ил)амино)гексановая кислота

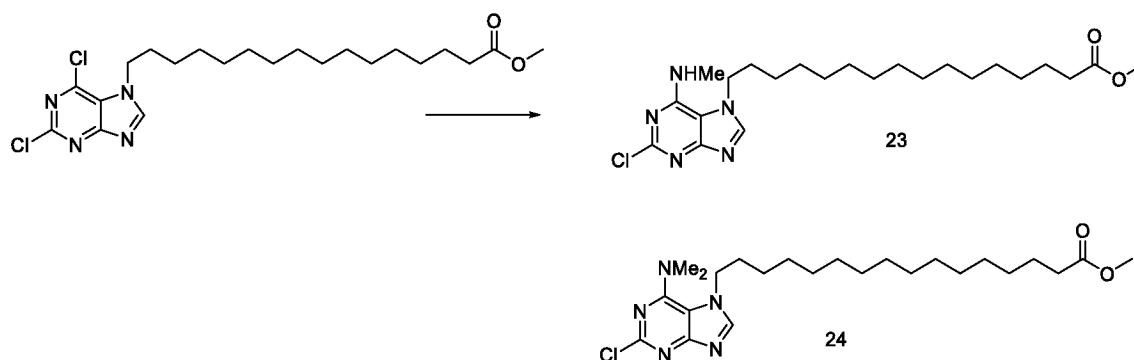


Стадия 1. К смеси 2,6-дихлорпурина (1,89 г, 1 ммоль) в безводном DMF (8 мл) добавляли 4-метоксибензилхлорид (1,87 г, 1,2 ммоль) с последующим добавлением

карбоната цезия (3,25 г, 1 экв.). Реакционную смесь медленно нагревали на масляной бане до 65–70°C и выдерживали в течение 4–5 ч. За ходом выполнения реакции наблюдали с помощью TLC (DCM-MeOH 5%) и обнаруживали ее завершение. После охлаждения DMF удаляли, после добавления воды (50 мл) реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 X 50 мл) и органический слой промывали водой (2X25 мл), солевым раствором (25 мл). Наконец, органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной реакционной смеси, которую очищали с помощью Combi Flash с применением DCM-MeOH (0–10%). Две фракции выделяли с низким выходом, содержащие <5% MeOH и первую фракцию, 450 мг 9-изомера (15%), и вторую фракцию, 7-региоизомер, 200 мг (7%).

Стадия 2. К производному 4-метоксибензила, полученному выше (100 мг, 0,32 ммоль), и 6-аминогексановой кислоте (68 мг, 1,6 экв.) в 1-бутаноле (5 мл) добавляли TEA (0,2 мл). Суспензию нагревали на масляной бане при 75–80°C в течение 5 ч., наблюдая за реакцией с помощью TLC (DCM-MeOH 2,5%). После завершения реакции осуществляли концентрирование, выпаривание совместно с ацетонитрилом (2 X 5 мл) и высушивание в течение ночи в условиях высокого вакуума. Полученное белое твердое вещество суспендировали в воде (5 мл), обрабатывали с помощью 1 н. HCl с преобразованием в соль TEA. Повторно экстрагировали с помощью DCM (2 X 15 мл), органический слой промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением **соединения 22**. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,25 (dd, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (2H), 2,31 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,44 (m, 2H).

Соединение 23: метил-16-(2-хлор-6-(метиламино)-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



К раствору соединения **6** (15 мг, 0,03 ммоль) в изопропанолe (1 мл) добавляли метиламин (3 экв., 40% в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Добавляли насыщ. NH₄Cl (0,5 мл), перемешивали в течение 5 мин. Растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с применением 0–

100% CH₃CN-H₂O в качестве градиента с получением **соединения 23** в виде белого твердого вещества. Выход 9 мг (60%); LCMS: масса/заряд 452,3 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,75(s, 1H), 4,96(m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,60(s, 3H), 3,12 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,78(m, 2H), 1,55(m, 6H), 1,23 (18H).

Соединение 24: метил-16-(2-хлор-6-(диметиламино)-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат

Соединение 24 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 23, с применением диметиламин.НCl с получением белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 466,1(M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,60(s, 3H), 3,06 (m, 6H), 2,23 (m, 2H), 1,95(m, 2H), 1,71 (m,2H), 1,54(m, 6H), 1,23 (16H).

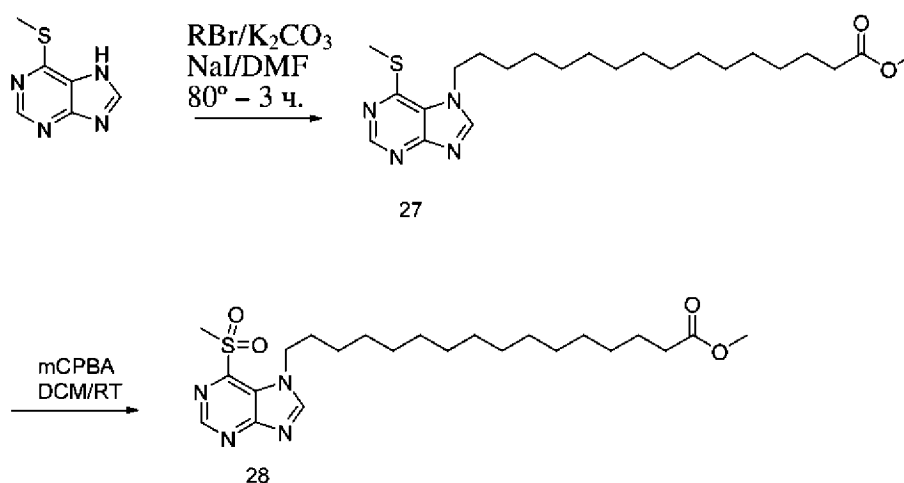
Соединение 25: 16-(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)гексадекан-1-ол

Соединение 25 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, из соответствующих исходных материалов с получением белого твердого вещества. Выход 50 мг (12,2%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 4,44 (t, J=7,2 МГц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (t, J=7,5 МГц, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,29 (m, 12H).

Соединение 26: 2,6-дихлор-7-гексадецил-7Н-пурин

Соединение 26 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, из соответствующих исходных материалов с получением белого твердого вещества. Выход 75 мг (18,2%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 4,44 (t, J=6,9 МГц, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,25 (m, 30H).

Соединение 27: метил-16-(6-(метилтио)-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Соединение 27 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной для соединения 1, из соответствующих исходных материалов: LCMS: масса/заряд 457 (M+Na);

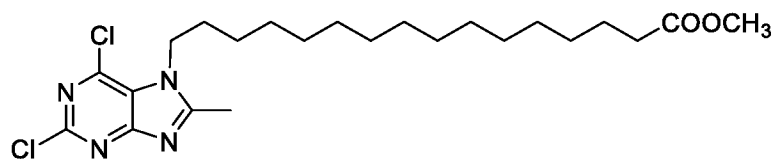
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,74(s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,24(m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,65(s, 3H), 2,15(m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,79(m, 4H), 1,23(m, 20H).

Соединение 28: метил-16-(6-(метилсульфонил)-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат

К раствору соединения 27 (0,31 г, 2 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли mCPBA (3 экв.) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. при к. т. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и добавляли NaHCO_3 (1 М, 0,5 мл), затем NaHSO_3 (2 М, 0,5 мл), и слой отделяли. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 . Неочищенное вещество очищали с помощью CombiFlash с применением гексанов и EtOAc в качестве элюента (0–100% EA/гексан) с получением **соединения 28** в виде светлого белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 489,2 ($\text{M}+\text{Na}$); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 9,10(s, 1H), 8,40 (s, 1H), 4,65(m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,54(s, 3H), 2,32(m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,61(m, 3H), 1,23(m, 19H).

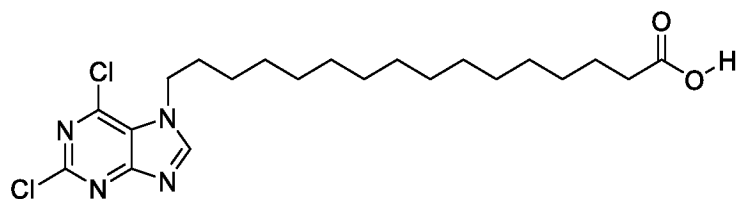
Несколько соединений получали с помощью альтернативных путей синтеза, пояснения к которым приведены ниже.

Соединение 29: метил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



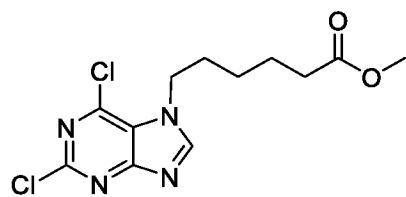
LCMS: масса/заряд 493,1 ($\text{M}+\text{Na}$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,35 (dd, $J = 7,5$ & $7,8$, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (dd, $J = 7,5$ & $7,8$, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 1,35 (m, 19H).

Соединение 30: 16-(2,6-дихлор-7H-пурин-7-ил)гексадекановая кислота



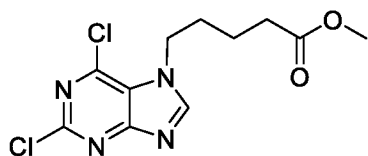
LCMS: масса/заряд 442,2 ($\text{M}-\text{H}$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,713 (s, 1H), 4,898 (t, 2H), 2,810 (t, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,70 (m, 22H).

Соединение 31: метил-6-(2,6-дихлор-7H-пурин-7-ил)гексаноат



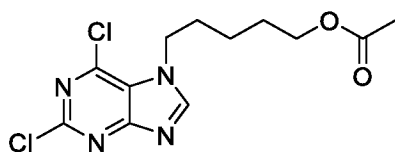
LCMS: масса/заряд 317,01 [M+H]; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 4,65 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,18 (t, 2H) 1,92 (t, 2H) 1,62 (m, 2H).

Соединение 32: метил-5-(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)пентаноат



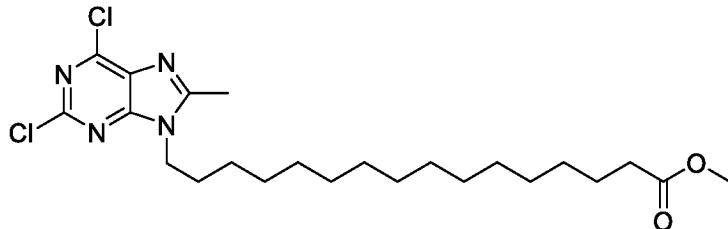
LCMS: масса/заряд 303,12 (M+H); ^1H ЯМР (DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

Соединение 33: 5-(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)пентилацетат



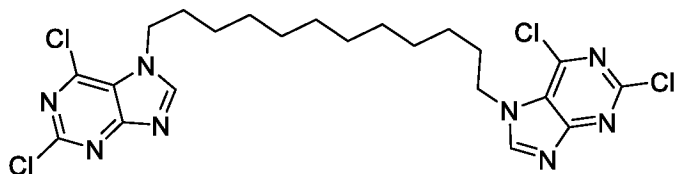
LCMS: масса/заряд 317,05 (M+H). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 4,67 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,65 (m, 2H).

Соединение 34: метил-16-(2,6-дихлор-8-метил-9Н-пурин-9-ил)гексадеcanoат



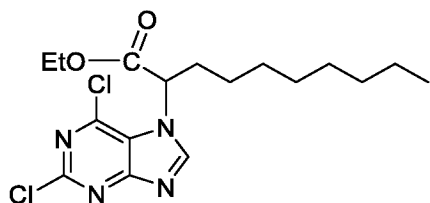
LCMS: масса/заряд 493,1 (M+Na); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,35 (dd, J = 7,5, 7,8, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (dd, J = 7,5, 7,8, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,34 (m, 24H).

Соединение 35: 1,12-бис(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)додекан



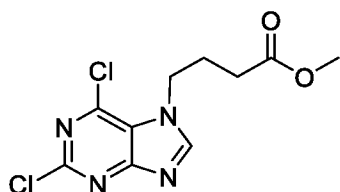
LCMS: масса/заряд 545,03 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,16 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 6,9, 7,8, 4H), 1,80 (s, 4H), 1,58 (s, 6H), 1,31 (bs, 6H), 1,25 (m, 4H).

Соединение 36: этил-2-(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)деcanoат



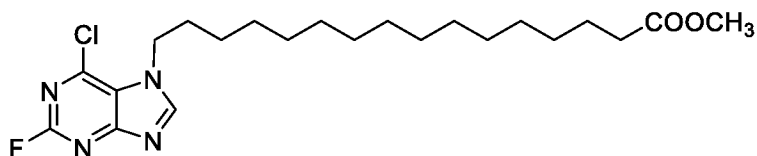
LCMS: масса/заряд 387,1 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 5,6(m, 1H), 4,28 (m, 2H), 2,34(m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,28 (m, 18H).

Соединение 37: метил-4-(2,6-дихлор-7H-пурин-7-ил)бутаноат



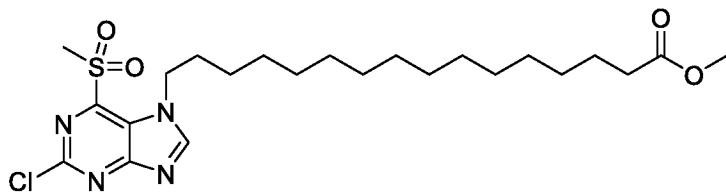
LCMS: масса/заряд 289,12 (M+H); ^1H ЯМР δ 8,22 (s, 1H), 4,47 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Соединение 38: метил-16-(6-хлор-2-фтор-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



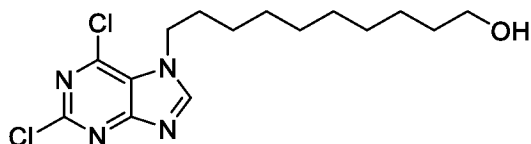
LCMS: масса/заряд 441,50 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 4,81 (t, 2H), 4,00 (m, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,61 (m, 22H).

Соединение 39: метил-16-(2-хлор-6-(метилсульфонил)-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



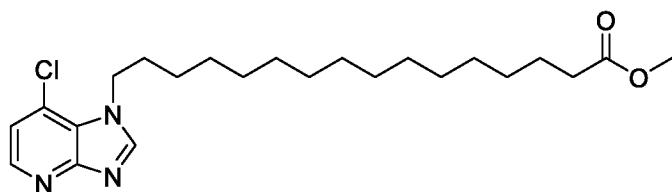
LCMS: масса/заряд 502,1 (M+H).

Соединение 40: 10-(2,6-дихлор-7H-пурин-7-ил)декан-1-ол



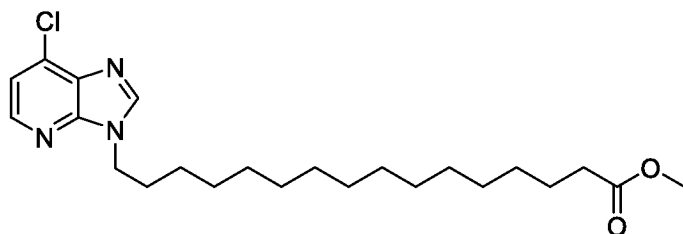
LCMS: масса/заряд 345,23 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 1,92 (t, 2H), 0,82 (m, 2h), 1,57 (m, 2H), 1,34 (m, 10H).

Соединение 41: метил-16-(7-хлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)гексадеканоат



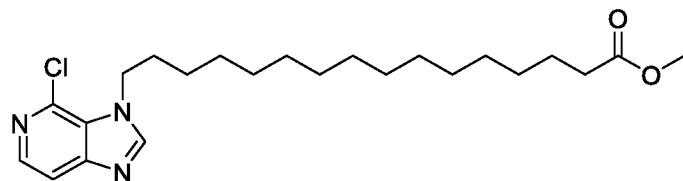
LCMS: масса/заряд 422,18 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,61 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,57(d, 1H), 4,60 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,24 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,18 (m, 22H).

Соединение 42: метил-16-(7-хлор-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-3-ил)гексадеканоат



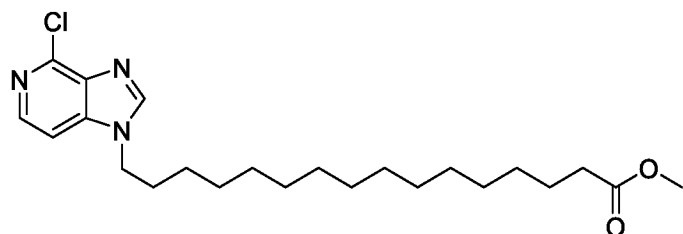
LCMS: масса/заряд 422,18 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,19 (m, 22H).

Соединение 43: метил-16-(4-хлор-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)гексадеканоат



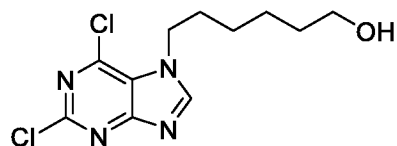
LCMS: масса/заряд 422,18 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,51 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,88 (t, 2H), 1,55 (t, 2H), 1,24 (m, 22H).

Соединение 44: метил-16-(4-хлор-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)гексадеканоат



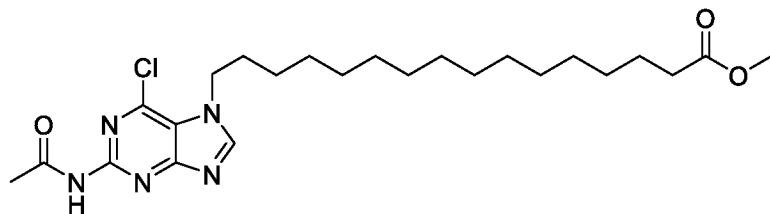
LCMS: масса/заряд 422,18 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,51 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,88 (t, 2H), 1,55 (t, 2H), 1,24 (m, 22H).

Соединение 45: (6-(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)гексан-1-ол)



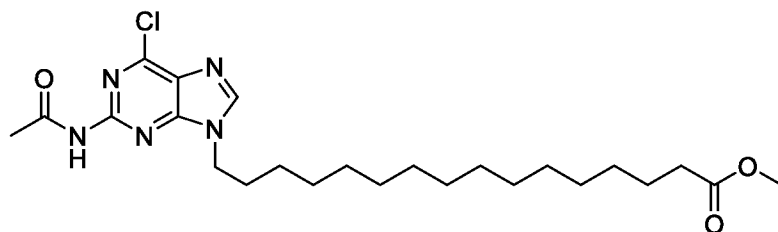
LCMS: масса/заряд 288,96 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 4,46 (t, J=7,5 МГц, 2H), 3,65 (t, J=6,6 МГц, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,43 (m, 5H).

Соединение 46: (метил-16-(2-ацетиамидо-6-хлор-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат)



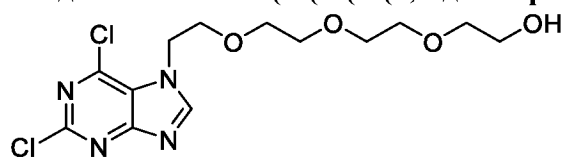
LCMS: масса/заряд 502,41 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 4,39 (t, J = 7,5 МГц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,29 (t, J = 6,9 МГц, 2H) 1,90 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,24 (m, 24H).

Соединение 47: (метил-16-(2-ацетиамидо-6-хлор-9Н-пурин-9-ил)гексадеканоат)



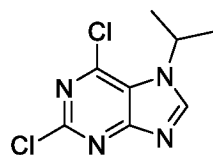
LCMS: масса/заряд 502,41 (M+H). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,03 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H) 4,19 (t, J = 7,2 МГц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,29 (t, J = 7,5, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,26 (m, 24H).

Соединение 48: 2-(2-(2-(2-(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)этокси)этокси)этокси)этан-1-ол)



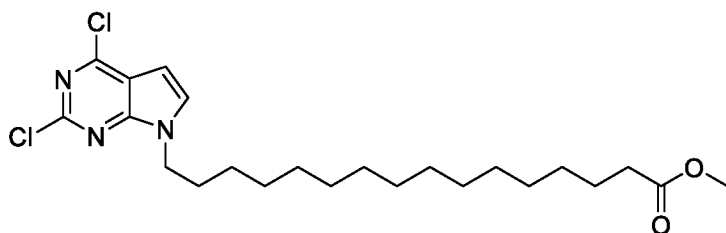
LCMS: масса/заряд 363,01 (M-H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 4,66 (t, J = 4,8, 2H), 3,88 (t, J = 5,1, 2H), 3,75 (t, J = 5,4, 2H), 3,60 (m, 10H).

Соединение 49: 2,6-дихлор-7-изопропил-7Н-пурин



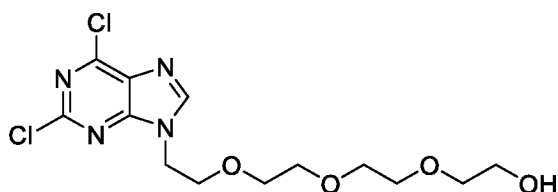
LCMS: масса/заряд 231,95 (M+H); ^1H ЯМР (DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 5,13 (m, 1H) 1,56 (d, 6H).

Соединение 50: (метил-16-(2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)гексадеканоат)



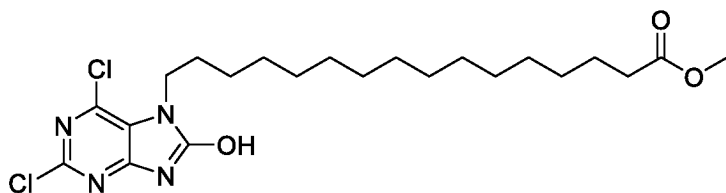
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,22 (d, $J=3,6$ МГц, 1H), 6,61 (d, $J=3,3$ МГц, 2H), 4,23 (t, $J=7,5$ МГц, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,31 (t, $J=7,5$ H, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,25 (m, 22H).

Соединение 51: 2-(2-(2-(2-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)этокси)этокси)этокси)этан-1-ол



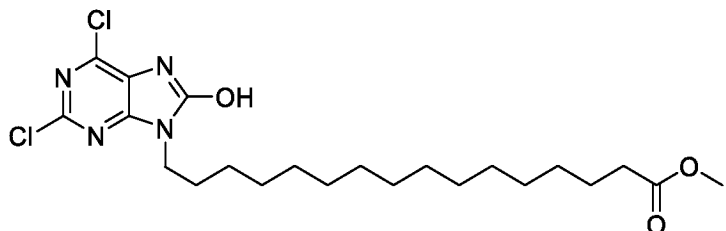
LCMS: масса/заряд 365,1 (M+H).

Соединение 52: метил-16-(2,6-дихлор-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексадеcanoат

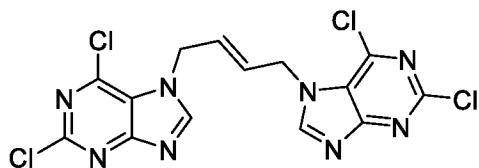


LCMS: масса/заряд 471,20 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,05 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,42 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,36 (m, 24H).

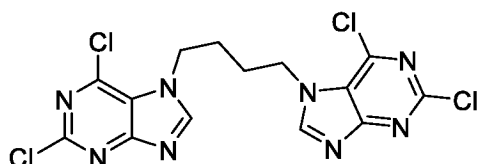
Соединение 53: метил-16-(2,6-дихлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)гексадеcanoат



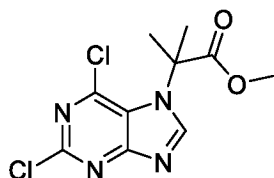
LCMS: масса/заряд 471,26 (M+H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,20 (t, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,35 (m, 22H).

Соединение 54: (E)-1,4-бис(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)бут-2-ен

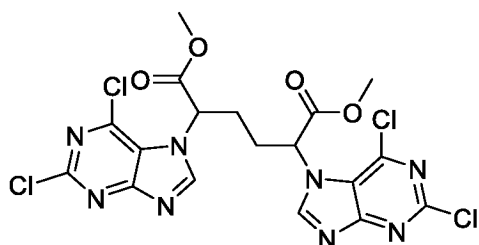
LCMS: масса/заряд 428,87 (M+H); ^1H ЯМР (DMSO) δ 8,81 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,07 (s, 4H).

Соединение 55: 1,4-бис(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)бутан

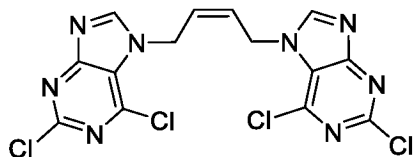
LCMS: масса/заряд 430,91 (M+H); ^1H ЯМР δ 8,84 (s, 2H), 4,45 (s, 4H), 1,84 (s, 4H).

Соединение 56: метил-2-(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)-2-метилпропаноат

LCMS: масса/заряд 289,12 (M+H); ^1H ЯМР δ 9,07 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).

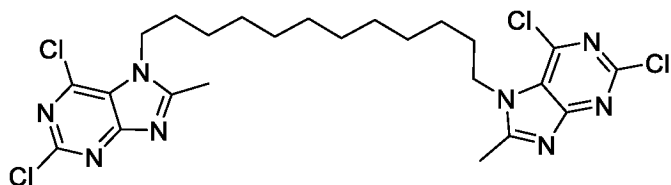
Соединение 57: диметил-2,5-бис(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)гександиоат

LCMS: масса/заряд 548,9 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,88 (s, 2H), 5,59 (bs, 2H), 3,48 (bs, 6H), 2,13 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).

Соединение 58: (Z)-1,4-бис(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)бут-2-ен

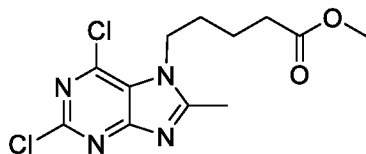
LCMS: масса/заряд 428,26 (M+H); ^1H ЯМР (DMSO) δ 8,03 (s, 2H), 6,55 (m, 2H), 4,164 (t, 4H).

Соединение 59: 1,12-бис(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)додекан



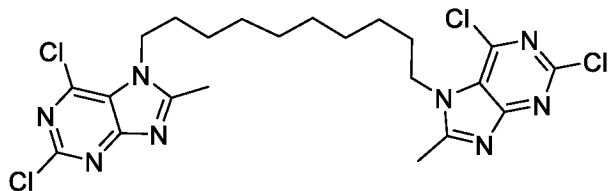
LCMS: масса/заряд 571,25 (M+H), 573,16 (M+3H).

Соединение 60: метил-5-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)пентаноат



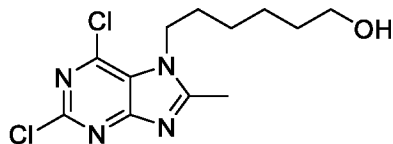
LCMS: масса/заряд 318,1 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,53 (m, 2H), 3,81(s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,17(m, 2H), 1,48(m, 2H).

Соединение 61: 1,10-бис(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)декан



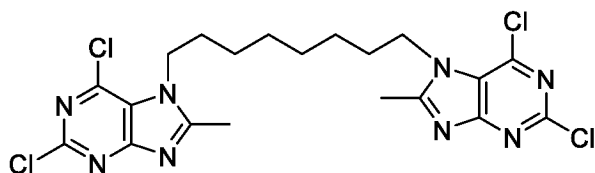
LCMS: масса/заряд 543,07 (M+1), 545,15 (M+3H).

Соединение 62: (6-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексан-1-ол)



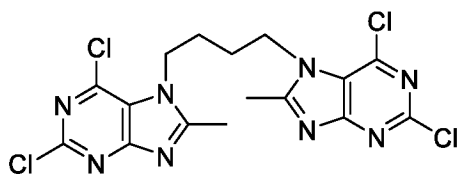
LCMS: масса/заряд 301,04 (M-H).

Соединение 63: 1,8-бис(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)октан

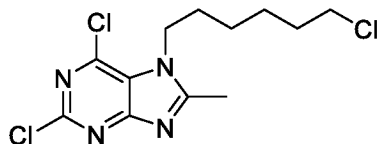


LCMS: масса/заряд 515,08 (M+H), 517,22 (M+3H).

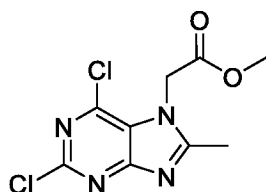
Соединение 64: 1,4-бис(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)бутан



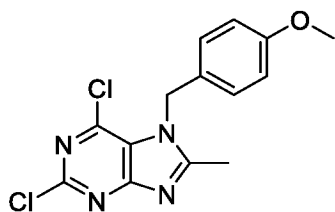
LCMS: масса/заряд 458,84 (M+H), 460,98 (M+3H).

Соединение 65: 2,6-дихлор-7-(6-хлоргексил)-8-метил-7Н-пурин

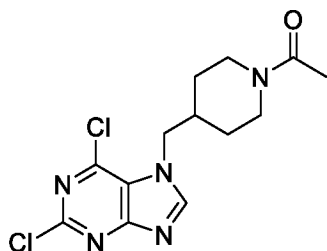
LCMS: масса/заряд 319,00 (M-H).

Соединение 66: метил-2-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)ацетат

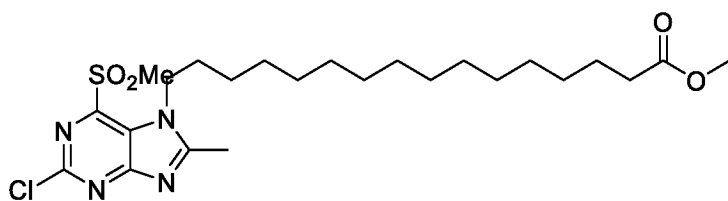
LCMS: масса/заряд 275,00 (M+H); ^1H -ЯМР (CD_3CN) δ 5,38 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Соединение 67: 2,6-дихлор-7-(4-метоксибензил)-8-метил-7Н-пурин

LCMS: масса/заряд 323,1 (M+H).

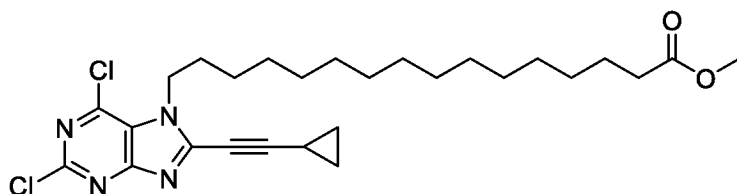
Соединение 68: 1-(4-((2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

LCMS: масса/заряд 329,1 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,65 (bs, 1H), 4,14(m, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,29(s, 3H), 2,26(m, 1H), 1,88 (bs, 1H), 1,77(m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

Соединение 69: метил-16-(2-хлор-8-метил-6-(метилсульфонил)-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат

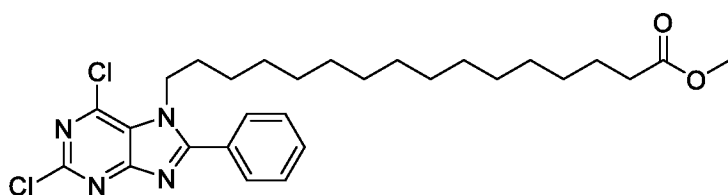
LCMS: масса/заряд 516,1 (M+H).

Соединение 70: метил-16-(2,6-дихлор-8-(циклопропилэтинил)-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



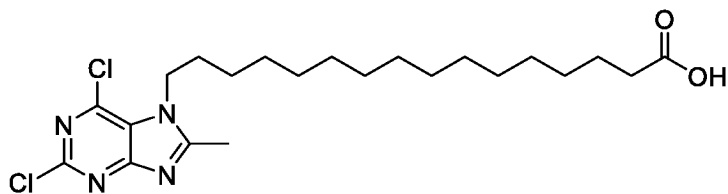
LCMS: масса/заряд 521,3 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,22 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,56 (bs, 6H), 1,25 (bs, 22H), 0,89 (m, 2H).

Соединение 71: метил-16-(2,6-дихлор-8-фенил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



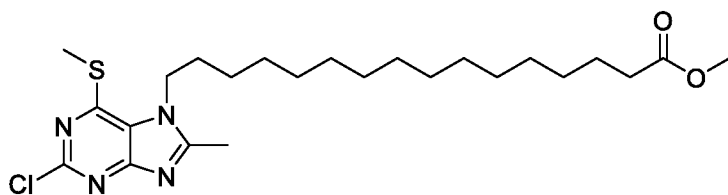
LCMS: масса/заряд 533,6 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,74 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 4,48 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,58 (bs, 6H), 1,25 (bs, 18H).

Соединение 72: 16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадекановая кислота



LCMS: масса/заряд 457,1 (M+H);

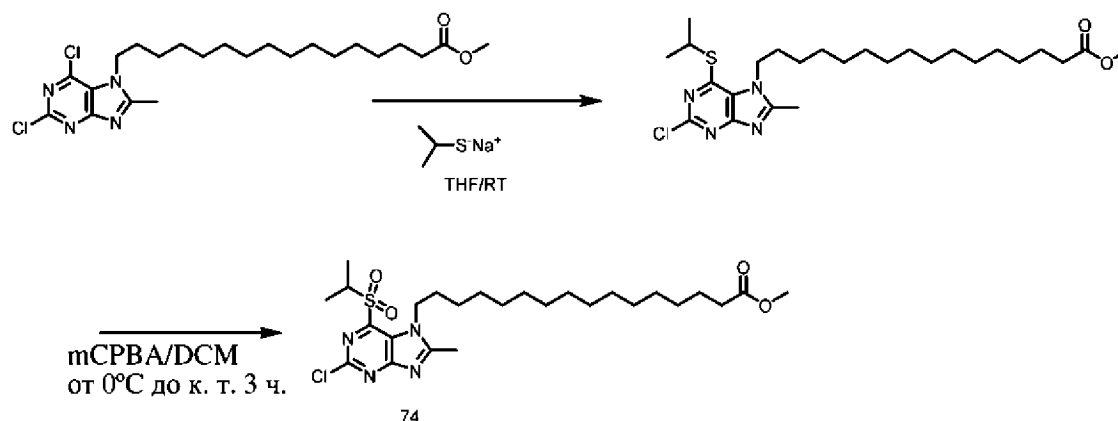
Соединение 73: метил-16-(2-хлор-8-метил-6-(метилтио)-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



LCMS: масса/заряд 483,6 (M+H);

Способ 3.

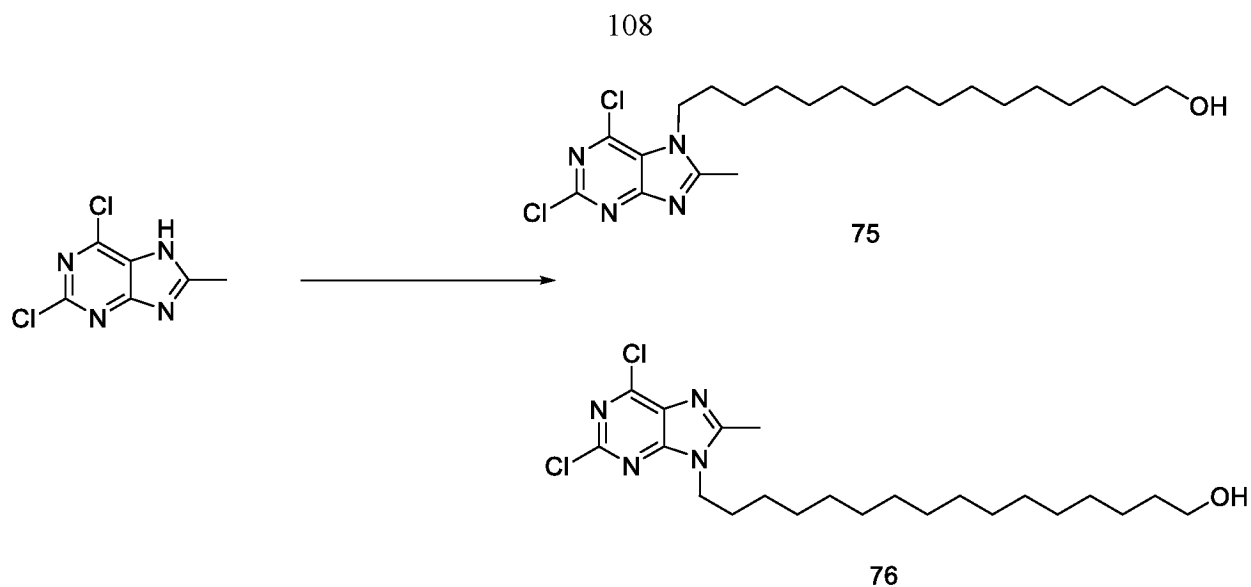
Соединение 74: метил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Стадия 1. Соединение ди-Cl (100 мг) поглощали в THF, и добавляли 2-пропантиолат натрия (1,3 экв.), и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч., добавляли насыщенный NH_4Cl (1 мл). Добавляли этилацетат (5 мл) и дважды экстрагировали. После отделения слоя и высушивания растворитель выпаривали. Неочищенное вещество поглощали в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с применением 0–100% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ в качестве градиента с получением продукта в виде твердого вещества. Выделяли другие фракции и идентифицировали два побочных продукта в виде 2,6-дизамещенного тиоэфира и карбоновой кислоты, образовавшихся во время реакции.

Стадия 2. Тиоловый эфир С-6, указанный выше (30 мг), поглощали в CH_2Cl_2 (2–3 мл) и охлаждали до 0°C . Через 10 минут добавляли mCPBA (чистота 75%, ~3 эквивалента) при 0°C и продолжали перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь дополнительно разбавляли с помощью большего количества CH_2Cl_2 (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 мл x 2) и затем водой (4 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество поглощали в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с применением 0–100% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ в качестве градиента с получением продукта **74** в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 543,5 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) 4,57 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,30 (dd, $J = 7,5$ Гц, 7,8 Гц, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,38- 1,25 (широкий m, 22H).

Соединение 76: 16-(2,6-дихлор-8-метил-9Н-пурин-9-ил)гексадекан-1-ол

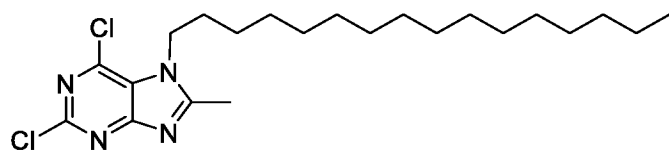


2,6-Дихлор-8-метил-пурин (200 мг, 0,98 ммоль), 16-бромгексадеканол (315 мг, 0,98 ммоль), карбонат калия (203 мг, 1,47 ммоль) и йодид натрия (15 мг, 0,10 ммоль) объединяли в круглодонной колбе в атмосфере аргона. К данной смеси добавляли безводный диметилформамид (DMF) и указанное перемешивали при 80°C в течение трех часов. DMF концентрировали *in vacuo* и неочищенное вещество разделяли в этилацетате и воде. Присутствовал нерастворимый материал и его отфильтровывали перед разделением слоев с помощью делительной воронки. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенную смесь изомеров очищали посредством флэш-хроматографии в гексанах и этилацетате. Выделяли приблизительно 32 мг (7%) соединения **75** (грязно-белое твердое вещество) и 120 мг (27%) соединения **76** (белое твердое вещество).

Соединение 75: LCMS: масса/заряд 441,29 (M-H); масса/заряд 443,34 (M+H)

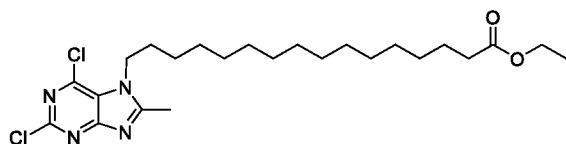
Соединение 76: LCMS: масса/заряд 441,29 (M-H); масса/заряд 443,31 (M+H); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,19 (t, J=78 МГц, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (m, 26 H)

Соединение 77: 2,6-дихлор-7-гексадецил-8-метил-7H-пурин



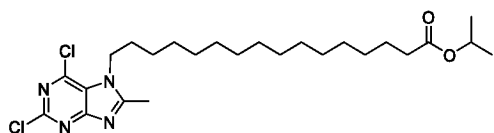
Применяли способ 2В с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi flash с применением 0–100% смеси этилацетат-гексан в качестве градиента с получением продукта **77** в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 427,2 (M+H).

Соединение 78: этил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



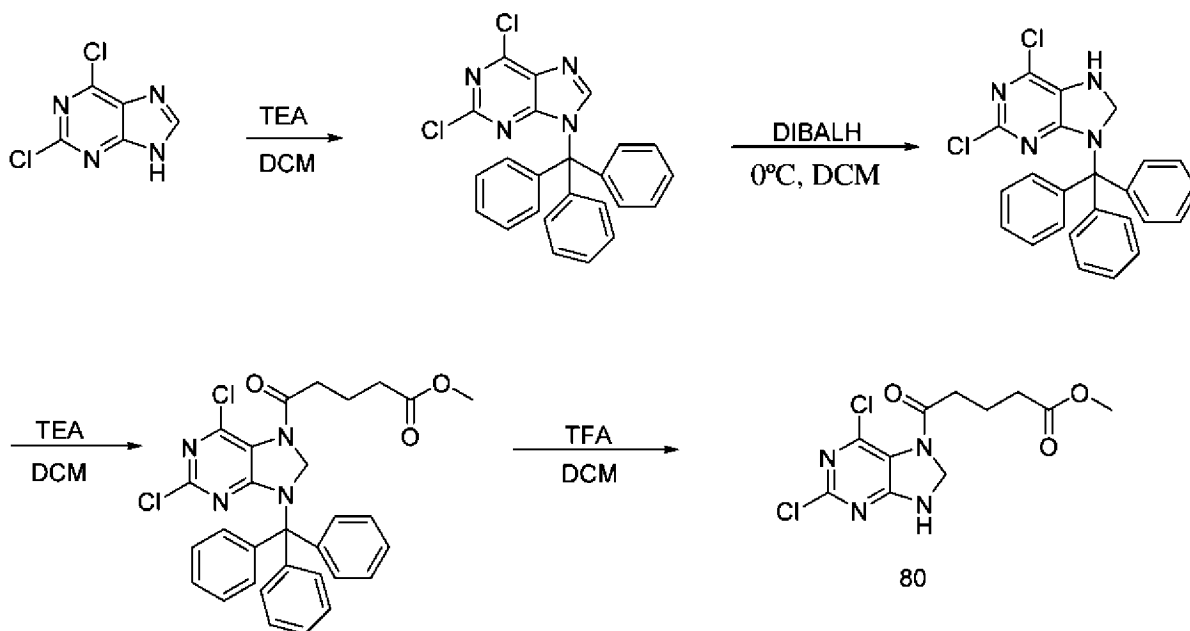
Способ 4. К раствору соединения **29** (33 мг, 0,07 ммоль) в ROH (0,3 мл) добавляли $H_2SO_{4(конц.)}$ (1–3 капли). Реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 12 ч. Добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (0,1 мл), перемешивали в течение 5 мин. Неочищенное вещество поглощали в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с применением 0–100% CH_3CN-H_2O в качестве градиента с получением соединения **85** в виде белого твердого вещества, 0,023 грамма (68%). LCMS: масса/заряд 485,45 (M+H); 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,35 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,21 (m, 22H), 1,15 (t, 3H).

Соединение 79: изопропил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **79**. Выход: 29 мг (85%). LCMS: масса/заряд 499,57 (M+H); 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,99 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,25 (m, 22H), 1,21 (d, 6H).

Соединение 80: метил-5-(2,6-дихлор-8,9-дигидро-7Н-пурин-7-ил)-5-оксопентаноат



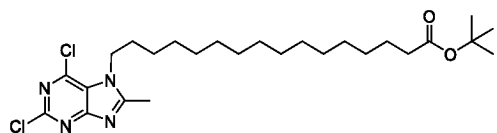
Стадия 1. 2,6-Дихлорпурин (3,0 г, 15,87 ммоль) и тритилхлорид (4,9 г, 17,4 ммоль) перемешивали в 40 мл сухого дихлорметана (DCM). Добавляли триэтиламин (2,4 г, 24,0 ммоль), и смесь становилась однородной. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух часов. Добавляли силикагель и реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Соединение очищали посредством флэш-хроматографии в гексанах и этилацетате с получением 2,4 г (35%) продукта в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,15 (s, 2H), 7,34 (m, 9H), 7,16 (m, 6H).

Стадия 2. Продукт стадии 1 (2,2 г, 5,10 ммоль) растворяли в 20 мл безводного DCM и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли гидрид диизобутилалюминия (DIBALH) (5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов на льду. Как только реакция завершалась, гасили с помощью насыщенного сульфата натрия и обеспечивали нагревание до температуры окружающей среды. Органический слой экстрагировали и пропускали через целит, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. LCMS: масса/заряд 431,16 (M-H); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,33 (m, 15H), 5,14 (s, 2H).

Стадия 3. Продукт стадии 2 (42 мг, 0,097 ммоль) растворяли в безводном DCM и к указанному добавляли триэтиламин (30 мг, 0,146 ммоль) и метил-5-хлор-5-оксовалерат (19 мг, 0,117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. и с помощью TLC (2:1 гексаны:этилацетат) наблюдали, что реакция подходила к завершению. Соединение очищали посредством флэш-хроматографии в гексанах и этилацетате с получением 39 мг (72%) продукта. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,30 (m, 15 H), 5,35 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

Стадия 4. Продукт стадии 3 (20 мг, 0,036 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (TFA) (0,1 мл) и обеспечивали нагревание раствора до температуры окружающей среды. С помощью LCMS наблюдали образование продукта и по завершению реакционную смесь охлаждали на льду и гасили с помощью триэтиламина (0,1 мл). Продукт экстрагировали в DCM и промывали водой и 5% бикарбонатом натрия. Затем органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с помощью силикагеля. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии в гексанах и этилацетате с получением 7 мг (61%) соединения в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 317,11 (M-H), масса/заряд 319,00 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,00 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,59 (t, J=7,8 МГц, 2H), 2,44 (t, J=7,2 МГц, 2H), 2,05 (m, 2H).

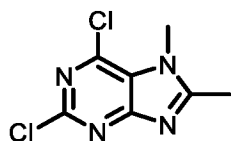
Соединение 81: трет-бутил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **81**. Выход: 5 мг (15%).

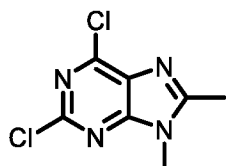
LCMS: масса/заряд 513,44 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,49 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 24H), 1,41 (s, 9H).

Соединение 82: 2,6-дихлор-7,8-диметил-7H-пурин



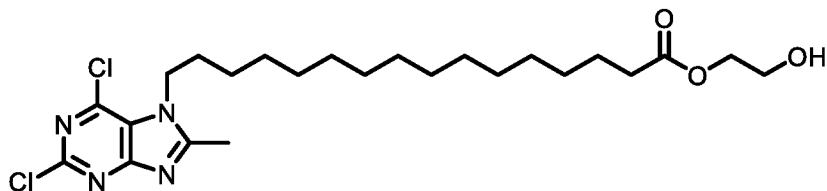
Применяли способ 1 с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi flash с применением 0–100% смеси этилацетат-гексан в качестве градиента с получением продукта **82** в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 217,1 (M+H).

Соединение 83: 2,6-дихлор-8,9-диметил-9H-пурин



Применяли способ 1 с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi flash с применением 0–100% смеси этилацетат-гексан в качестве градиента с получением продукта **83** в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 217,1 (M+H).

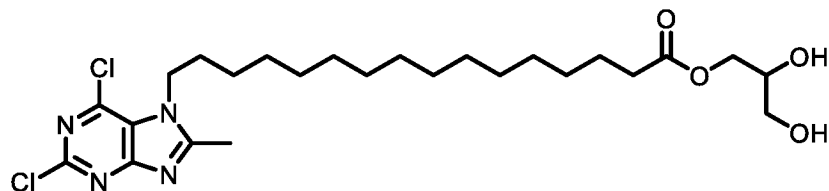
Соединение 84: 2-гидроксиэтил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



Способ 4. К раствору соединения **74** (15 мг, 0,03 ммоль) в ROH (0,3 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (1 каплю). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Добавляли насыщ. NaHCO_3 (0,1 мл), перемешивали в течение 5 мин. Неочищенное вещество поглощали в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле с использованием combi flash и C18 с применением 0–

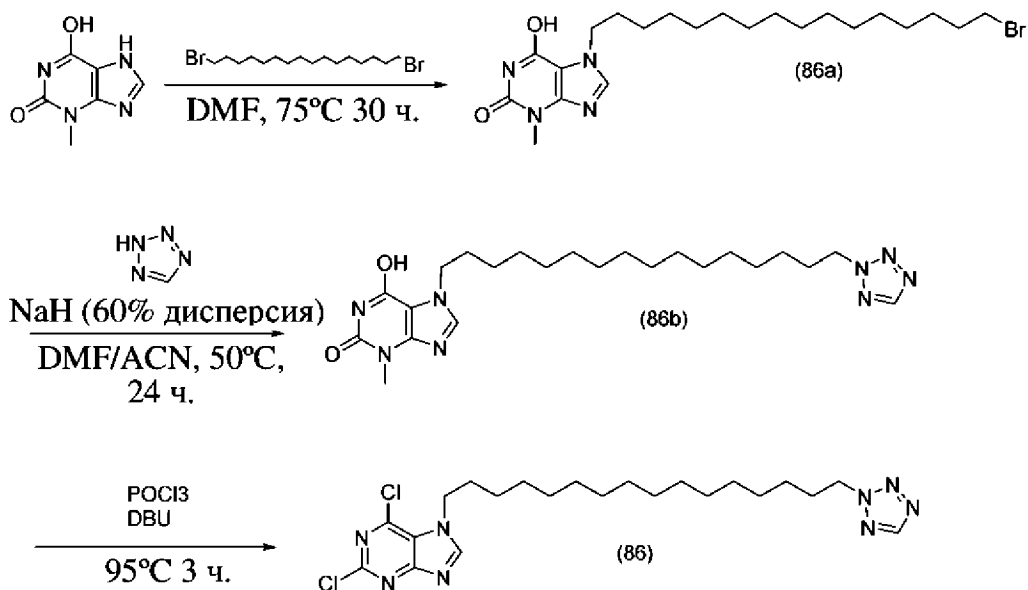
100% CH₃CN-H₂O в качестве градиента с получением соединения 85 в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 501,2 (M+H), 523,4 (M+Na); ¹H-ЯМР (CDCl₃) 4,42 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,80(m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,40- 1,25 (широкий m, 23H).

Соединение 85: 2,3-дигидроксипропил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта 85. LCMS: масса/заряд 531,1 (M+H).

Соединение 86: 7-(16-(2Н-тетразол-2-ил)гексадецил)-2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин



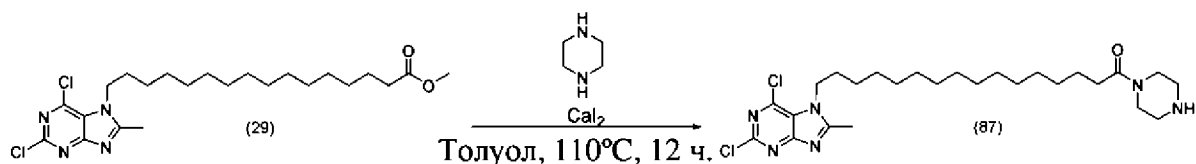
Стадия 1. К раствору 1,16-дибромгексадекана (528 мг, 1,4 ммоль) добавляли 150 мг калиевой соли 6-гидрокси-3-метил-3,7-дигидро-2Н-пурин-2-она. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 30 часов. По завершении твердое вещество осаждали из реакционной смеси. Твердое вещество отделяли и промывали с помощью MeOH (2 x 10 мл) и 10% NaHCO₃(водн.) (3 x 10 мл). Затем твердое вещество высушивали в условиях высокого вакуума с получением 511 мг. Указанное переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. LCMS: масса/заряд 469,62 (M+H).

Стадия 2. 71 мг (3,0 ммоль, 5,5 экв.) помещали в герметично запечатанный флакон, который затем продували с помощью Ar(газ). К указанному добавляли 3,25 мл 3 вес. % раствора тетразола в CH₃CN (0,11 ммоль, 2,1 экв.), и перемешивали при комнатной

температуре в течение 5 минут, и снова продували с помощью $\text{Ar}_{(\text{газ})}$. В данный флакон затем добавляли 250 мг соединения **86a** в DMF. Реакционная смесь становилась мутного белого цвета, и обеспечивали перемешивание при 50°C в течение 12 часов. По завершению реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью метанола. Добавляли воду, и смесь центрифугировали, и исходный раствор декантировали, и влажное твердое вещество замораживали и лиофилизовали. Твердое вещество повторно растворяли в DCM и к указанному добавляли 1,2 грамма силикагеля. Растворители удаляли и силикагель, насыщенный неочищенным соединением, пропускали через флэш-колонку с DCM: MeOH (0–5%) с получением 27 мг (11%) 7-(16-(2H-тетразол-2-ил)гексадецил)-6-гидрокси-3-метил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она (**соединения 86b**) в виде белого порошка. LCMS: масса/заряд 457,39 (M-H).

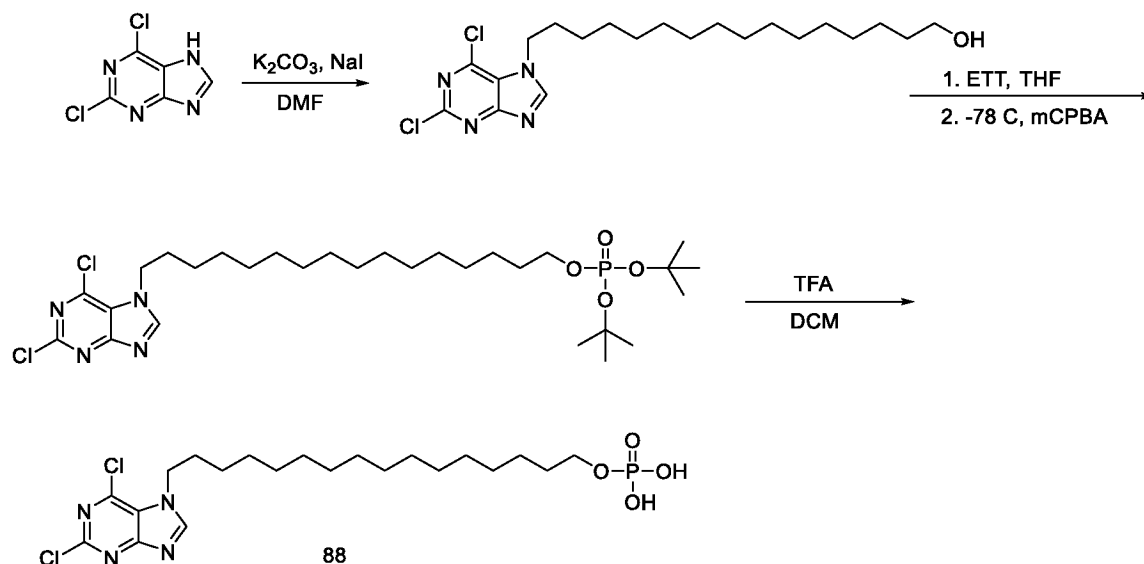
Стадия 3. Следовали процедуре, подобной таковой с использованием POCl_3 , показанной в способе 2A. 4 мг (14%) 7-(16-(2H-тетразол-2-ил)гексадецил)-2,6-дихлор-8-метил-7H-пурина (**соединения 86**) в виде грязно-белого/желтого порошка. LCMS: масса/заряд 495,35 (M+H), 493,64 (M-H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,59 (m, 5H) 2,12 (m, 5H) 1,42 (m, 24H).

Соединение 87: 16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)-1-(пиперазин-1-ил)гексадекан-1-он



Соединение 29 (33 мг, 0,070 ммоль) и пиперазин (19 мг, 0,22 ммоль 3 экв.) растворяли в толуоле. К указанному добавляли 12 мг (0,041 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C , перемешивая, в течение 12 ч. После выпаривания толуола неочищенный продукт повторно растворяли в этилацетате (EtOAc) и промывали с помощью 0,5 мл насыщ. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{водн.})}$. Неочищенный продукт повторно растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) и очищали с применением колонки с обращенной фазой (CH_3CN : H_2O 0–100%). Фракции объединяли, замораживали и лиофилизовали с получением 2 мг (5,4%) 16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)-1-(пиперазин-1-ил)гексадекан-1-она (**соединения 87**). LCMS: масса/заряд 525,29 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,35 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,44 (t, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,24 (m, 22H).

Соединение 88: 16-(2,6-дихлор-7H-пурин-7-ил)гексадецилдигидрофосфат

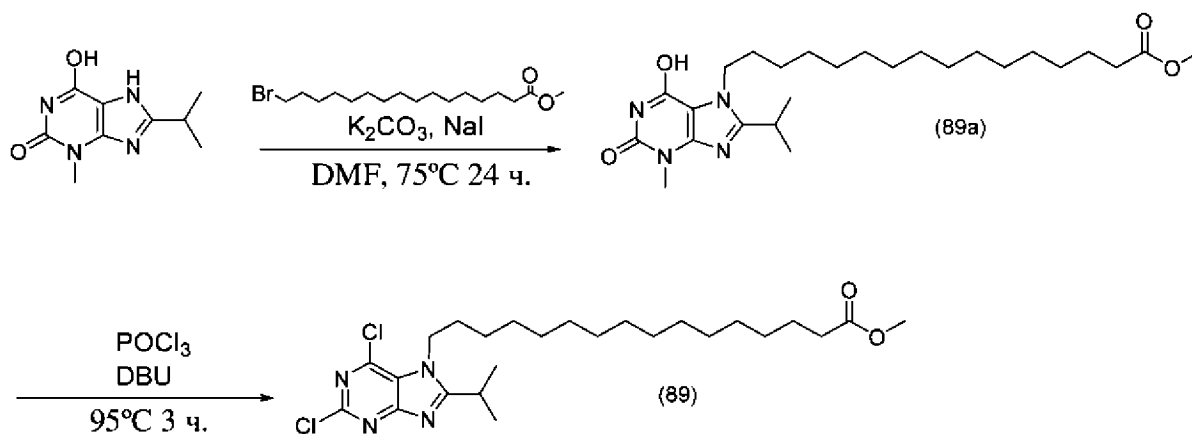


Стадия 1. Следовали такой же процедуре, как применялось в способе 1.

Стадия 2. Продукт стадии 1 (65 мг, 0,152 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (THF). К указанному добавляли ди-трет-бутилдиэтилфосфорамидит (76 мг, 0,303 ммоль) и 5-(этилтио)-1Н-тетразол (99 мг, 0,76 ммоль) при температуре окружающей среды, затем смесь охлаждали до -78°C . Как только охлаждали, добавляли 75% мета-хлорпероксибензойную кислоту (105 мг, 0,61 ммоль), реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут, затем обеспечивали нагревание до температуры окружающей среды. Применяли LCMS с наблюдением за реакцией и по завершению удаляли THF *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии в гексанах и этилацетате, но выделяли только 40 мг (42%).

Стадия 3. Продукт стадии 2 (~40 мг) растворяли в дихлорметане (DCM) и к указанному добавляли 1–2 капли трифторуксусной кислоты (TFA). Данную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. С помощью LCMS наблюдали массу продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной флэш-хроматографии в дихлорметане и метаноле. Выделяли 2 мг (6%) продукта 88 в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 507,08 (M-H).

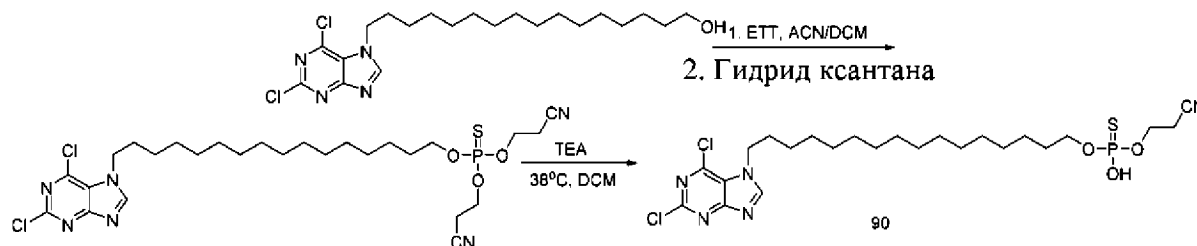
Соединение 89: метил-16-(2,6-дихлор-8-изопропил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Стадия 1. Применяли способ, подобный описанному для способа 2А. LCMS: масса/заряд 477,44 (M+H).

Стадия 2. Следовали процедуре, подобной таковой с использованием POCl_3 , показанной в способе 2А. 56 мг (40%) метил-16-(2,6-дихлор-8-изопропил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоата (**соединения 89**). LCMS: масса/заряд 499,19 (M+H); $^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3) δ 4,37 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,30 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,48 (d, 6H), 1,27 (m, 22H).

Соединение 90: О-(2-цианоэтил)-О-(16-(2,6-дихлор-7Н-пурин-7-ил)гексадецил)-О-гидрофосфотиоат

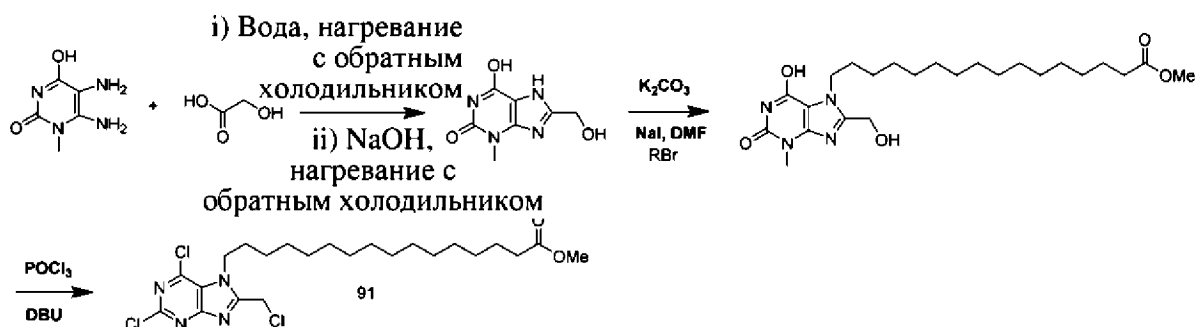


Стадия 1. Продукт из стадии 1 для соединения 88 (28 мг, 0,065 ммоль) растворяли в смеси безводного ацетонитрила и безводного дихлорметана 6:1. К указанному добавляли бис(2-цианоэтил-N,N-диизопропилфосфорамидит (27 мг, 0,098 ммоль) и 5-(этилтио)-1Н-тетразол (42 мг, 0,325 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часа и с помощью LCMS наблюдали, что не осталось исходного материала. Добавляли гидрид ксантана и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Твердое вещество удаляли путем центрифугирования и затем ацетонитрил удаляли *in vacuo*. Реакционную смесь разделяли в DCM и воде. Органический слой промывали 5% бикарбонатом натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Стадия 2. Продукт стадии 1 растворяли в DCM, и к указанному добавляли триэтиламин, и нагревали до 38°C в течение выходных дней. Промывали водой, органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC с применением воды/ацетонитрила в

качестве градиента с получением 22 мг **соединения 90** в виде масла. LCMS: масса/заряд 576,30 (M-H).

Соединение 91: метил-16-(2,6-дихлор-8-(хлорметил)-7H-пурин-7-ил)гексадеcanoат



6-Гидро-8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-он

К раствору 5,6-диамино-4-гидрокси-1-метилпиримидин-2(1H)-она (5,0 г, 31,64 ммоль) в воде (75 мл) добавляли гликолевую кислоту, нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли NaOH в воде (5,0 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем перемешивали при 0°C в течение 15 минут, продукт осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали ледяной водой (50 мл) с последующим промыванием с помощью диэтилового эфира (50 мл) и высушивали в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением 5,03 г очищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 195,07 (M-H)⁺. 1H-ЯМР (DMSO-D₆): δ 4,39 (s, 2H), 3,51 (bs, 1H), 3,38 (bs, 1H), 3,34 (bs, 1H), 3,31 (s, 3H).

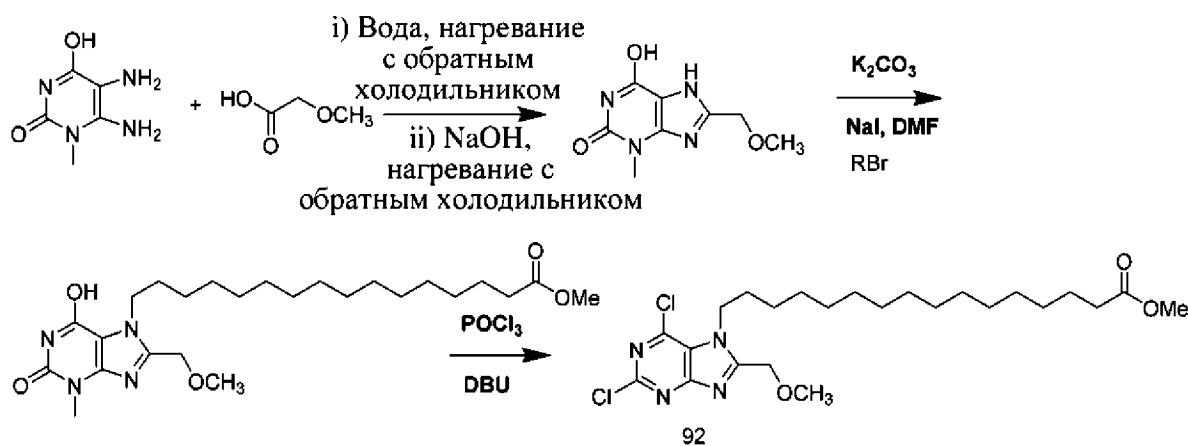
Метил-16-(6-гидрокси-8-(гидроксиметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексадеcanoат

К раствору 6-гидро-8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она (100 мг, 0,5 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли K_2CO_3 (138 мг, 1 ммоль), NaI (150 мг, 1 ммоль) и 16-бромметил-гексадеcanoат (197 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 6 часов. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. DMF выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Реакционную смесь суспендировали в воде (20,0 мл) и продукт экстрагировали с помощью 20% IPA в DCM (2 X 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с

использованием combi-flash с применением 0–10 MeOH в DCM с получением 25 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 487,4 (M+Na)⁺, 463,44 (M-H)⁺. ¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ 4,52 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,12 (bs, 1H), 2,91 (bs, 1H), 2,22 (t, J = 7,5, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,16 (m, 24H).

Стадия 3. Следовали процедуре, подобной таковой с использованием POCl₃, показанной в способе 2A. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combiflash с применением 0–5% MeOH в DCM с получением 5 мг очищенного продукта 91. LCMS: масса/заряд 505,24 (M+H)⁺.

Соединение 92: метил-16-(2,6-дихлор-8-(метоксиметил)-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



6-Гидрокси-8-(метоксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-он

К раствору 5,6-диамино-1-метилксантина (0,5 г, 3,164 ммоль) в воде (5 мл) добавляли метоксиуксусную кислоту (0,57 г, 6,32 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли NaOH (215 мг, 5,37 ммоль) в воде (5,0 мл) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем перемешивали при 0°C в течение 15 минут, продукт осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали ледяной водой (10 мл) с последующим промыванием с помощью диэтилового эфира (10 мл) и высушивали в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением 50 мг очищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 210,96 (M+H)⁺, 421,26 (2M+H)⁺, 209,0 (M-H)⁺, 419,18 (2M-H)⁺.

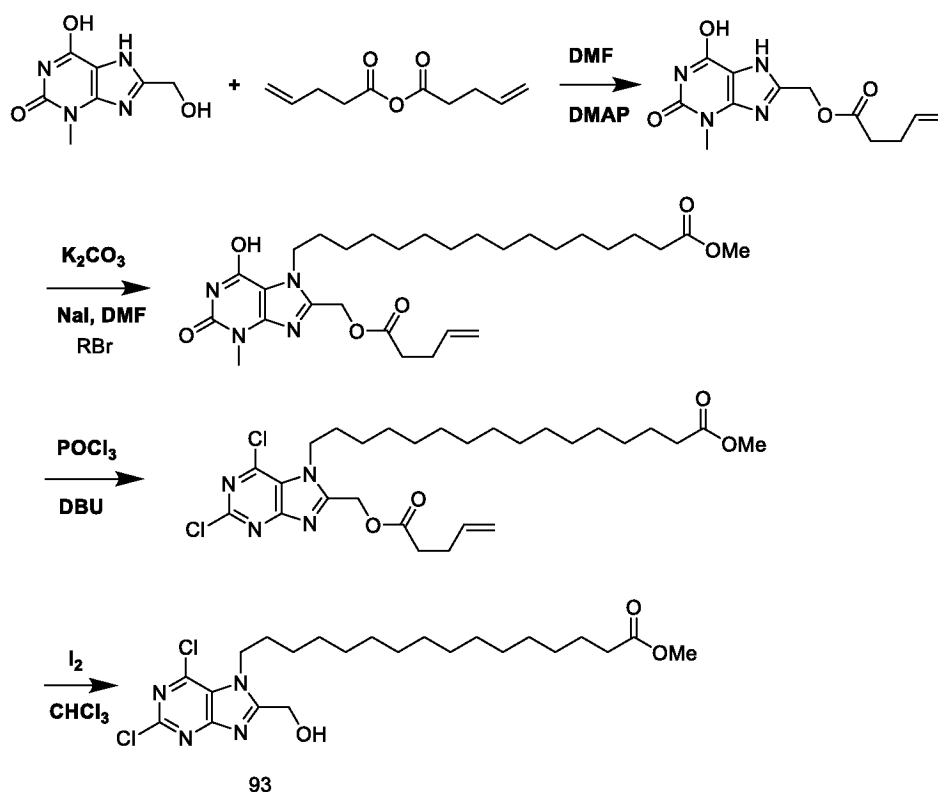
Метил-16-(6-гидрокси-8-(метоксиметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат

К раствору 6-гидрокси-8-(метоксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она (50 мг, 0,238 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли K₂CO₃ (65 мг, 0,476 ммоль), NaI (71 мг,

0,476 ммоль) и 16-бромметил-гексадеканат (91 мг, 0,261 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 6 часов. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. DMF выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Реакционную смесь суспендировали в воде (25,0 мл) и продукт экстрагировали с помощью 20% IPA в DCM (2 X 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–10% MeOH в DCM с получением 50 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 477,44 (M-H)⁺.

Стадия 3. Следовали процедуре, подобной таковой с использованием POCl₃, показанной в способе 2A. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combiflash с применением 0–5% MeOH в DCM с получением 20 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 523,21 (M+Na)⁺.

Соединение 93: метил-16-(2,6-дихлор-8-(гидроксиметил)-7H-пурин-7-ил)гексадеканат



(6-Гидрокси-3-метил-2-оксо-3,7-дигидро-2H-пурин-8-ил)метилпент-4-еноат

К суспензии 6-гидрокси-8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она (3,4 г, 17,33 ммоль) в DMF (70,0 мл) при комнатной температуре добавляли пентеновый ангидрид. К реакционной смеси добавляли DMAP (420 мг, 3,44 ммоль). Реакционную смесь превращали в раствор за 15–30 минут при перемешивании. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом выполнения реакции наблюдали с помощью LC-MS. После перемешивания в течение двух часов растворители выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Реакционную смесь растворяли в 20% IPA в DCM (400 мл) и промывали водой (150 мл). Воду снова экстрагировали с помощью 20% IPA в DCM (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Продукт высушивали в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением 4,21 г очищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 279,22 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 557,2 ($2\text{M}+\text{H}$)⁺, 277,08 ($\text{M}-\text{H}$)⁺, 555,31 ($2\text{M}-\text{H}$)⁺.

Метил-16-(6-гидрокси-3-метил-2-оксо-8-((пент-4-еноилокси)метил)-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат

К раствору (6-гидрокси-3-метил-2-оксо-3,7-дигидро-2H-пурин-8-ил)метилпент-4-еноата (2,0 г, 7,19 ммоль) в DMF (60,0 мл) добавляли K_2CO_3 (1,98 г, 14,38 ммоль), NaI (2,14 г, 14,38 ммоль) и 16-бромметил-гексадеканоат (2,75 г, 7,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 часов. За ходом выполнения реакции наблюдали с помощью LC-MS, которая показала завершение реакции. DMF выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Реакционную смесь суспендировали в воде (100,0 мл) и продукт экстрагировали с помощью 20% IPA в DCM (2 X 150 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–10 MeOH в DCM с получением 1,6 г очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 569,49 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 545,53 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

Метил-16-(2,6-дихлор-8-((пент-4-еноилокси)метил)-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат

К метил-16-(6-гидрокси-3-метил-2-оксо-8-((пент-4-еноилокси)метил)-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексадеканоату (1,1 г, 2,01 ммоль) в стеклянном флакон для сцинтилляционной обработки добавляли POCl_3 (11,0 мл). Затем смесь помещали в предварительно нагретый термостат при 65°C и нагревали при этой температуре в течение 5–10 мин. Затем по каплям добавляли DBU (0,887 мл, 5,84 ммоль) с помощью шприца с перемешиванием смеси при 65°C (наблюдали некоторое образование дыма во время добавления DBU). Затем реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционная смесь превращалась в темно-коричневый раствор. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. В колбу Эрленмейера объемом 2,0 л, в которую загружали большой якорь магнитной мешалки и градусник, добавляли 5% водн. NaHCO_3

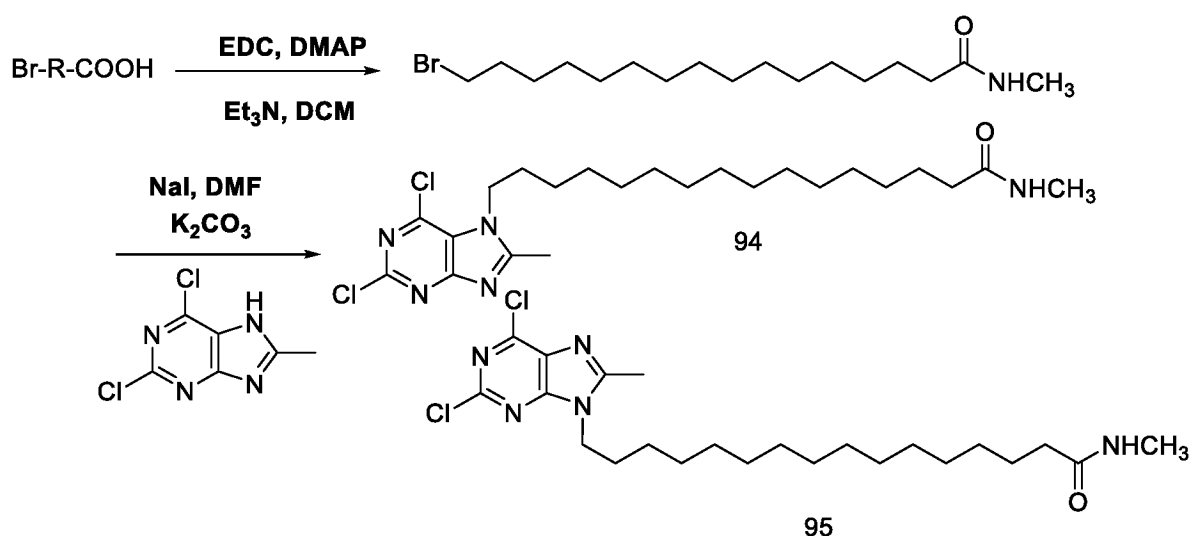
(500 мл) и данный раствор перемешивали и охлаждали в ледяной водной бане до $\sim 5^{\circ}\text{C}$ (внутренняя температура). Затем реакционную смесь малыми частями добавляли к перемешиваемым холодным растворам, поддерживая внутреннюю температуру $0-8^{\circ}\text{C}$. Также с периодичностью малыми частями добавляли NaHCO_3 (30 г) в виде твердого вещества с нейтрализацией избытка POCl_3 и с получением рН конечной коричневой смеси, составляющим $7-7,5$, поддерживая внутреннюю температуру от 0 до 8°C в течение всего времени нейтрализации. После добавления смесь перемешивали при $0-5^{\circ}\text{C}$ в течение $10-15$ мин. Затем ледяную водяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин. Смесь экстрагировали с помощью 20% IPA в DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением $1,2$ г очищенного продукта в виде коричневого полутвердого вещества. LCMS: масса/заряд $591,43$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Метил-16-(2,6-дихлор-8-(гидроксиметил)-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат

К раствору метил-16-(2,6-дихлор-8-((пент-4-еноилокси)метил)-7H-пурин-7-ил)гексадеканоата (500 мг, $0,877$ ммоль) в CHCl_3 ($50,0$ мл) добавляли I_2 (667 мг, $2,63$ ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом ($100,0$ мл) и промывали 5% водн. раствором NaHSO_3 ($50,0$ мл) с удалением цвета йода. Органические растворители высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением $0-5\%$ метанола в DCM с получением 420 мг очищенного продукта **93**. LCMS: масса/заряд $487,23$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $485,53$ ($\text{M}-\text{H}$)⁺. ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ $4,99$ (s, 2H), $4,42$ (m, 2H), $3,9$ (bs, 1H) 566 (s, 3H), $2,29$ (t, $J = 7,5$, 2H), $1,85$ (m, 2H), $1,24$ (m, 24H).

Соединение 94: 16-(2,6-дихлор-8-метил-7*H*-пурин-7-ил)-*N*-метилгексадеканамид

Соединение 95: 16-(2,6-дихлор-8-метил-9*H*-пурин-9-ил)-*N*-метилгексадеканамид



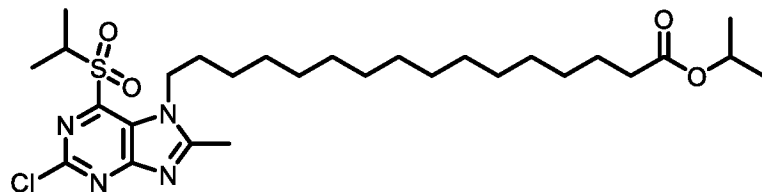
Стадия 1. 16-бром-*N*-метилгексадеканамид 16-Бромгексадекановую кислоту растворяли в DCM (75 мл), реакционную смесь охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли EDC.HCl (1,543 г, 8,05 ммоль), с последующим добавлением DMAP (73 мг, 0,596 ммоль), гидрохлорида метиламина (483 мг, 7,156 ммоль) и триэтиламина (2,077, 14,91 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщ. раствор NH₄Cl (25 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combiflash с применением 0–10% MeOH в DCM. Фракцию, содержащую продукт, начинали элюировать в DCM и довели до 10% MeOH в DCM. Фракцию, содержащую продукт, выявляли с помощью TLC с применением окрашивания с помощью фосфорномолибденовой кислоты. Очищенные фракции объединяли и выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния с получением 1,57 г очищенного продукта в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 348,19 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5,4 (bs, 1H), 3,40 (t, *J* = 7,2, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,5, 3H), 2,15 (t, *J* = 7,5, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,24 (m, 24H).

Стадия 2. Следовали процедуре, подобной описанной в способе 1. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением градиента 0–80% этилацетата в гексане, с получением 40 мг

очищенного **94** (7-изомер) и 340 мг очищенного **95** (9-изомер). Продукт **94**: LCMS: масса/заряд 492,32 (M+Na)⁺, 468,42 (M-H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5,45 (bs, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,8 (d, 3H), 2,7 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 7,5, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,24 (m, 24H).

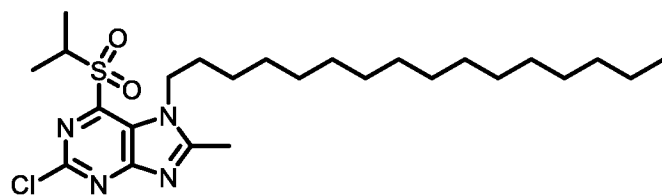
95: 16-(2,6-дихлор-8-метил-9H-пурин-9-ил)-N-метилгексадеканамид LCMS: масса/заряд 492,32 (M+Na)⁺, 468,23 (M-H)⁺.

Соединение 96: изопропил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



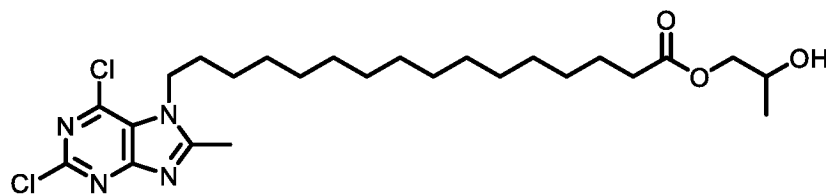
Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **96**. LCMS: масса/заряд 571,1 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃): 4,80 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H), 1,38- 1,25 (широкий m, 28H).

Соединение 97: 2-хлор-7-гексадецил-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин



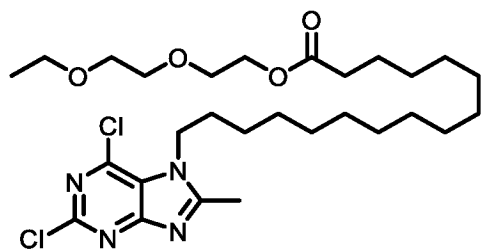
Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта **97**. LCMS: масса/заряд 499,2 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) 4,58 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H), 1,38- 1,25 (широкий m, 26H), 0,85 (t, 3H).

Соединение 98: 2-гидроксипропил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



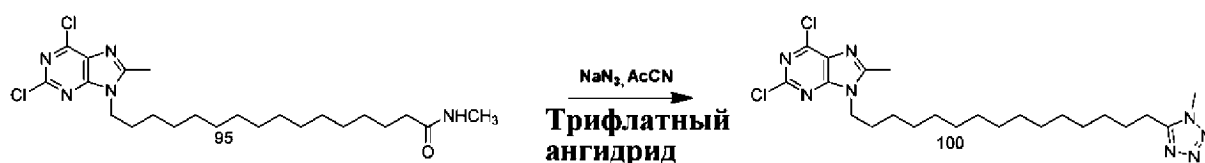
Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **98**. LCMS: масса/заряд 515,2 (M+H).

Соединение 99: 2-(2-этоксиэтокси)этил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



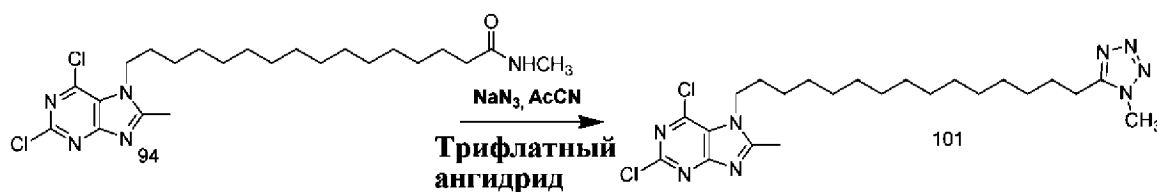
Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **99**. LCMS: масса/заряд 573,3 (M+H).

Соединение 100: 2,6-дихлор-8-метил-9-(15-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пентадецил)-9H-пурин



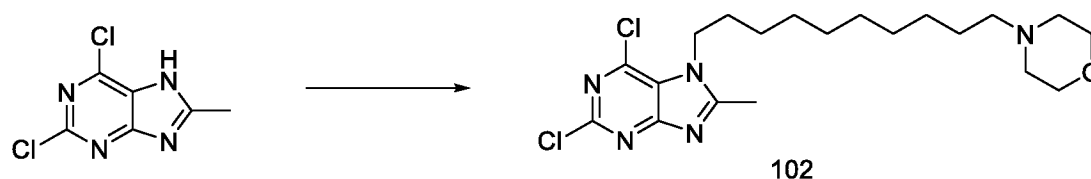
К перемешиваемой суспензии 16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)-N-метилгексадеканамида (20 мг, 0,042 ммоль) и азида натрия (8 мг, 0,126 ммоль) в ацетонитриле (4,0 мл) добавляли трифлатный ангидрид (47 мг, 0,168 ммоль) в атмосфере азота. Реакционная смесь быстро превращалась в однородный раствор. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. Реакционную смесь выливали в 5% раствор NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 X 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20,0 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством градиентной колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0–80% этилацетата в гексане. Продукт элюировали при 70% этилацетате. Фракции, содержащие продукт, собирали и растворители выпаривали в условиях пониженного давления с получением 20 мг продукта в виде твердого вещества светлого цвета. LCMS: масса/заряд 495,47 (M+H)⁺, 517,29 (M+Na)⁺, 493,52 (M-H)⁺.

Соединение 101: 2,6-дихлор-8-метил-7-(15-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пентадецил)-7H-пурин



Использовали процедуру, подобную подробно описанной для получения соединения 100, начиная с соединения 94. Неочищенный продукт очищали посредством градиентной колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0–80% этилацетата в гексане. Продукт элюировали при 70% этилацетате. Фракции, содержащие продукт, собирали и растворители выпаривали в условиях пониженного давления с получением 35 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 495,35 (M+H)⁺, 517,41 (M+Na)⁺, 493,45 (M-H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,17 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,25 (m, 24H).

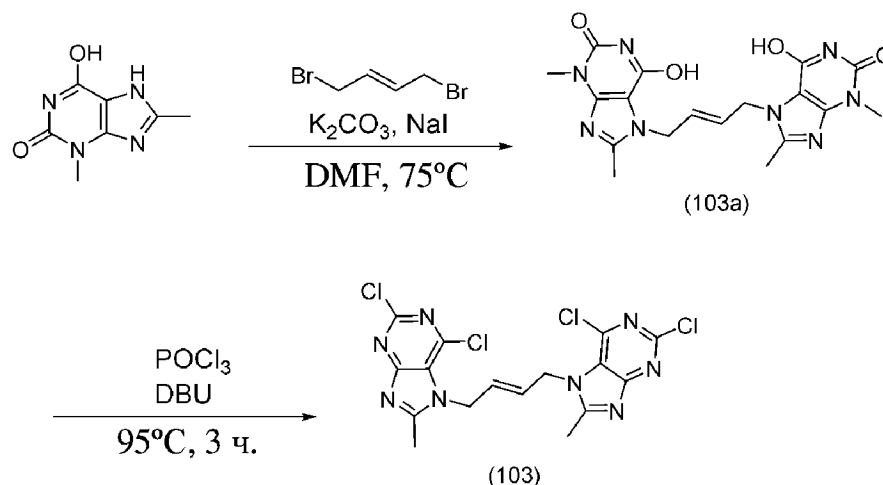
Соединение 102: 4-(10-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)децил)морфолин



Для синтеза 102 применяли способ 1. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии в DCM и метаноле, но выделяли только 1,5 мг (2%) 7-изомера в виде маслянистого твердого вещества.

LCMS: масса/заряд 428,37 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,35 (t, J=7,8 МГц, 2H), 3,72 (t, J=4,5 МГц, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,31 (t, J=7,2 МГц, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,35 (m, 12H).

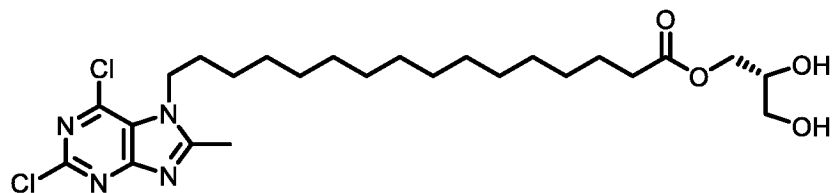
Соединение 103 (RM-108–187): (E)-1,4-бис(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)бут-2-ен



Стадия 1. **Соединение 103а** получали таким же образом, как описано в способе 1. 366 мг (54%) (E)-7,7'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(6-гидрокси-3,8-диметил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она) в виде желтовато-коричневого порошка.

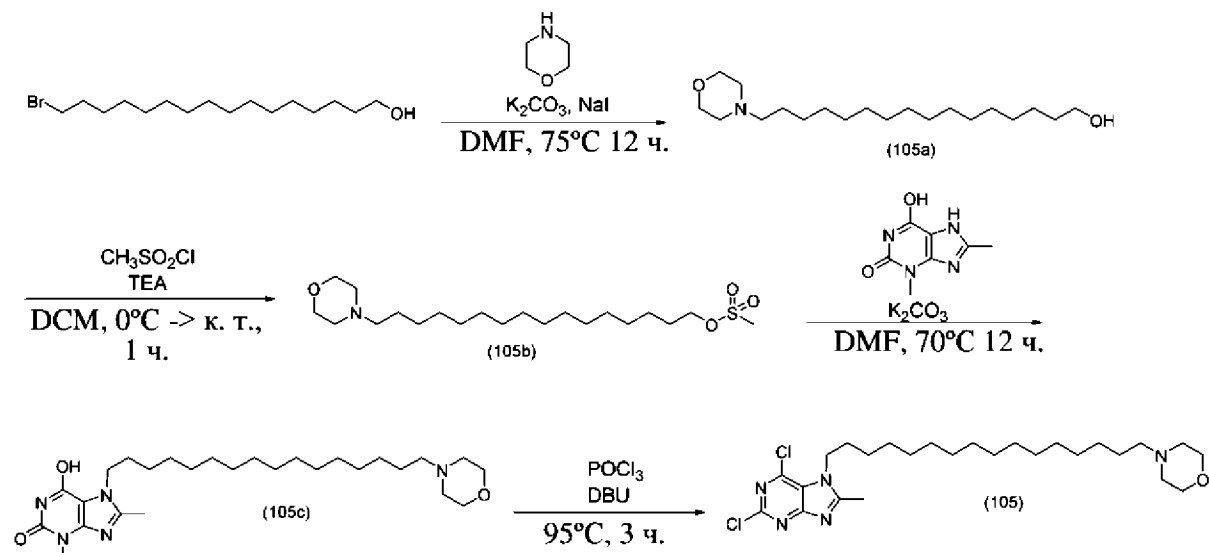
Стадия 2. Использовали процедуру с использованием POCl_3 , описанную в способе 2А. Получали 0,54 мг (0,12%) (Е)-1,4-бис(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)бут-2-ена. LCMS: масса/заряд 455,12 (М-Н).

Соединение 104: (R)-2,3-дигидроксипропил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **104**. LCMS: масса/заряд 531,2 (М+Н).

Соединение 105: 4-(16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадецил)морфолин



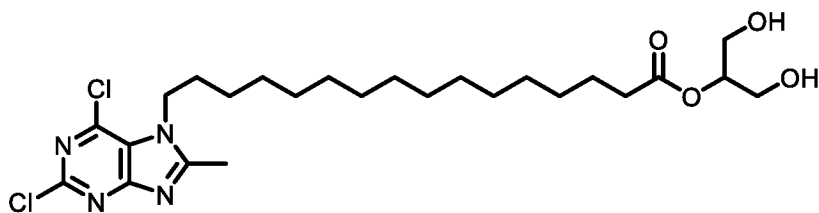
Стадия 1. Соединение 105а получали подобным образом, как описано в способе 1. 183 мг (84%) 16-морфолиногексадекан-1-ола (**соединения 105а**). LCMS: масса/заряд 326,46 (М+Н).

Стадия 2. 16-Морфолиногексадекан-1-ол растворяли в безводном DCM. Затем колбу продували с помощью $\text{Ar}_{(\text{газ.})}$ и помещали на ледяную баню. К указанному добавляли 116 мг (1,2 ммоль) триэтиламина (TEA) и $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (89 мг, 0,78 ммоль) и разбавляли с помощью DCM. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение приблизительно 1 часа. Затем добавляли воду, и слои разделяли, и водную часть экстрагировали с помощью DCM (3 x 5 мл). Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением 225 мг (99%) 16-морфолиногексадецилметансульфоната (**соединения 105b**) в виде слоистого белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 406,63 (М+Н).

Стадия 3. Использовали процедуру, подобную описанной в способе 1. 196 мг (71%) 6-гидрокси-3,8-диметил-7-(16-морфолиногексадецил)-3,7-дигидро-2Н-пурин-2-она (соединения 105с). LCMS: масса/заряд 490,43 (M+H).

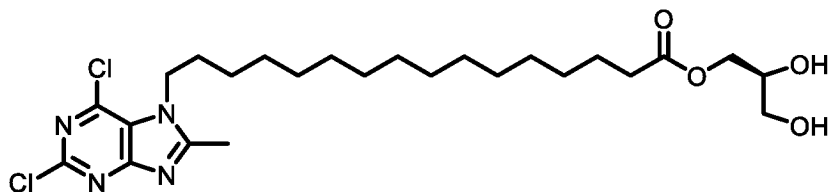
Стадия 4. Использовали процедуру, подобную описанной в способе 2А, 14 мг (26%) 4-(16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадецил)морфолина (**соединения 105**). LCMS: масса/заряд 512,42 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,36 (t, 2H), 3,72 (t, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,31 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,25 (m, 24H).

Соединение 106: 1,3-дигидроксипропан-2-ил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



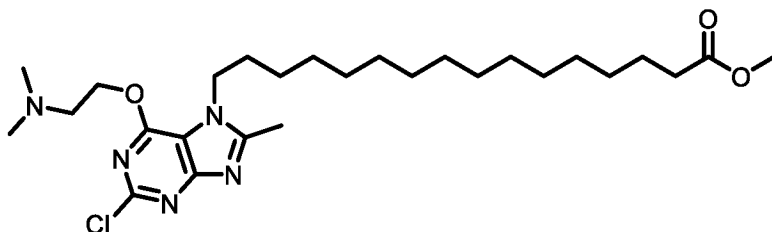
Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **106**. LCMS: масса/заряд 531,5 (M+H).

Соединение 107: (S)-2,3-дигидроксипропил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



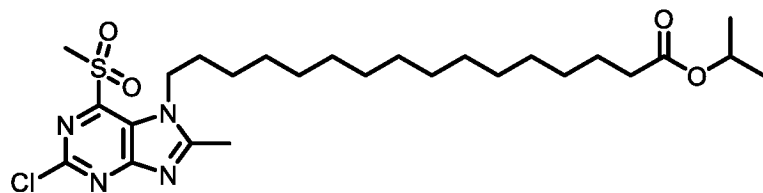
Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **107**. LCMS: масса/заряд 531,5 (M+H).

Соединение 108: метил-16-(2-хлор-6-(2-(диметиламино)этокси)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



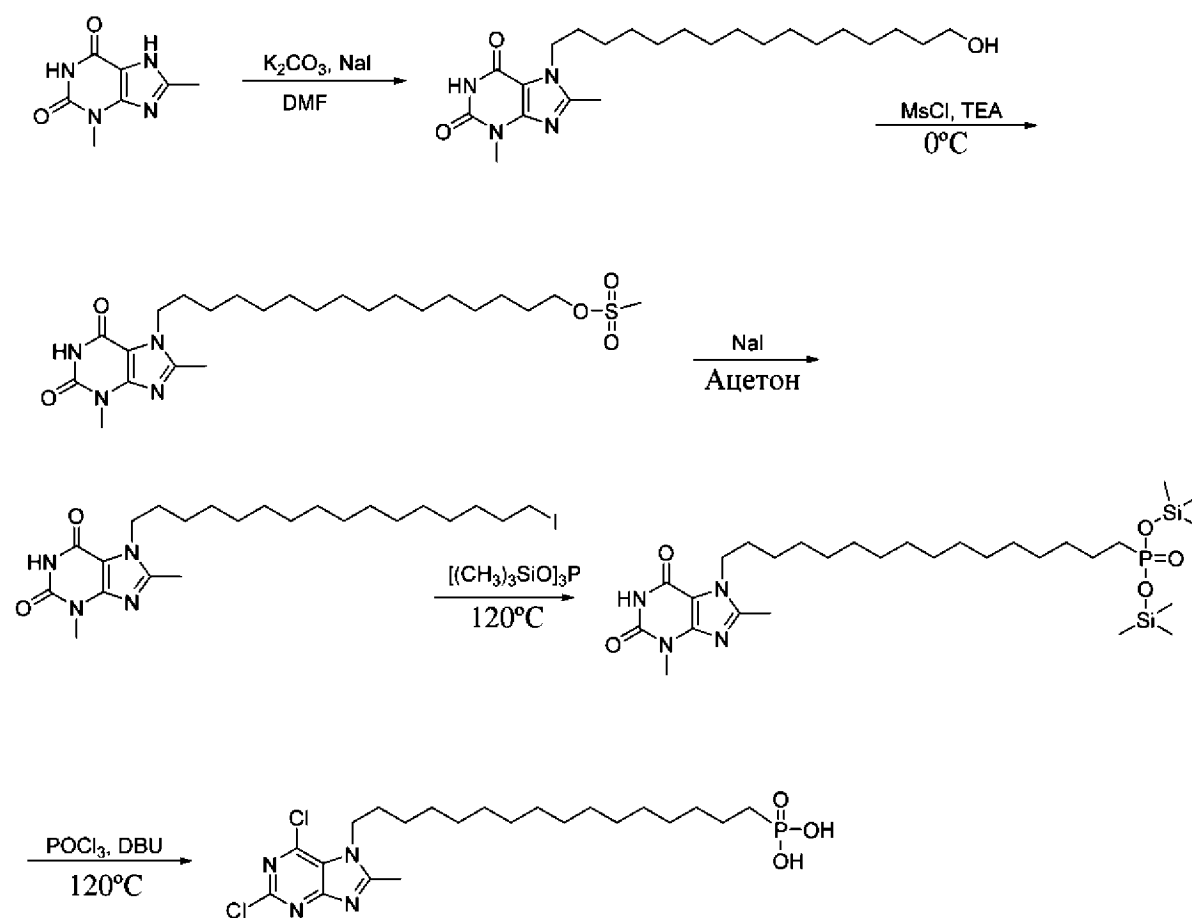
Применяли способ 4 с соответствующим ROH с получением продукта **108**. LCMS: масса/заряд 524,3 (M+H).

Соединение 109: изопропил-16-(2-хлор-8-метил-6-(метилсульфонил)-7Н-пурин-7-ил)гексадеcanoат



Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта **109**; LCMS: масса/заряд 543,4 (M+H); 565,4 (M+Na+).

Соединение 110: (16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадецил)фосфоновая кислота



110

Стадия 1. 8-Метилксантин (100 мг, 0,56 ммоль), 16-бромгексадеканол (176 мг, 0,56 ммоль), карбонат калия (116 мг, 0,84 ммоль) и йодид натрия (9 мг, 0,06 ммоль) объединяли в круглодонной колбе в атмосфере аргона. К данной смеси добавляли безводный диметилформамид (DMF, 2 мл) и указанное перемешивали при 100°C в течение трех часов. DMF концентрировали *in vacuo* и неочищенное вещество разделяли в дихлорметане (DCM) и воде. Органический слой промывали, высушивали над сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии (DCM/MeOH 0–30%) и выделяли 110 мг продукта в виде твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 4,19 (t, $J=7,8$ МГц, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,27 (m, 24H).

Стадия 2. Продукт стадии 1 (50 мг, 0,12 ммоль) перемешивали в сухом дихлорметане (DCM) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли триэтиламин (0,033 мл, 0,24 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,011 мл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды и экстрагировали в DCM. Органический слой промывали 5% бикарбонатом натрия, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением приблизительно 60 мг неочищенного вещества, которое переносили на следующую стадию.

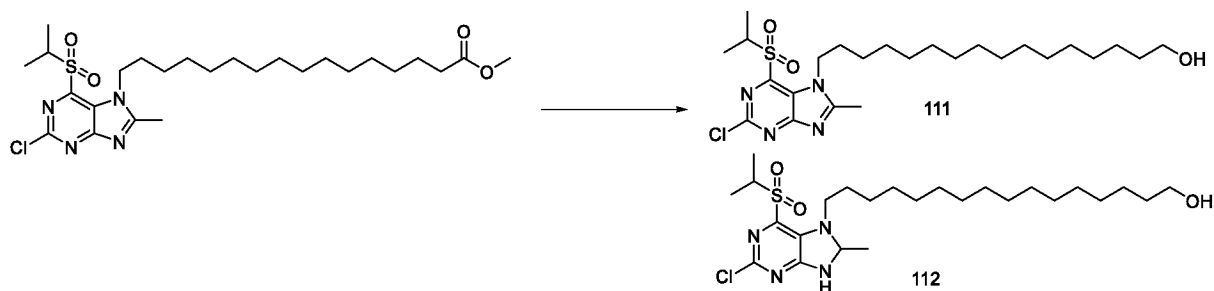
Стадия 3. Продукт стадии 2 (60 мг, 0,12 ммоль) перемешивали в сухом ацетоне. К указанному добавляли йодид натрия (90 мг, 0,60 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 56°C . При нагревания смесь становилась однородной, и за ней наблюдали с помощью TLC (95:5 DCM:метанол). Через 2 часа ацетон удаляли *in vacuo* и неочищенное вещество разделяли в DCM и воде. Органический слой промывали 10% тиосульфатом натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением приблизительно 57 мг.

Стадия 4. К продукту стадии 3 (55 мг, 0,11 ммоль) добавляли трис(триметилсилил)фосфит и данную смесь нагревали до 120°C в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали с удалением избытка фосфитного реагента. Данную смесь переносили как есть на конечную стадию.

Стадия 5. Продукт стадии 4 перемешивали в ксилолах и к указанному добавляли POCl_3 (0,13 мл) и DBU (0,13 мл). Смесь нагревали до 120°C и через 3 часа с помощью LCMS наблюдали массу продукта. После охлаждения неочищенное вещество промывали водой и 5% бикарбонатом натрия. Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством RP-HPLC с получением приблизительно 1 мг продукта. LCMS: масса/заряд 505,38 (M-H), масса/заряд 507,40 (M+H).

Соединение 111: 16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадекан-1-ол

Соединение 112: 16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-8,9-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексадекан-1-ол

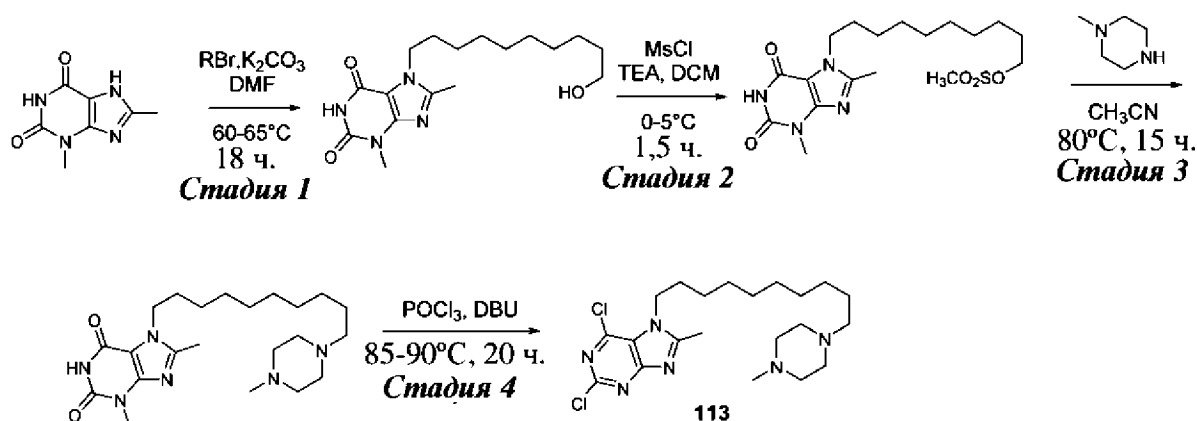


Соединение 74 (50 мг, 0,092 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (DCM) и охлаждали в ледяной бане. Добавляли DIBALH (1 М в DCM) (0,184 мл, 0,184 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды. Через один час с помощью LCMS наблюдали большую часть исходного материала, поэтому реакционную смесь охлаждали на льду и добавляли еще 3 эквивалента DIBALH. Реакционную смесь гасили путем добавления этилацетата и концентрировали. Неочищенное вещество разделяли в DCM и воде и затем органическую фазу промывали 5% бикарбонатом натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Два продукта разделяли посредством RP-HPLC в воде и ацетонитриле (0–100%). Выделяли приблизительно 5 мг (11%) соединения 111 в виде масла и выделяли приблизительно 15 мг (32%) соединения 112 в виде белого полутвердого вещества.

Соединение 111: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,57 (t, $J=8,4$ МГц, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,64 (t, $J=6,6$ МГц, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,51 (d, $J=6,3$ МГц, 6H), 1,25 (m, 18 H).

Соединение 112: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,21 (bs, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,64 (t, $J=6,6$ МГц, 2H), 3,23 (m, 1H), 1,58 (m, 11 H), 1,36 (d, $J=7,2$ МГц, 6H), 1,27 (m, 24 H).

Соединение 113: 2,6-дихлор-8-метил-7-(10-(4-метилпиперазин-1-ил)децил)-7H-пурин



Стадия 1. 8-Метилксантин (2 г, 11,1 ммоль) и карбонат калия (2,3 г, 16,65 ммоль) отвешивали в одnogорлую RB-колбу объемом 250 мл, в которую загружали якорь магнитной мешалки. Добавляли безводный DMF (60 мл) и неоднородную смесь перемешивали в течение 5–10 мин. Затем добавляли 10-бром-1-деканол (2,9 г,

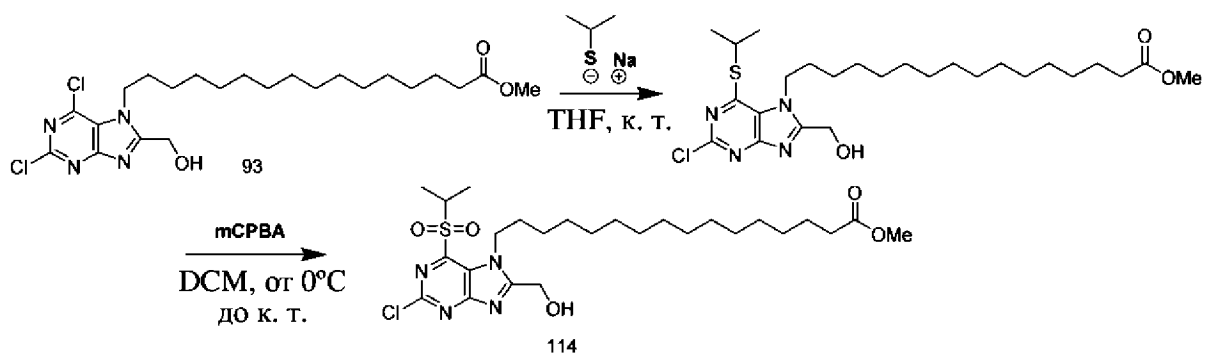
12,21 ммоль), и желтую смесь погружали в жидкость в предварительно нагретой масляной бане, и нагревали при 60–65°C в течение 18 ч. После нагревания колбу охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в перемешиваемую ледяную воду и образовавшийся белый осадок фильтровали, собирали на воронке Бюхнера и промывали с помощью дополнительного количества воды. Белое твердое вещество высушивали в условиях высокого вакуума в течение ночи. Затем твердое вещество перемешивали с МТВЕ/гексанами (10 мл/40 мл) с удалением избытка 10-бромдеканола. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью гексанов и высушивали в условиях высокого вакуума с получением требуемого продукта (3,14 г, 84%) в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 337,35 (M + H), 335,33 (M - H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS) δ 8,37 (bs, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,42-1,2 (m, 12H).

Стадия 2. В хорошо охлажденный раствор алкилированного производного ксантена (170 мг, 0,5 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TEA (0,3 мл, 4 экв.). К данной смеси по каплям добавляли раствор MeSO₂Cl (0,3 мл, 4 экв.) в DCM (1 мл) и реакционную смесь перемешивали как есть в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали в DCM (20 мл), промывали с помощью воды (10 мл), NaHCO₃ (5%, 10 мл), затем солевого раствора (5 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью Combi Flash с применением DCM-MeOH (0–5%) с получением мезилата продукта (116 мг, 56%), LCMS: масса/заряд 413,4 (M - H).

Стадия 3. Мезилат (120 мг, 0,289 ммоль) отвешивали в одnogорлую RB-колбу объемом 50 мл, в которую загружали якорь магнитной мешалки. Добавляли безводный ацетонитрил (10 мл) и неоднородную смесь перемешивали в течение 5–10 мин. Затем за один раз добавляли N-метилпиперазин (67 мг, 0,666 ммоль), и желтую смесь погружали в жидкость в предварительно нагретой масляной бане, и нагревали при 80–85°C (температура масляной бани) в течение ночи. С помощью TLC (DCM/MeOH, 9:1) наблюдали, что реакция завершилась. Растворитель выпаривали *in vacuo* и желтое масло растворяли в DCM. Добавляли силикагель (600 мг) с получением взвеси. DCM выпаривали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества, загруженного на силикагель. Неочищенное вещество очищали посредством автоматизированной колоночной хроматографии с применением DCM/MeOH в качестве градиента с получением требуемого продукта (90 мг, 75%) в виде белого пенистого твердого вещества, который высушивали в условиях высокого вакуума. Аликвоту анализировали с помощью LCMS и HPLC и наблюдали требуемую массу и чистоту 93%. Данное переносили на следующую стадию. Чистота в соответствии с HPLC 93%; LCMS: 419,29 (M + H).

Стадия 4. Производное *N*-метилпиперазина (90 мг, 0,215 ммоль) переносили в стеклянный флакон, в который загружали якорь магнитной мешалки. Добавляли POCl_3 (1,5 мл), и смесь перемешивали, и погружали в жидкость в предварительно нагретой масляной бане (60°C), и нагревали в течение 2–3 мин. По каплям добавляли DBU (120 мг, 0,789 ммоль) и коричневую смесь нагревали при $85\text{--}90^\circ\text{C}$ (температура масляной бани) в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, аликвоту анализировали с помощью LCMS, посредством которой наблюдали, что весь исходный материал израсходован, и также наблюдали требуемую массу. Реакционную смесь гасили путем по капельного добавления к холодному ($0\text{--}5^\circ\text{C}$) водному раствору 5% бикарбоната натрия. С периодичностью добавляли воду (2 мл) и NaHCO_3 в виде твердого вещества с перемешиванием до тех пор, пока pH смеси не составлял 7–7,5. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного продукта в виде красного масла. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением требуемого продукта. После выпаривания растворителя и лиофилизации получали очищенный продукт **113** (45,7 мг, 48%) в виде красного масла. Чистота в соответствии с HPLC 96,8%. LCMS: масса/заряд 441,38 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3 с 0,03% объем/объем TMS, 300 МГц): δ 5,46 (bs, 3H), 4,36 (m, 2H), 2,71 (bs, 8H), 2,47 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,44-1,26 (m, 10H).

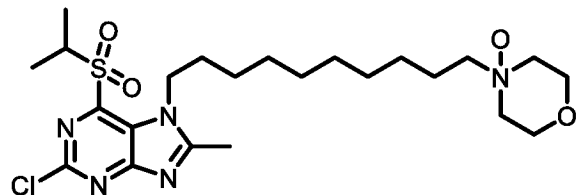
Соединение 114: метил-16-(2-хлор-8-(гидроксиметил)-6-(изопропилсульфонил)-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 3 с получением неочищенного продукта на стадии 2, который очищали посредством градиентной колоночной хроматографии с обращенной фазой с использованием C18 с применением растворителя А: вода и растворителя В: ацетонитрил. Очищенные фракции объединяли и лиофилизовали с получением 30 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 559,57 (M+H)⁺, 582,76 (M+Na)⁺. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,04 (s,

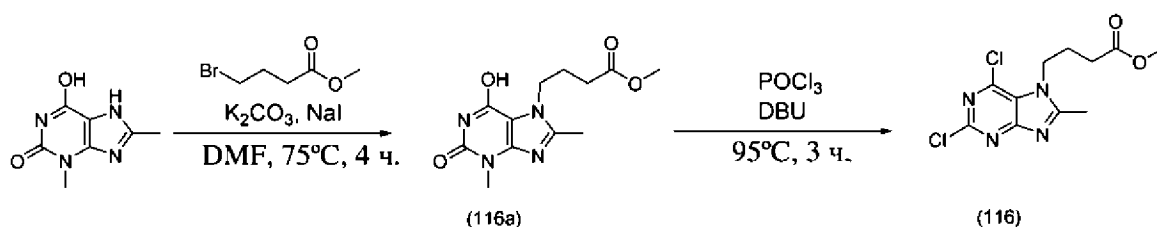
2H), 4,6 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,6 (bs, 1H) 2,3 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 0,9$, 3H), 1,52 (d, $J = 1,2$, 3H), 1,2 (m, 22H)

Соединение 115: 4-(10-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)децил)-4-(11-оксиданил)-4H-морфолин



Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта **115**. LCMS: масса/заряд 516,5 (M+H).

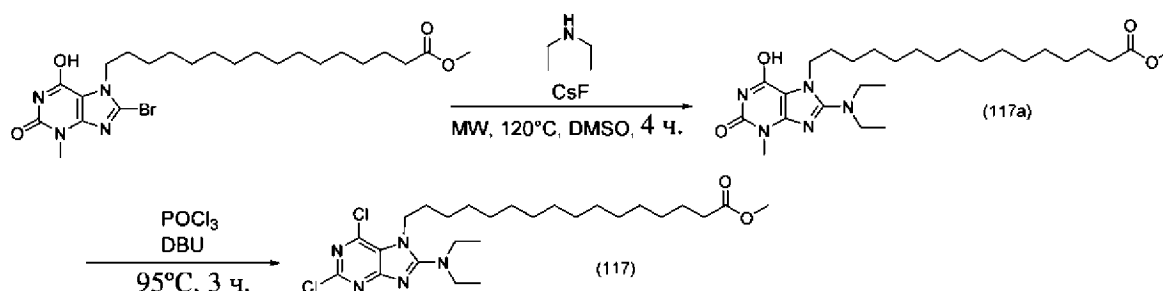
Соединение 116: метил-4-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)бутаноат



Стадия 1. Соединение 116а получали таким же образом, как описано в способе 1. Получали 437 мг (54%); LCMS: масса/заряд 281,18 (M+H).

Стадия 2. Процедура с использованием POCl_3 (описанная в способе 2b). Получали 88 мг (20%) соединения **116** в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 303,05 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,45 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,13 (m, 2H).

Соединение 117: метил-16-(2,6-дихлор-8-(диэтиламино)-7Н-пурин-7-ил)гексадеcanoат

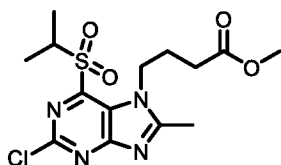


Стадия 1. Метил-16-(8-бром-6-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-7Н-пурин-7-ил)гексадеcanoат (200 мг, 0,39 ммоль), диэтиламин (DEA) (153 мг, 2,09 ммоль) и CsF (128 мг, 0,84 ммоль) растворяли в DMSO во флаконе для микроволновой обработки. Флакон нагревали в микроволновом реакторе в течение 4 часов при 120°C. Мутный раствор превращался в светопрозрачный коричневый. Содержание реакционной смеси выливали в холодную воду и затем центрифугировали 3 мин. Исходный раствор декантировали и

влажные твердые вещества замораживали и лиофилизировали. Получали 135 мг (68%) соединения **117a** в виде коричневого низкоплавкого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 506,39 (M+H).

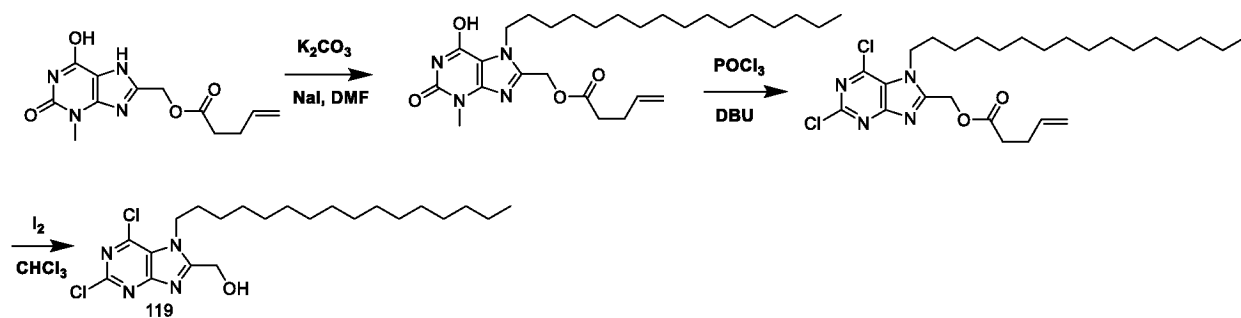
Стадия 2. Процедура с использованием POCl₃ (описанная в способе 2b). Получали 40 мг (28%) (соединение **117**). LCMS: масса/заряд 528,51 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,18 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,47 (q, 4H), 2,25 (t, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,26 (m, 30H).

Соединение 118: метил-4-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)бутаноат



Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта **118**. LCMS: масса/заряд 375,2 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃): 4,62 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

Соединение 119: (2,6-дихлор-7-гексадецил-7H-пурин-8-ил)метанол

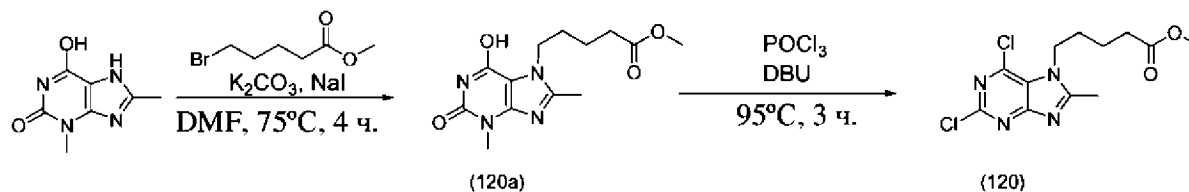


Стадия 1. Следовали процедуре, подобной описанной в способе 1. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–5 MeOH в DCM с получением 400 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 503,05 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,18 (bs, 1H), 5,8 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,25 (m, 28H).

Стадия 2. Процедура с использованием POCl₃ (описанная в способе 2b). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 234 мг продукта в виде коричневого полутвердого вещества. LCMS: масса/заряд 525,11 (M+H)⁺ 523,34 (M-H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5,8 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,04 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,4 (m, 3H), 1,36 (m, 28H)

Стадия 3. К раствору (2,6-дихлор-7-гексадецил-7*H*-пурин-8-ил)метилпент-4-еноата (225 мг, 0,428 ммоль) в CHCl_3 (25,0 мл) добавляли I_2 (325 мг, 1,284 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50,0 мл) и промывали 5% водн. раствором NaHSO_3 (25,0 мл) с удалением цвета йода. Органические растворители высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–5% метанола в DCM с получением 45 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 443,18 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 441,29 ($\text{M}-\text{H}$)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl_3) δ 5,0 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 1,9 (brs, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,25 (m, 26H), 0,87 (m, 3H).

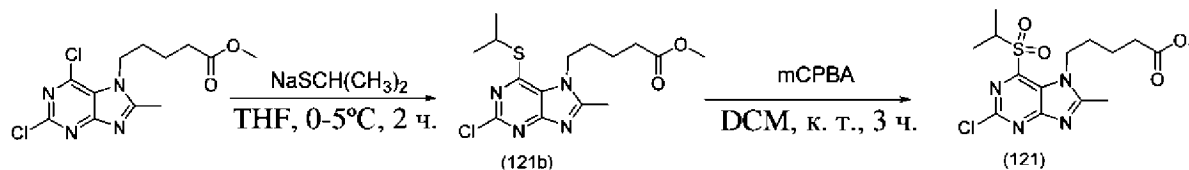
Соединение 120: метил-5-(2,6-дихлор-8-метил-7*H*-пурин-7-ил)пентаноат



Стадия 1. Соединение 120а получали таким же образом, как описано в способе 1. Получали 480 мг (58%) **соединения 120а**. LCMS: масса/заряд 295,25 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 2. Процедура с использованием POCl_3 (описанная в способе 2b). Получали 96 мг (19%) **соединения 120**. LCMS: масса/заряд 317,20 ($\text{M}+\text{H}$); ¹H-ЯМР (CDCl_3) δ 4,40 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Соединение 121: метил-5-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7*H*-пурин-7-ил)пентаноат

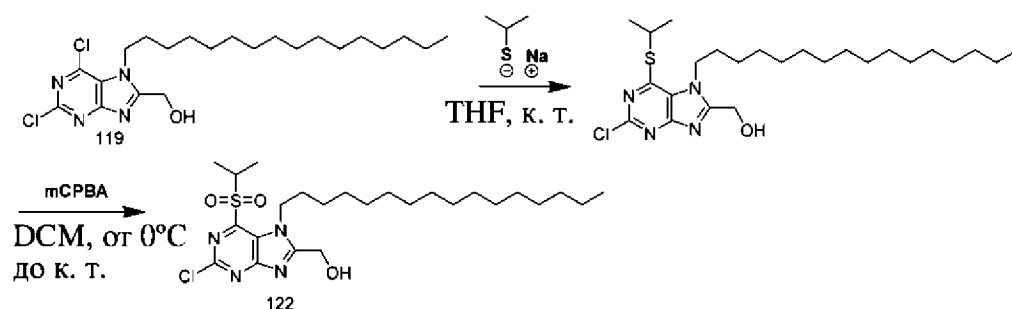


Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта за две стадии.

Стадия 1. Получали **соединение 121b** в виде воскообразного желтого твердого вещества. Применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: масса/заряд 357,13 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 2. Получали 18 мг (39%) **соединения 121** в виде прозрачного вязкого масла. LCMS: масса/заряд 389,24 ($\text{M}+\text{H}$); ¹H-ЯМР (CDCl_3) δ 4,61 (t, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,54 (d, 6H).

Соединение 122: (2-хлор-7-гексадецил-6-(изопропилсульфонил)-7Н-пурин-8-ил)метанол

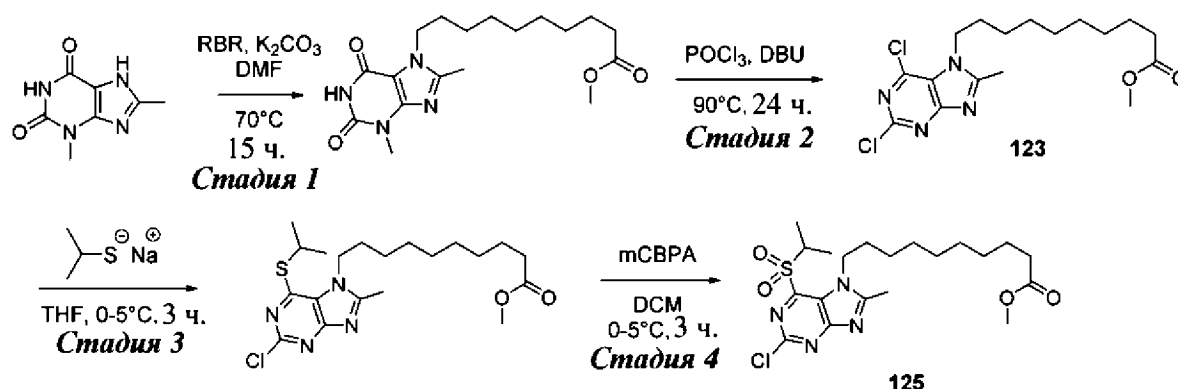


Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта за две стадии.

Стадия 1. 43 мг неочищенного продукта. LCMS: масса/заряд 483,32 (M+H)⁺

Стадия 2. Неочищенный продукт очищали посредством градиентной колоночной хроматографии с обращенной фазой с использованием C18 с применением растворителя А: вода и растворителя В: ацетонитрил. Очищенные фракции объединяли и лиофилизировали с получением 15 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 515,28 (M+H)⁺.

Соединение 123: Метил-10-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)деканоат



Стадия 1. Применяли способ, подобный описанному в способе 1, начиная с 8-метилксантина (2,8 г, 15,55 ммоль). Неочищенное твердое вещество фильтровали и высушивали в условиях высокого вакуума с получением требуемого продукта (4,66 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS) δ 8,26 (bs, 1H), 4,20 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 10H).

Стадия 2. Процедура с использованием POCl₃ (описанная в способе 2b). Соединение 123 (4,13 г, 87%) в виде оранжевого твердого вещества. Чистота в соответствии с HPLC 95%; LCMS: масса/заряд 385,14 (M + H), 387,16 (M - H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS) δ 4,36 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,49-1,22 (m, 10H).

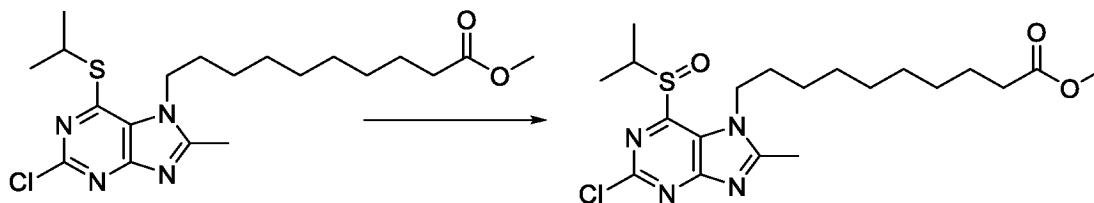
Соединение 125: метил-10-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)деcanoат

Стадия 3. Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта из продукта 123 за две стадии.

Получали неочищенный сульфид (544 мг) в виде вязкого оранжевого масла. После высушивания в условиях высокого вакуума масло при отстаивании медленно твердело с образованием низкоплавкого оранжевого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 449,09 (M + Na). ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS, 300 МГц): δ 4,38 (септ., J = 6,9 Гц, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,46-1,22 (m, 10H).

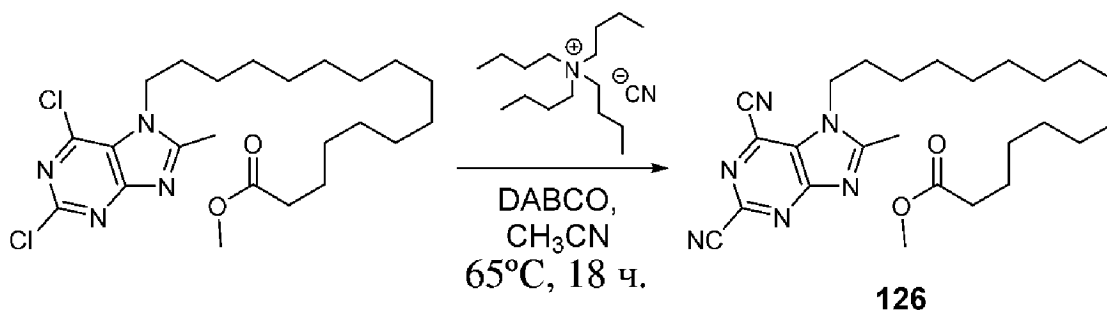
Стадия 4. Неочищенный сульфид (274 мг, 0,642 ммоль, 1 экв.) преобразовывали в сульфон, который очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с последующей лиофилизацией с получением очищенного продукта (167 мг, 57%) в виде вязкого бледно-желтого масла. LCMS: масса/заряд 459,13 (M + H), 457,17 (M – H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS, 300 МГц): δ 4,57 (m, 2H), 4,43 (септ., J = 6,9 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,30 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,46-1,24 (m, 10H).

Соединение 124: метил-10-(2-хлор-6-(изопропилсульфинил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)деcanoат



Сульфид из стадии 3 (30 мг, 0,07 ммоль) растворяли в водном метаноле и к указанному добавляли оксон (22 мг, 0,14 ммоль). Указанное перемешивали в течение 12 ч., и концентрировали с удалением метанола, и затем разделяли в DCM и воде. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем соединение очищали посредством HPLC с обращенной фазой [RP-HPLC] в воде и ацетонитриле [0–100%] с получением 16 мг (52%) в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 443,31 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,76 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,26 (t, J=7,8 МГц, 2 H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 3H), 1,36 (d, J = 7,2 МГц, 6H), 1,28 (m, 12 H).

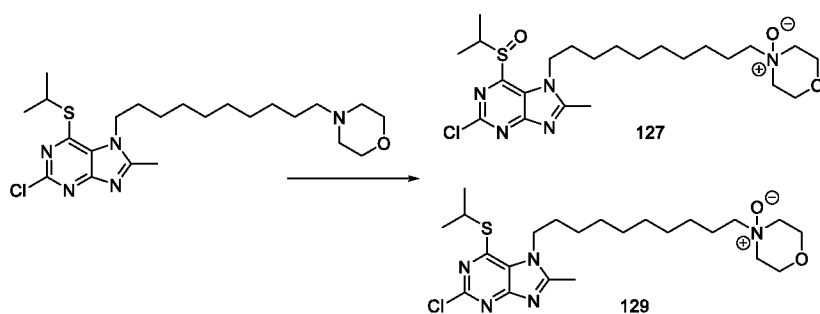
Соединение 126: метил-16-(2,6-дициано-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеcanoат



К раствору производного дихлора (150 мг, 0,32 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли цианид тетра-*n*-бутиламмония (129 мг, 0,48 ммоль) и DABCO (54 мг, 0,48 ммоль). Темно-коричневую реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в делительную воронку, содержащую этилацетат и воду. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой и пропускали через ватный тампон с удалением нерастворимых веществ. Прозрачный коричневый органический слой выпаривали *in vacuo* с получением темно-коричневого твердого вещества, которое обрабатывали с помощью ацетонитрила/метанола. При отстаивании нерастворимое твердое вещество осаждалось. Смесь центрифугировали и твердое вещество отделяли от надосадочной жидкости. Растворитель выпаривали *in vacuo* и осадок дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением требуемого продукта (6 мг) в виде коричневого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 453,32 (M + H), 451,05 (M - H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS, 300 МГц): δ 4,29 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 22H).

Соединение 127: 4-(10-(2-хлор-6-(изопропилсульфинил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)децил)морфолин-4-оксид

Соединение 129: 4-(10-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7H-пурин-7-ил)децил)морфолин-4-оксид

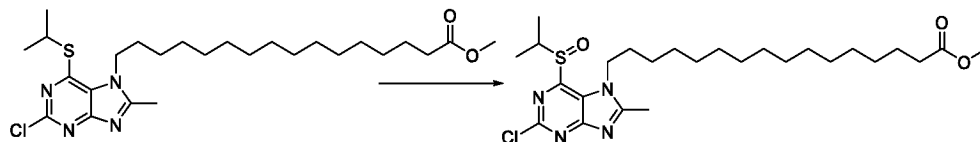


Сульфид (50 мг, 0,107 ммоль) растворяли в метаноле. Добавляли оксон и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали с удалением метанола и затем разделяли в DCM и воде. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сульфоксид и сульфид разделяли посредством RP/HPLC с использованием 0,02 М ацетата аммония и ацетонитрила. Затем каждое соединение обессоливали путем пропускания через C18 в простой воде и ацетонитриле.

Соединение 127: 10 мг (10%); LCMS: масса/заряд 500,28 (M+H).

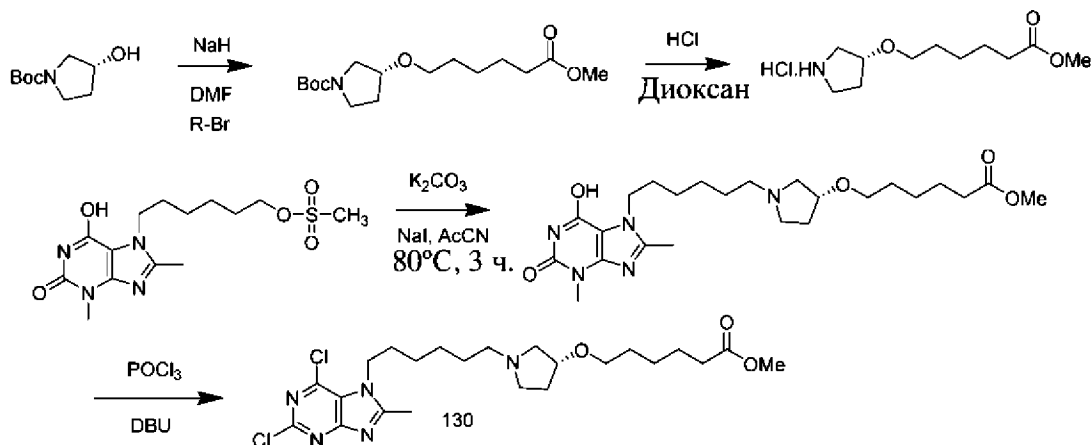
Соединение 129: 2 мг (3%); LCMS: масса/заряд 484,33 (M+H) ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,40 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,06 (d, $J=11,1$ МГц, 2H), 2,58 (m, 5H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2 H), 1,47, (d, $J=6,6$ МГц 6H), 1,31 (m, 12 H).

Соединение 128: метил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфинил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



Сульфид (50 мг, 0,098 ммоль) растворяли в водном метаноле и к указанному добавляли оксон (30 мг, 0,196 ммоль). Указанное перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с удалением метанола и затем разделяли в DCM и воде. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем соединение очищали посредством RP/HPLC в воде и ацетонитриле с получением 16 мг (31%) в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 527,31 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,76 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,30 (t, $J=7,8$ МГц, 2 H), 1,77, (m, 1H), 1,61 (m, 3H), 1,34 (d, $J = 7,2$ МГц, 6H), 1,24 (m, 24 H).

Соединение 130: метил-(R)-6-((1-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексил)пирролидин-3-ил)окси)гексааноат



Стадия 1. Раствор (R)-(-)-N-Вос-3-пирролидинола (1,0 г, 5,34 ммоль) в DMF (5,0 мл) по каплям добавляли к суспензии NaH (320 мг, 8,0 ммоль, 60% вес/вес дисперсия в минеральном масле) в DMF (10,0 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли сложный метиловый эфир 6-бром-гексановой кислоты (1,67 г, 8,0 ммоль) в DMF (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между DCM (50,0 мл) и водой (50,0 мл). Слой в DCM собирали, водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM (25,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–50% этилацетата в гексане. Очищенные фракции выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния с получением 190 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 316,5 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,98 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,4 (m, 6H), 2,31 (t, J = 7,5, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (m, 2H).

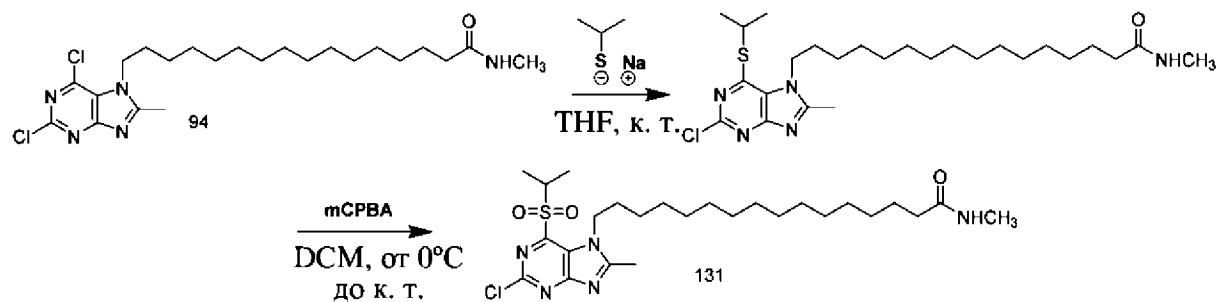
Стадия 2. К реакционной смеси, содержащей трет-бутил-(R)-3-((6-метокси-6-оксогексил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (190 мг, 0,602 ммоль), добавляли раствор HCl в диоксане (1,0 мл, 4,0 M). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления, и повторно растворяли в диоксане (50,0 мкл), и осаждали путем добавления диэтилового эфира (5,0 мл). Продукт собирали путем центрифугирования и высушивали в условиях высокого вакуума с получением 130 мг продукта в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 216,21 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,15 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,4 (m, 6H), 2,31 (t, J = 7,5, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,35 (m, 2H).

Стадия 3. К смеси гидрохлорида метил-(R)-6-(пирролидин-3-илокси)гексаноата (120 мг, 0,476 ммоль), K₂CO₃ (131 мг, 0,952 ммоль) и NaI (35 мг, 0,238 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) добавляли 6-(6-гидрокси-3,8-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексилметансульфонат в виде твердого вещества (170 мг, 0,476 ммоль) Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15,0 мл) и концентрировали в условиях пониженного давления. Осадок растворяли в DCM (25,0 мл) и промывали водой (20,0 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combiflash с применением 1% Et₃N в DCM с получением 150 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 478,36 (M+H)⁺ 476,14 (M-

H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,21 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,35 (m, 2H) 2,88 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,48 (m, 2H) 2,46 (s, 3H), 2,3 (t, *J* = 7,5, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,38 (m, 6H).

Стадия 4. Следовали процедуре с использованием POCl₃, описанной в способе 2b. Неочищенный продукт очищали посредством градиентной колоночной хроматографии с обращенной фазой с использованием C₁₈ с применением растворителя А: вода и растворителя В: ацетонитрил, очищенные фракции собирали и лиофилизировали с получением 15 мг очищенного продукта 130. LCMS: масса/заряд 500,34 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,36 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,37 (m, 2H) 3,2 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,31 (t, *J* = 7,5, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,6 (m, 6H), 1,39 (m, 6H).

Соединение 131: 16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)-N-метилгексадеканамид

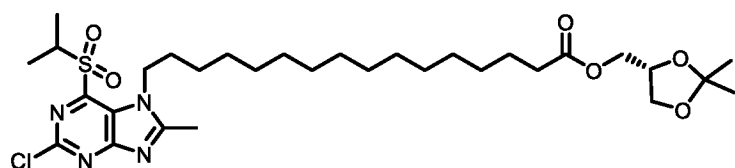


Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта за две стадии.

Стадия 1. Неочищенный продукт растворяли в DCM (50 мл), пропускали кремнийдиоксидную пробку, растворители выпаривали в условиях пониженного давления с получением 40 мг сульфида.

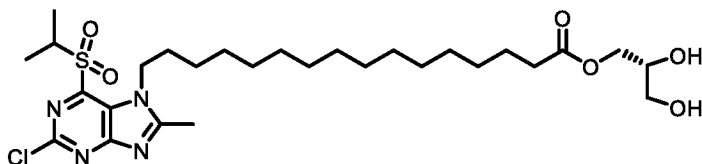
Стадия 2. Неочищенный продукт очищали посредством градиентной колоночной хроматографии с обращенной фазой с использованием C₁₈ с применением воды и ацетонитрила с получением 15 мг продукта. LCMS: масса/заряд 542,43 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,4 (bs, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 2,8 (d, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,15 (t, *J* = 7,5, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 2,24 (m, 24H).

Соединение 132: (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



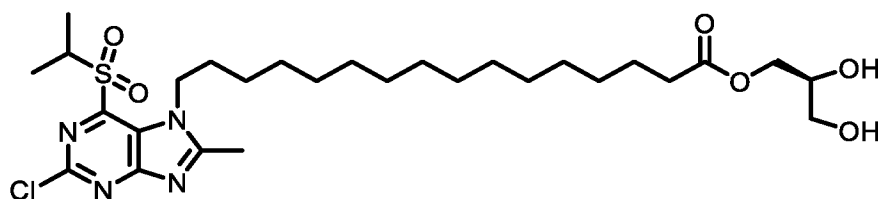
Применяли способ 4 с соответствующим ROH, с помощью чего получали как **132**, так и **133**, которые разделяли посредством колоночной хроматографии с использованием c18 с применением 0–100% смеси ACN-вода с получением продуктов. Соединение 132; LCMS: масса/заряд 643,3 (M+H).

Соединение 133: (R)-2,3-дигидроксипропил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



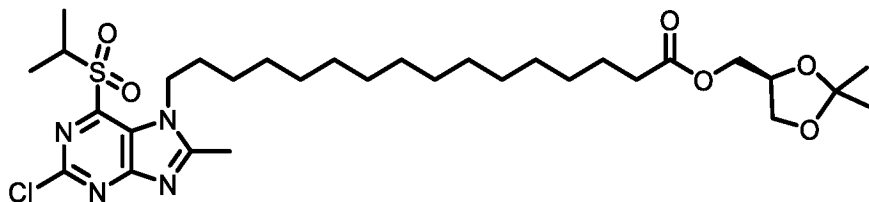
Соединение 133; LCMS: масса/заряд 603,3 (M+H).

Соединение 134: (S)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 4 с соответствующим ROH, с помощью чего получали как **134**, так и **135**, которые разделяли посредством колоночной хроматографии с использованием c18 с применением 0–100% смеси ACN-вода с получением продуктов. Соединение 134; LCMS: масса/заряд 643,3 (M+H).

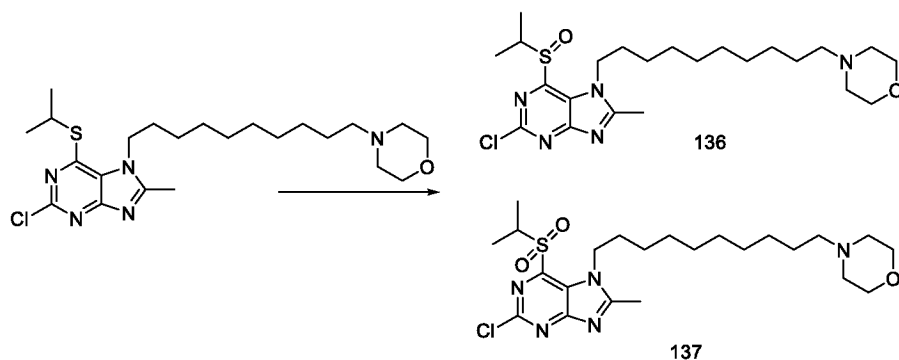
Соединение 135: (S)-2,3-дигидроксипропил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



LCMS: масса/заряд 603,3 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4,57 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,35 (dd, $J = 7,2$ Гц, $7,5$ Гц, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,52 (d, $J = 6,9$ Гц), 1,41- 1,25 (широкий m, 22H).

Соединение 136: 4-(10-(2-хлор-6-(изопропилсульфинил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)децил)морфолин

Соединение 137: 4-(10-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)децил)морфолин

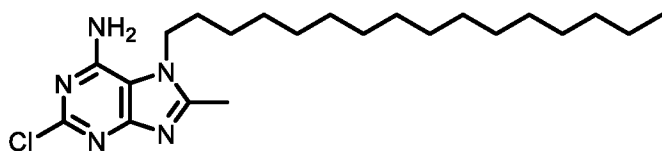


Сульфид (50 мг, 0,107 ммоль) растворяли в этилацетате и охлаждали на ледяной бане. К данному раствору добавляли 0,2 мл 4 М HCl в диоксане. Твердое вещество непосредственно начинало осаждаться, и смесь перемешивали на льду в течение 30 минут, затем обеспечивали нагревание до температуры окружающей среды в течение 12 ч. Этилацетат декантировали и твердое вещество промывали с помощью дополнительного количества этилацетата с удалением любого оставшегося свободного основания и затем высушивали под вакуумом. Затем соль поглощали (31 мг, 0,062 ммоль) и растворяли в метаноле. Добавляли оксон и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с удалением метанола и затем разделяли в DCM и воде. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество подвергали RP/HPLC с использованием 0,02 М ацетата аммония и ацетонитрила в качестве растворителя и фракции выделяли. Затем после выпаривания каждое соединение обессоливали путем пропускания через C18 в простой воде и ацетонитриле.

Соединение 136: 5 мг (10%); LCMS: масса/заряд 484,21 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,76 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (t, J=7,5 МГц, 2 H), 1,77, (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,34 (d, J = 7,2 МГц, 6H), 1,26 (m, 14 H).

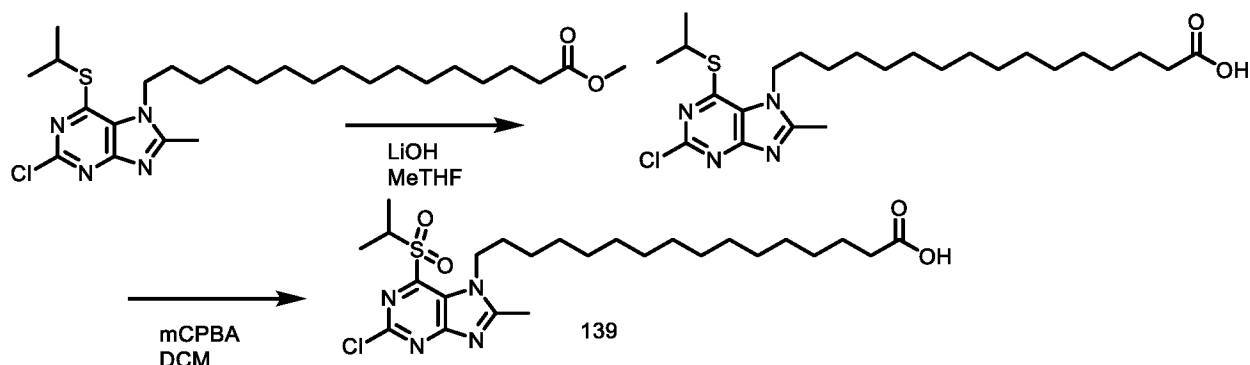
Соединение 137: 1,5 мг (3%); LCMS: масса/заряд 500,34 (M+H).

Соединение 138. 2-Хлор-7-гексадецил-8-метил-7Н-пурин-6-амин



Соединение ди-Cl (50 мг) растворяли в этаноле. К данному раствор добавляли NH₃ в EtOH (10 экв.). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с удалением этанола. Полутвердое вещество поглощали в гексане и промывали несколько раз в гексане, и фильтровали с получением продукта 138. LCMS: масса/заряд 408,3 (M+H);

Соединение 139. 16-(2-Хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадекановая кислота



Стадия 1. К раствору аналога сульфида (500 мг) в метил-ТНФ (2 мл) добавляли LiOH (3 экв.) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т. После охлаждения добавляли 1 н. HCl (1 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл). После высушивания, с помощью выпаривания органического слоя получали желтоватое твердое вещество, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. LCMS: масса/заряд 497,3 (M+H).

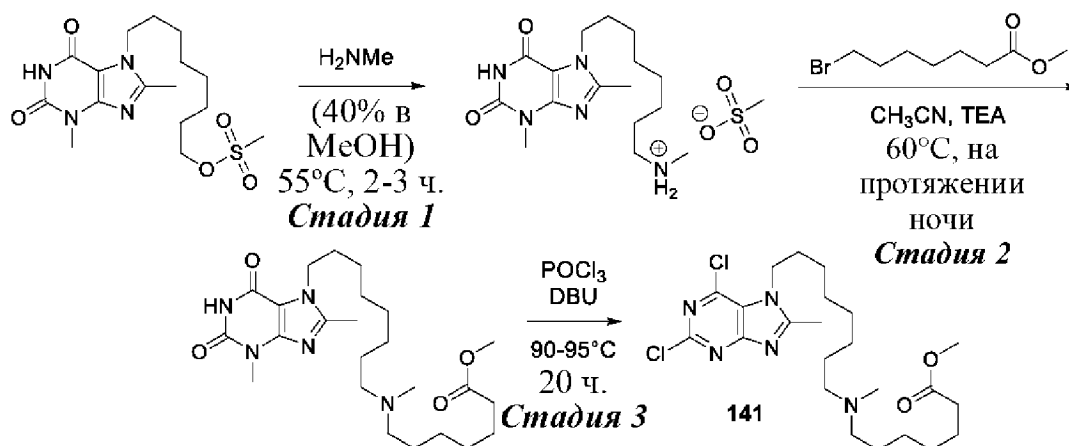
Стадия 2. Применяли способ 3 для окисления вышеуказанного сульфида с применением mCPBA с получением продукта 139. LCMS: масса/заряд 529,3 (M+H).

Соединение 140: 2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7-(15-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пентадецил)-7H-пурин



Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта за две стадии. Органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 30 мг неочищенного продукта. LCMS: масса/заряд 567,39 (M+H)⁺.

Соединение 141: метил-7-((8-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)октил)(метил)амино)гептаноат



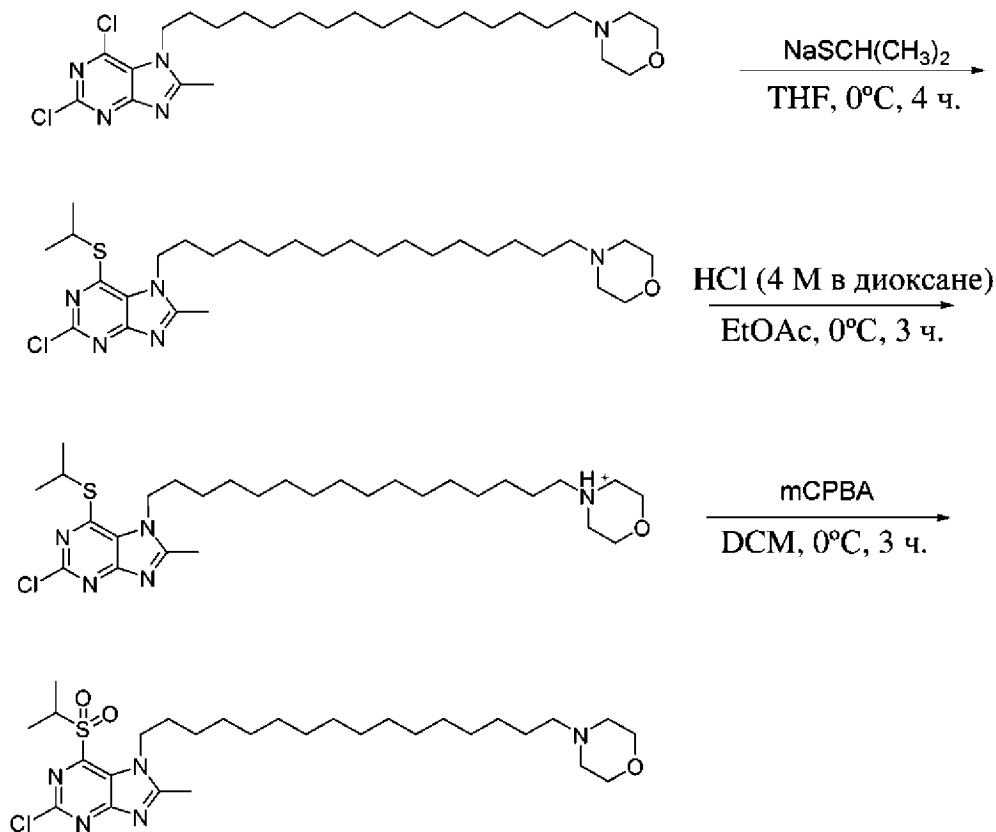
Стадия 1. Мезилат (0,450 г, 1,164 ммоль) отвешивали в стеклянный флакон объемом 40 мл, в который загружали якорь магнитной мешалки. Добавляли метиламин (40% в метаноле, 12 мл) и прозрачный бесцветный раствор нагревали при 40–45°C в масляной бане. Метанол выпаривали *in vacuo* и осадок поглощали в DCM (20 мл). Органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель, представляющий собой DCM, выпаривали *in vacuo* с получением мезилатной соли амина в виде пенистого твердого вещества (485 мг, количественный), который переносили на следующую стадию. LCMS: масса/заряд 322,30 (M + H), 320,09 (M - H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с/0,03% объем/объем TMS, 300 МГц): δ 4,21 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,42-1,24 (m, 8H).

Стадия 2. Мезилатную соль амина (472 мг, 1,13 ммоль) растворяли в CH₃CN (10 мл) в стеклянном флаконе объемом 40 мл. Добавляли TEA (0,29 г, 2,83 ммоль, 0,4 мл) и раствор перемешивали. Добавляли метил-7-бромгептаноат (379 мг, 1,7 ммоль) и смесь нагревали в течение 20 ч. при 60°C в термостате. Через 20 ч. с помощью LCMS и TLC (DCM/MeOH, 9:1) наблюдали массу требуемого продукта. Ацетонитрил выпаривали *in vacuo*, и неочищенный материал растворяли в DCM (30 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и неочищенное вещество очищали посредством автоматизированной колоночной хроматографии с применением смеси DCM/метанол в качестве системы элюентов с получением очищенного продукта (330 мг, 63%) в виде белого пенистого твердого вещества. Чистота в соответствии с HPLC 95%. LCMS: масса/заряд 464,04 (M + H), 462,09 (M - H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с/0,03% объем/объем TMS, 300 МГц): δ 8,49 (bs, 1H), 4,21 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,99 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 1,98-1,72 (m, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,42-1,24 (m, 12H).

Стадия 3. Следовали процедуре с использованием POCl₃, описанной в способе 2b. С помощью очистки неочищенного вещества посредством HPLC с обращенной фазой получали требуемый продукт (10 мг) в виде коричневого масла. LCMS: масса/заряд 486,35

(M + H), 484,27 (M - H); чистота в соответствии с HPLC 99,5%; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 с 0,03% объем/объем TMS) 4,36 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,52-1,2 (m, 18H).

Соединение 142:

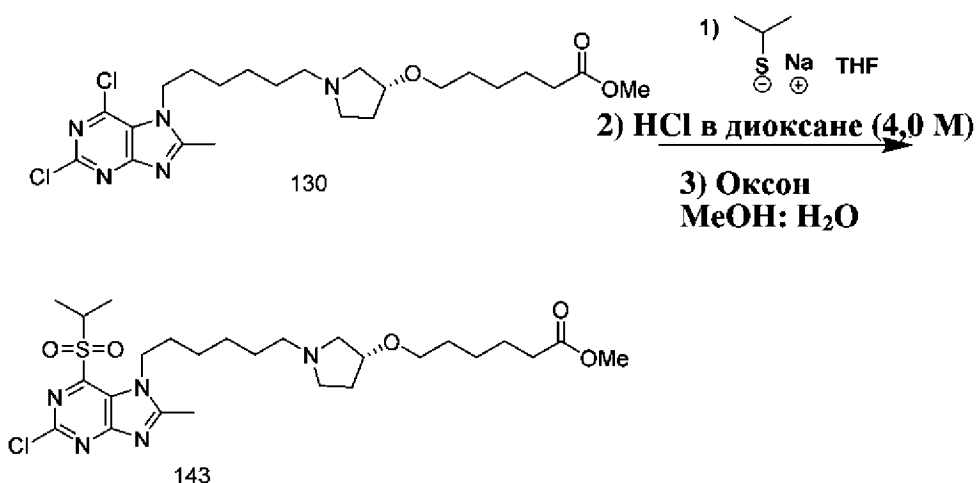


Стадия 1. Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта. Неочищенное вещество очищали посредством колонки C18 с обращенной фазой, осуществляя элюирование с помощью $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0–100%). Фракции собирали, восстанавливали, замораживали и лиофилизировали с получением 40 мг 4-(16-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадецил)морфолина. (67%). LCMS: масса/заряд 552,51 (M+H).

Стадия 2. 4-(16-(2-Хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадецил)морфолин растворяли в EtOAc и помещали на ледяную баню ($0-5^\circ\text{C}$). К указанному добавляли 0,1 мл 4 M HCl в диоксане. Непосредственно появлялось белое твердое вещество. Поддерживали перемешивание реакционной смеси при ($0-5^\circ\text{C}$) в течение 3 часов. В этот момент реакционную смесь центрифугировали при 2500 об./мин. в течение 3 минут. Исходный раствор декантировали и сохраняли. Влажные твердые вещества высушивали в условиях высокого вакуума. Применяли без дополнительной очистки или выяснения структуры.

Стадия 3. Продукт из стадии 2 растворяли в DCM и помещали на ледяную баню (0–5°C). К указанному добавляли mCPBA (32 мг, 0,19 ммоль) и растворяли в дополнительном количестве холодного DCM. Реакцию поддерживали в течение 3 часов и гасили с помощью 200 мкл 10% Na₂SO₃(водн.). Затем реакционную смесь единожды промывали с помощью 2,0 мл насыщенного NaHCO₃(водн.). DCM удаляли *in vacuo*. Неочищенный осадок повторно растворяли в DMSO и пропускали через колонку C18 с обращенной фазой, осуществляя элюирование с помощью CH₃CN: H₂O (0–100%). Фракции собирали, замораживали и лиофилизировали с получением 1,9 мг 142 в виде прозрачных кристаллов (7%). LCMS: масса/заряд 584,40 (M+H); масса/заряд 582,00 (M-H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,57 (t, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,29 (t, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,53 (d, 6H), 1,26 (m, 26H).

143: хлорид (3R)-1-(6-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексил)-3-((6-метокси-6-оксогексил)окси)пирролидин-1-ия

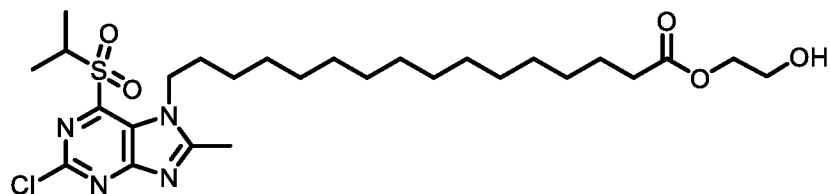


Стадия 1. Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением продукта. Метил LCMS: масса/заряд 540,17 (M+H)⁺.

Стадия 2. К реакционной смеси, содержащей метил-(R)-6-((1-(6-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексил)пирролидин-3-ил)окси)гексаноат (10 мг, 0,02 ммоль), добавляли раствор HCl в диоксане (1,0 мл, 4,0 М) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления и высушивали под вакуумом с получением продукта. Продукт (соль) повторно растворяли в MeOH (500 мкл) и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор KHSO₅ (30 мг, 0,1 ммоль) в воде (500 мл) и полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Метанол выпаривали и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 5 мл), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта.

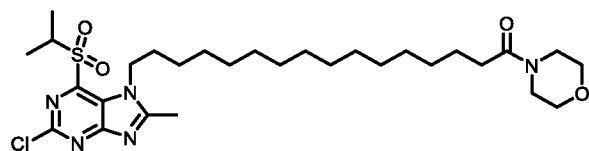
Неочищенный продукт очищали посредством градиентной хроматографии с обращенной фазой с использованием С18 с применением 0,02 М ацетата аммония в качестве забуференного растворителя А и ацетонитрила в качестве растворителя В. Чистую фракцию объединяли, обессоливали и лиофилизировали с получением 0,6 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 572,3 (M+H)⁺.

Соединение 144. 2-Гидроксиэтил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 4 с соответствующим ROH, с помощью чего получали неочищенное вещество, которое очищали посредством колоночной хроматографии с использованием с18 с применением 0–100% смеси АСN-вода с получением продукта 144. LCMS: масса/заряд 573,3 (M+H).

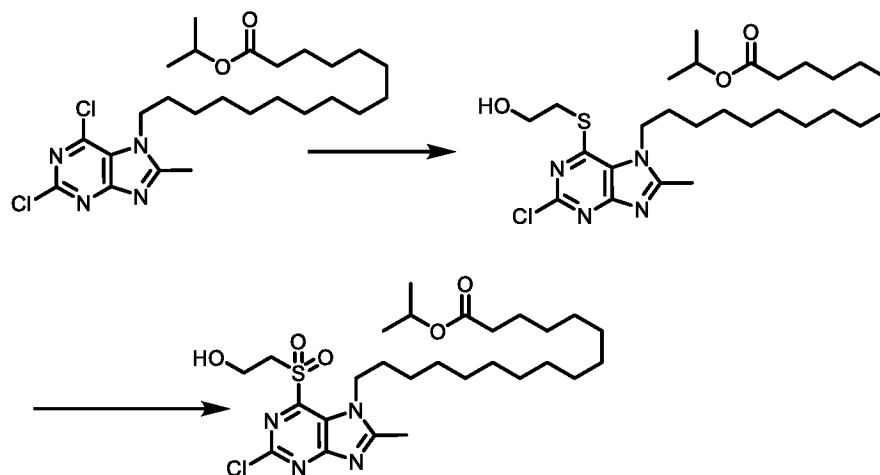
Соединение 145. 16-(2-Хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)-1-морфолиногексадекан-1-он



К раствору кислоты (100 мг) в DMF (1 мл) добавляли EDC (1,5 экв.) и HOBT (1,5 экв.), затем DIEA (1,5 экв.). Позже добавляли морфолин (1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. при к. т. После охлаждения добавляли насыщ. NaHCO₃ (1 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл). После высушивания, с помощью выпаривания органического слоя получали неочищенное вещество, которое очищали посредством колоночной хроматографии с использованием с18 с применением 0–100% смеси АСN-вода с получением продукта 145.

LCMS: масса/заряд 598,3 (M+H).

Соединение 146: изопропил-16-(2-хлор-6-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат

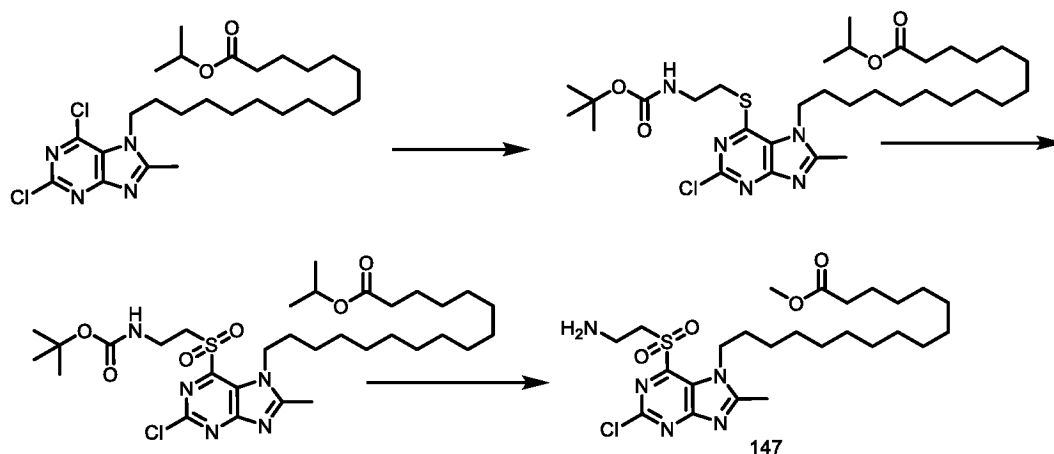


146

Стадия 1. Изопропил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат (50 мг, 0,100 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (1,5 мл) и к указанному добавляли 2-меркаптоэтанол (16 мг, 0,200 ммоль) и триэтиламин (0,034 мл, 0,240 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и наблюдали с помощью LCMS. Через 6 часов реакцию завершали и концентрировали с удалением ацетонитрила. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии в дихлорметане и метаноле. Извлекали приблизительно 45 мг (выход 83%) в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 541,17 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5,00 (m, 1H), 4,29 (t, J=7,5 МГц, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,58 (t, J=5,4 МГц, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,25 (t, J=6,9 МГц, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,24 (m, 28H).

Стадия 2. Продукт стадии 1 (23 мг, 0,042 ммоль) растворяли в 1 мл безводного DCM и охлаждали на ледяной бане. К данному раствору добавляли 70% mCPBA (21 мг, 0,085 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды. Добавляли дополнительные 8 мг mCPBA и реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов. По завершении реакционную смесь гасили с помощью 5% бикарбоната натрия и энергично встряхивали. Водный слой несколько раз экстрагировали с помощью DCM с экстракцией всего продукта. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, и очищали посредством RP/HPLC в воде и ацетонитриле с получением приблизительно 12 мг (выход 50%) требуемого соединения 146 в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 573,12 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5,02 (m, 1H), 4,55 (t, J=8,1 МГц, 2H), 4,29 (t, J=5,1 МГц, 2H), 4,03 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (t, J=6,9 МГц, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,24 (m, 28H).

Соединение 147: метил-16-(6-((2-аминоэтил)сульфонил)-2-хлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



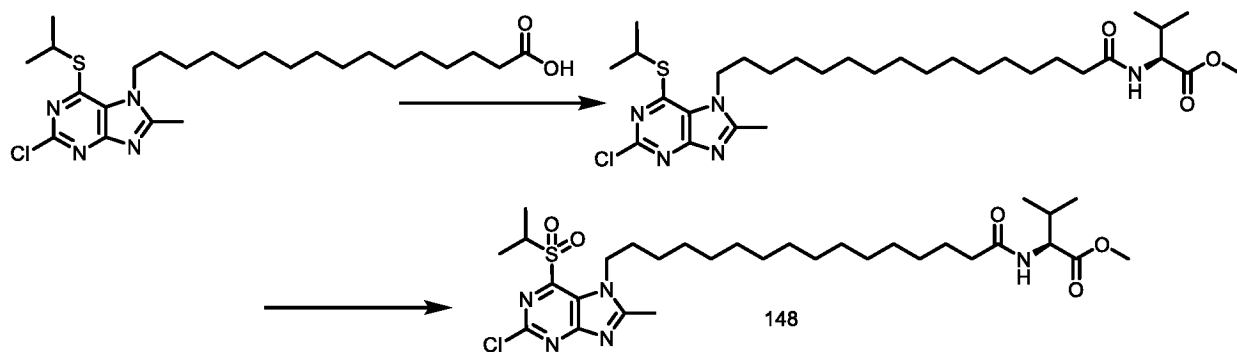
Стадия 1. Изопропил-16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат (50 мг, 0,100 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (1,5 мл) и к указанному добавляли 2-(Вос-амино)этантиол (36 мг, 0,200 ммоль) и 60% гидрид натрия (10 мг, 0,240 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и наблюдали с помощью LCMS. Через 6 часов реакцию завершали и концентрировали с удалением ацетонитрила. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии в дихлорметане и метаноле. Извлекали приблизительно 45 мг (выход 70%) в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 640,48 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5,20 (bs, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,27 (t, J=7,8 МГц, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,25 (t, J=6,9 МГц, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,35 (m, 37H)

Стадия 2. Продукт стадии 1 (25 мг, 0,039 ммоль) растворяли в 1 мл безводного DCM и охлаждали на ледяной бане. К данному раствору добавляли 70% mCPBA (19 мг, 0,078 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды. Добавляли дополнительные 8 мг mCPBA и реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов. По завершении реакционную смесь гасили с помощью 5% бикарбоната натрия и энергично встряхивали. Водный слой несколько раз экстрагировали с помощью DCM с экстракцией всего продукта. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением приблизительно 23 мг (выход 88%) неочищенного вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки. LCMS: масса/заряд 672,17 (M+H).

Стадия 3. Неочищенный продукт стадии 2 (23 мг, 0,034 ммоль) растворяли в 2 мл метанола. К данному раствору добавляли приблизительно 0,1 мл 4 М HCl в диоксане и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Смесь концентрировали с удалением метанола и очищали посредством RP-HPLC в 0,02 М ацетате аммония и ацетонитриле. Затем требуемое соединение обессоливали путем еще

одного пропускания через C18 в воде и ацетонитриле. Извлекали 3 мг (выход 17%) соединения 147 в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 542,05 (M-H), 544,39 (M+H); ^1H -ЯМР (DMSO) δ 4,15 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (t, J=7,5 МГц, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,14 (m, 24 H).

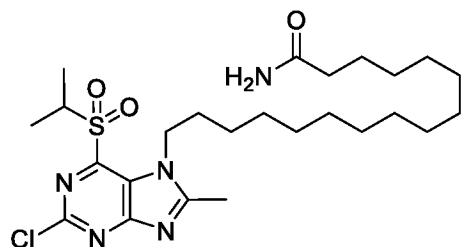
Соединение 148: метил-(16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеcanoил)-L-валинат



Стадия 1. Кислоту соединения (30 мг, 0,061 ммоль), EDC (26 мг, 0,134 ммоль) и НОВТ (18 мг, 0,134 ммоль) объединяли и перемешивали в 2 мл безводного DMF. К данной смеси добавляли сложный метиловый эфир валина (11 мг, 0,067 ммоль) и триэтиламин (0,01 мл, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Реакционную смесь гасили с помощью воды и продукт экстрагировали в этилацетате. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 60 мг неочищенного вещества. С помощью очистки посредством RPНPLC в воде и ацетонитриле получали 32 мг (выход 86%) продукта в виде масла. LCMS: масса/заряд 608,23 (M-H), 610,21 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,90 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (t, J=8,4, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,23 (t, J=6,9 МГц, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,49 (d, J=7,2 МГц, 6H), 1,29 (m, 22H), 0,93 (m, 6H).

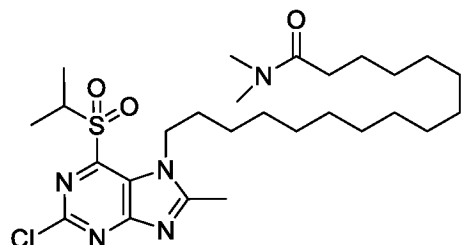
Стадия 3. Продукт стадии 2 (31 мг, 0,051 ммоль) растворяли в сухом DCM и охлаждали на ледяной бане. К данной смеси добавляли 70% mCPBA (25 мг, 0,102 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 5% бикарбоната натрия и несколько раз экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством RPНPLC в воде и ацетонитриле с получением 20 мг соединения 148 в виде масла. LCMS: масса/заряд 640,17 (M-H), 642,08 (M+H); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,89 (m, 1H), 4,56 (m, 3H), 4,43 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,78 s, 3H), 2,24 (t, J=6,9 МГц, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,52 (d, J=6,9 МГц, 6H), 1,25 (m, 22 H), 0,93 (m, 6H).

Соединение 149: 16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканамид



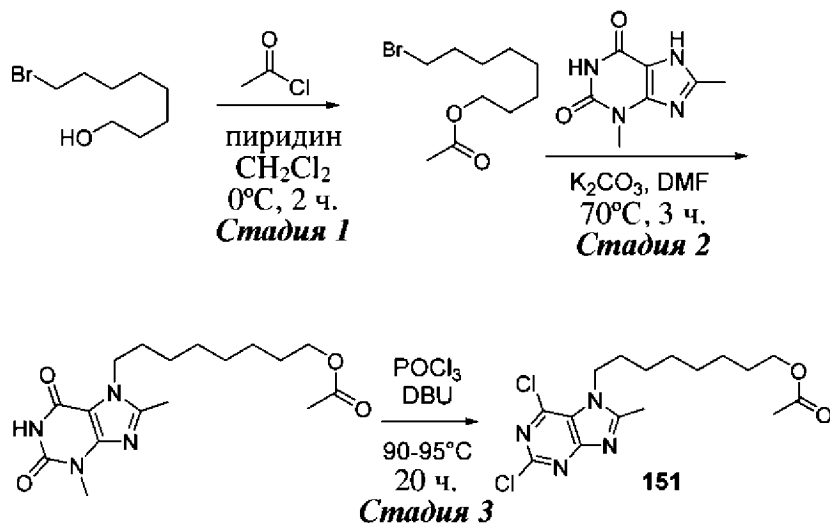
Использовали процедуру, подобную применяемой для синтеза соединения 145. LCMS: масса/заряд 528,5 (M+H);

Соединение 150. 16-(2-Хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)-N,N-диметилгексадеканамид



Использовали процедуру, подобную применяемой для синтеза соединения 145. LCMS: масса/заряд 556,3 (M+H);

Соединение 151: 8-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)октилацетат



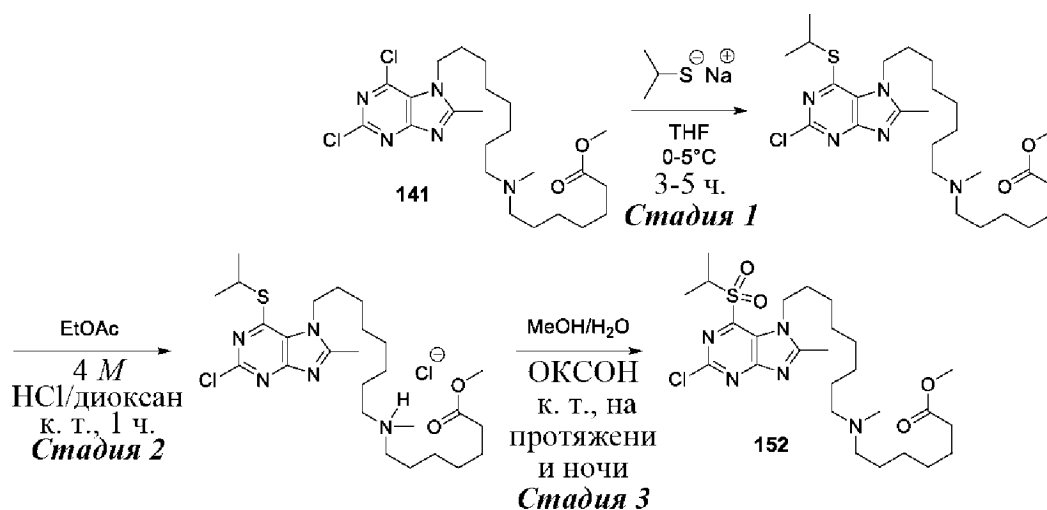
Стадия 1. 8-Бром-1-октанол (3,0 г, 14,35 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (40 мл) и раствор охлаждали до 0–5°C на ледяной водной бане. Добавляли пиридин (2,9 мл, 35,86 ммоль) и после перемешивания в течение 2–3 мин. по каплям добавляли ацетилхлорид (1,3 мл, 18,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0–5°C в

течение 1,5 ч. и затем гасили с помощью воды (30 мл). Добавляли дополнительное количество DCM (50 мл) и после экстракции органический слой отделяли и водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM (30 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (3,55 г, 98,6%) в виде бледно-желтой жидкости, который высушивали в условиях высокого вакуума и переносили на следующую стадию. ^1H -ЯМР (CDCl_3 с 0,03% объем/объем TMS) δ 4,05 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,41 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,50-1,26 (m, 8H).

Стадия 2. 8-Метилксантин (0,72 г, 3,98 ммоль) отвешивали в одnogорлую RB-колбу объемом 100 мл и добавляли безводный DMF (20 мл). Неоднородную смесь перемешивали и нагревали в предварительно нагретой масляной бане при 70°C до растворения твердого вещества. Добавляли K_2CO_3 (0,825 г, 5,97 ммоль) с последующим добавлением производного брома (1,2 г, 4,78 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. С помощью LCMS наблюдали массу требуемого продукта. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли DCM (70 мл). Смесь экстрагировали водой (4–5x) и органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали посредством автоматизированной колоночной хроматографии с применением градиента этилацетат/DCM с получением очищенного продукта (1,2 г, 86%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 351,29 (M + H), 349,02 (M – H). ^1H -ЯМР (CDCl_3 с 0,03% объем/объем TMS) δ 8,60 (bs, 1H), 4,21 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 4,04 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,42-1,22 (m, 8H).

Стадия 3. Следовали процедуре с использованием POCl_3 , описанной в способе 2b. Неочищенное вещество очищали путем его пропускания через слой силикагеля с применением градиента гексаны/EtOAc (1:1, затем 2:1 и 3:1) с получением очищенного продукта (1,05 г, 83%) в виде золотисто-желтого масла. LCMS: 373,29 (M + H). ^1H -ЯМР (CDCl_3 с 0,03% объем/объем TMS) δ 4,37 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 8H).

Соединение 152: метил-7-((8-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)октил)(метил)-амино)гептаноат



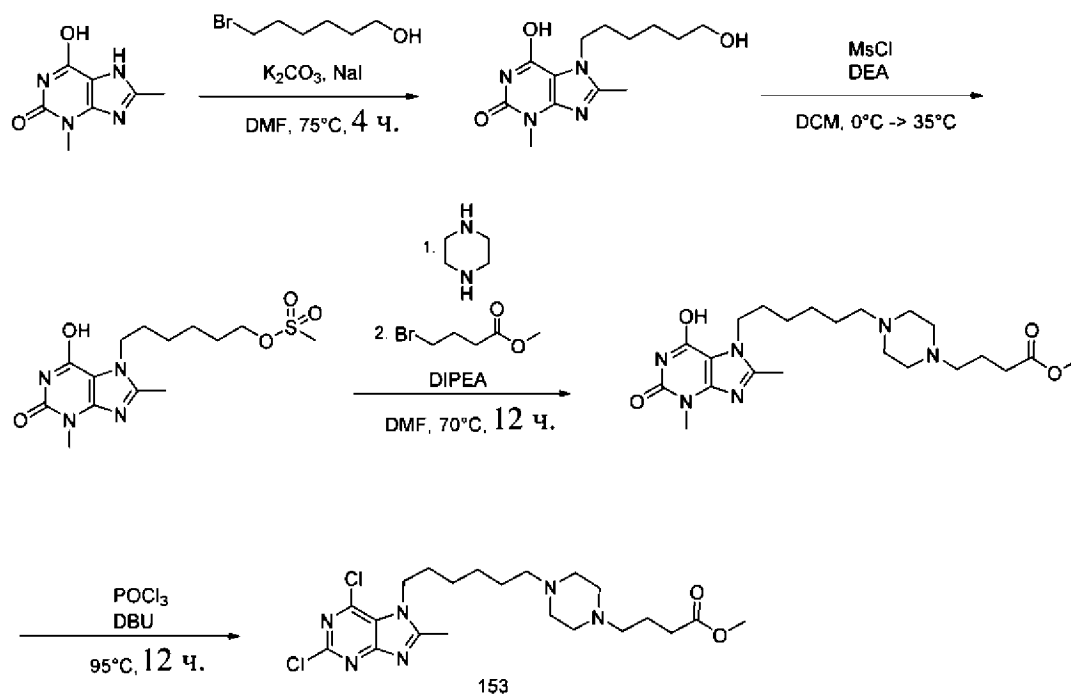
Стадия 1. Применяли способ 3 с соответствующим промежуточным соединением 2,6-диCl с получением неочищенного сульфида (230 мг, 63%) в виде красного масла, который переносили на следующую стадию. LCMS: масса/заряд 526,30 (M + H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS) δ 4,39 (септ., J = 6,9 Гц, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,30 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,42-1,20 (m, 16H).

Стадия 2. Неочищенный сульфид (215 г, 0,409 ммоль) растворяли в этилацетате (5 мл) с получением прозрачного оранжевого раствора. К перемешиваемому раствору при комнатной температуре добавляли по каплям 4 M HCl/диоксан (0,5 мл), и образовывался белый осадок. Смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Этилацетат осторожно удаляли пипеткой из белого твердого вещества. Твердое вещество снова центрифугировали с этилацетатом (20 мл) и надосадочную жидкость осторожно удаляли пипеткой. Белое твердое вещество (233 мг) высушивали в условиях высокого вакуума и переносили на следующую стадию.

Стадия 3. Хлористоводородную соль (150 мг, 0,267 ммоль) растворяли в смеси MeOH/вода (1:1, 16 мл). После перемешивания в течение 2 мин. добавляли оксон (164 мг, 0,534 ммоль) в виде твердого вещества и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. С помощью LCMS наблюдали, что весь исходный материал преобразовался в сульфон. Метанол выпаривали *in vacuo* и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 15 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного вещества в виде вязкого бесцветного масла (88 мг), которое очищали посредством препаративной HPLC с получением требуемого продукта (41 мг, 41%) в виде желтого масла. LCMS:

масса/заряд 558,31 (M + H), 556,23 (M – H); чистота в соответствии с HPLC 98,8%; ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS) δ 4,57 (m, 2H), 4,43 (септ., J = 6,3 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,31 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,50-1,2 (m, 16H).

Соединение 153: метил-4-(4-(6-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексил)пиперазин-1-ил)бутаноат



Стадия 1. Следовали опосредованной K₂CO₃ процедуре алкилирования, описанной в способе 1. Получали 3,0 г (96%) 6-гидрокси-7-(6-гидроксигексил)-3,8-диметил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она. LCMS: масса/заряд 281,20 (M+H) 279,19.

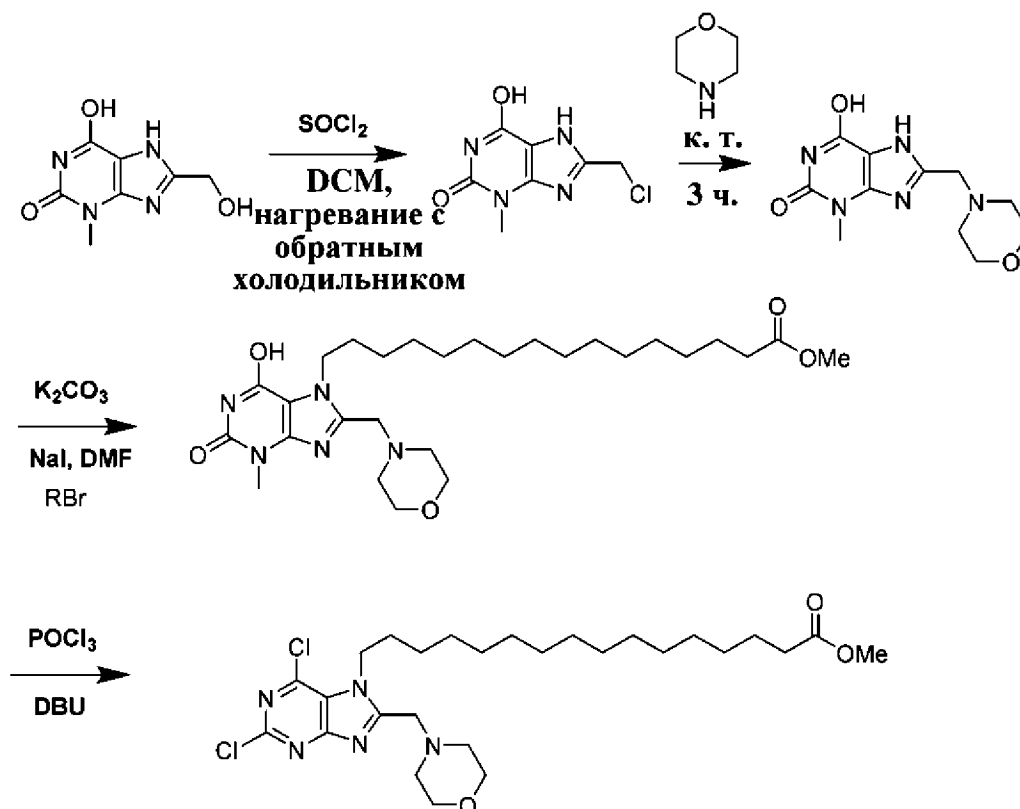
Стадия 2. 6-Гидрокси-7-(6-гидроксигексил)-3,8-диметил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-он (3,0 г, 10,7 ммоль) растворяли в DCM и охлаждали до 0°C на ледяной бане. К указанному добавляли 2,24 мл (1,63 г, 16,2 ммоль) триэтиламина, затем по каплям 1,53 г (13,4 ммоль) MsCl, растворенного в холодном DCM. Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение приблизительно 15 минут, затем снимали с ледяной бани и слегка нагревали до 35°C в течение приблизительно 3 часов. Добавляли 3,0 мл H₂O, затем DCM. После выпаривания органического слоя неочищенный материал повторно растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали с помощью 5% NaHCO₃(водн.) (1 x 25 мл), 1,0 M HCl(водн.) (1 x 25 мл) и солевого раствора (1 x 25 мл). Затем органические фазы удаляли в вакууме и получали 3,58 г желтоватого твердого вещества, 6-(6-гидрокси-3,8-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексилметансульфоната (94%). LCMS: масса/заряд 359,08 (M+H).

Стадия 3. 6-(6-Гидрокси-3,8-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексилметансульфонат (250 мг, 0,70 ммоль), пиперазин (67 мг, 0,78 ммоль) и 186 мг

(1,4 ммоль) DIPEA растворяли в DMF и помещали под 70°C. Затем к раствору добавляли 139 мг (0,77 ммоль, 1,1 экв.) метил-4-бромбутирата и обеспечивали осуществление реакции в растворе в течение 12 дополнительных часов. Когда реакция завершалась флакон охлаждали до комнатной температуры и затем растворители удаляли *in vacuo*. Затем неочищенную смесь растворяли в DMSO с обработкой ультразвуком и пропускали через колонку с обращенной фазой, осуществляя элюирование с помощью ACN:H₂O (0–100%). Получали 300 мг (96%) метил-4-(4-(6-(6-гидрокси-3,8-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексил)пиперазин-1-ил)бутаноата в виде темного вязкого масла. LCMS: масса/заряд 449,29 (M+H).

Стадия 4. Следовали процедуре с использованием POCl₃. Получали 32 мг метил-4-(4-(6-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексил)пиперазин-1-ил)бутаноата из колонки с обращенной фазой. LCMS: масса/заряд 471,23 (M+H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,38 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (m, 10H), 3,16 (m, 2H) 2,73 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,33 (m, 6H).

Соединение 154: метил-16-(2,6-дихлор-8-(морфолинометил)-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



Стадия 1. 6-Гидро-8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-он (500 мг, 2,52 ммоль) суспендировали в DCM (20 мл). К реакционной смеси, которую нагревали с обратным холодильником в течение 30 часов с помощью масляной бани, добавляли SOCl₂ (550 мкл). Растворители выпаривали в условиях пониженного давления и неочищенный

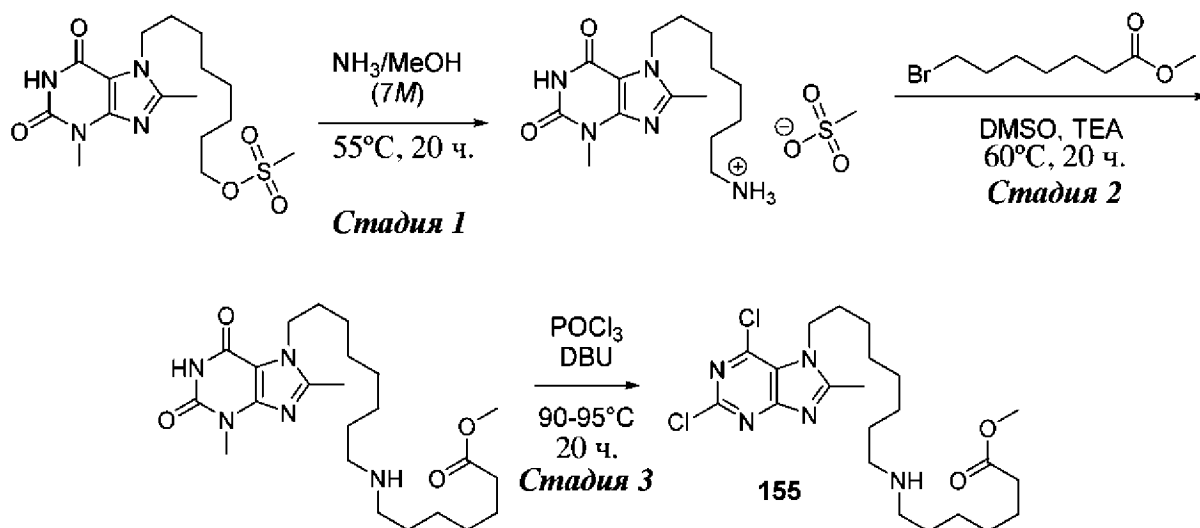
продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0–20% MeOH в DCM с получением 125 мг очищенного соединения. LCMS: масса/заряд 215,2 (M+H)⁺, 213,12 (M-H)⁺, 427,36 (2M-H)⁺.

Стадия 2. К 8-(хлорметил)-6-гидрокси-3-метил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-ону (250 мг, 1,16 ммоль) в стеклянном флаконе для сцинтилляционной обработки добавляли морфолин (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния и высушивали в условиях высокого вакуума с получением 200 мг продукта, который применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. LCMS: масса/заряд 266,33 (M+H)⁺.

Стадия 3. К раствору 6-гидрокси-3-метил-8-(морфолинометил)-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она (200 мг, 0,75 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли K₂CO₃ (208 мг, 1,5 ммоль), NaI (56 мг, 0,37 ммоль) и 16-бромметил-гексадеканат (290 мг, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 часов. DMF выпаривали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Реакционную смесь суспендировали в воде (25,0 мл) и продукт экстрагировали с помощью 20% IPA в DCM (2 X 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 400 мг неочищенного продукта. 200 мг неочищенного продукта очищали посредством градиентной колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–5% MeOH в DCM (1% Et₃N в DCM) с получением 150 мг очищенного продукта. LCMS: масса/заряд 534,37 (M+H)⁺, 532,42 (M-H)⁺.

Стадия 4. Следовали процедуре с использованием POCl₃, описанной в способе 2b. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с использованием combi-flash и C18 с применением воды в качестве растворителя А и ацетонитрила В. Очищенные фракции объединяли и лиофилизировали с получением 10 мг очищенного продукта в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 556,67 (M+H)⁺, 578,1 (M+Na)⁺.

Соединение 155: метил-7-((8-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)октил)амино)гептаноат



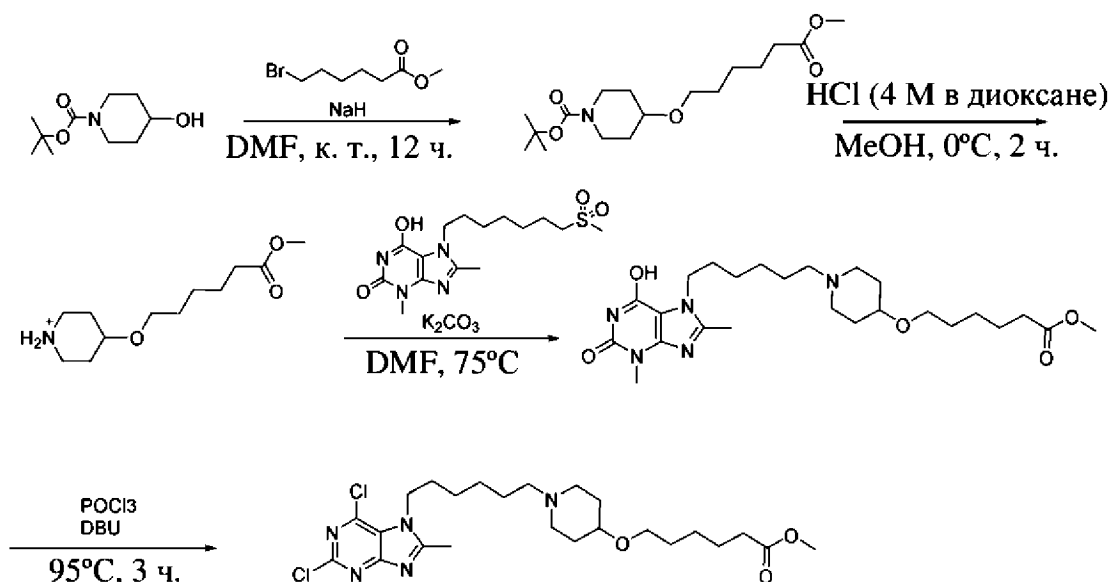
Стадия 1. Мезилат (1 г, 2,59 ммоль) отвешивали в толстостенный стеклянный сосуд для работы под давлением объемом 200 мл, в который загружали якорь магнитной мешалки. Добавляли аммиак (7,0 М раствор в метаноле) (40 мл) и сосуд накрепко герметично запечатывали. После перемешивания смеси в течение 2 мин. сосуд помещали в предварительно нагретую масляную баню и прозрачный бледно-желтый раствор нагревали в течение 20 ч. при 55°C. Через 20 ч. сосуд удаляли с масляной бани и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. С помощью LCMS убеждались, что весь исходный материал был израсходован, и наблюдали массу требуемого продукта. Метанол выпаривали из смеси *in vacuo* с получением мезилатной соли амина (1,06 г, количественный) в виде белого пенистого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 308,24 (M + H), 306,23 (M – H); ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆ c/0,03% объем/объем TMS, 300 МГц): δ 7,71 (bs, 3H), 4,16 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (d, J = 3,0 Гц, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,34-1,2 (m, 8H).

Стадия 2. Мезилатную соль амина (1 г, 2,48 ммоль) растворяли в DMSO (15 мл) в одnogорлой RB-колбе объемом 100 мл. Добавляли TEA (1 мл, 7,43 ммоль) и раствор перемешивали. Добавляли метил-7-бромгептаноат (608 мг, 2,73 ммоль) и смесь нагревали в масляной бане при 65°C в течение 20 ч. С помощью LCMS наблюдали массу требуемого продукта. Смесь выливали в ледяную воду и перемешивали. Добавляли 5% водный NaHCO₃ (5 мл) и DCM (20 мл). После перемешивания в течение 10–15 мин. смесь выливали в делительную воронку и органический слой отделяли. Водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла, который очищали посредством автоматизированной колоночной хроматографии с применением DCM/метанол в качестве

системы элюентов с получением очищенного продукта (322 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 450,30 (M + H), 448,35 (M - H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ w/0,03% объем/объем TMS, 300 МГц): δ 4,20 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 6H), 1,4-1,2 (m, 12H).

Стадия 3. Следовали процедуре с использованием POCl₃, описанной в способе 2b. Неочищенный продукт, который очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением очищенного продукта (46,8 мг, 19%) в виде липкого желтого твердого вещества. Чистота в соответствии с HPLC 99,6%; LCMS: масса/заряд 472,23 (M + H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS) δ 9,50 (bs, 1H), 4,38 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,90 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,29 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,96-1,72 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,46-1,20 (m, 12H).

Соединение 156: метил-6-((1-(6-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексил)пиперидин-4-ил)окси)гексаноат



Стадия 1. 1,0 г (5,02 ммоль) трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата растворяли в DMF при 25°C. К указанному двумя частями добавляли 309 мг (12,9 ммоль) NaH. К данной мутной суспензии по каплям добавляли 1,30 г (6,22 ммоль) метил 6-бромгексаноата в течение периода, составлявшего пять минут. Реакционную смесь выдерживали в течение 12 часов при 25°C. Затем после этого содержание реакционной смеси выливали на лед. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). После высушивания органический слой выпаривали с получением ~3 г неочищенного масла. Неочищенное вещество очищали посредством колонки с обращенной фазой, осуществляя элюирование с помощью ACN:H₂O (0–100%). Фракции собирали, замораживали и лиофилизировали с получением 171 мг (10%) трет-бутил-4-((6-метокси-6-оксогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS: масса/заряд 330,31 (M+H), 328,73 (M-

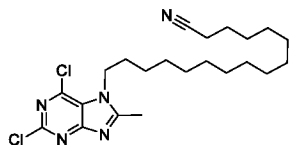
H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,73 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (m, 3H) 3,22 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,65 (m, 5H), 1,45 (m, 11H).

Стадия 2. 171 мг (0,52 ммоль) трет-бутил-4-((6-метокси-6-оксогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата растворяли в MeOH и помещали на ледяную баню. К указанному добавляли 0,3 мл (1,2 ммоль) 4 М раствора HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение приблизительно 2 часов и затем метанол удаляли *in vacuo* с получением 160 мг хлористоводородной соли метил-6-(пиперидин-4-илокси)гексаноата. LCMS: масса/заряд 230,27 (M+H).

Стадия 3. Соль HCl метил-6-(пиперидин-4-илокси)гексаноата и 116 мг (0,84 ммоль) K_2CO_3 растворяли в DMF. К данному раствору добавляли 275 мг (0,77 ммоль) 6-(6-гидрокси-3,8-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексилметансульфоната. Реакционную смесь перемешивали при 75°C. Когда исходный материал был израсходован, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли *in vacuo*. Неочищенное вещество растворяли в DMSO с обработкой ультразвуком и вносили в колонку с обращенной фазой, осуществляя элюирование с помощью ACN: H_2O (0–100%). Фракции собирали, замораживали и лиофилизировали с получением 90 мг метил-6-((1-(6-(6-гидрокси-3,8-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексил)пиперидин-4-ил)окси)гексаноата в виде желтовато-коричневого порошка (26%). LCMS: масса/заряд 492,27 (M+H).

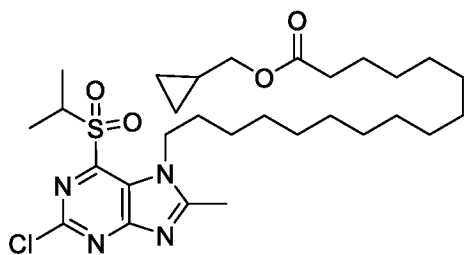
Стадия 4. Следовали процедуре с использованием POCl_3 . Получали 1,5 мг (1,6%) метил-6-((1-(6-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексил)пиперидин-4-ил)окси)гексаноата. LCMS: масса/заряд 514,27 (M+H).

Соединение 157: 16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканнитрил



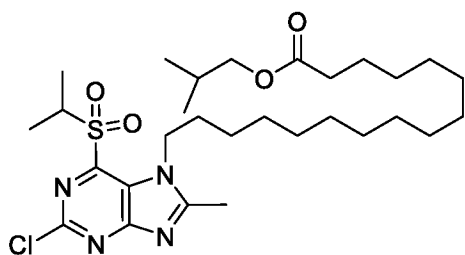
Следовали процедуре с использованием POCl_3 , описанной в способе 2А, с получением продукта, 16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканнитрила. LCMS: масса/заряд 438,13 (M+H) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,35 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,25 (m, 26H).

Соединение 158: циклопропилметил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканоат



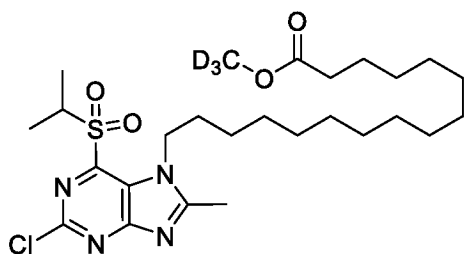
Применяли способ 4 с соответствующим ROH, с помощью чего получали неочищенное вещество, которое очищали посредством колоночной хроматографии с использованием с18 с применением 0–100% смеси ACN-вода с получением продукта 158. LCMS: масса/заряд 583,3 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4,57 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,31 (dd, $J = 7,5$ Гц, 7,8 Гц, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,38- 1,25 (широкий m, 22H). 0,57 (m, 2H),).26 (m, 2H).

Соединение 159: изобутил-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 4 с соответствующим ROH, с помощью чего получали неочищенное вещество, которое очищали посредством колоночной хроматографии с использованием с18 с применением 0–100% смеси ACN-вода с получением продукта 159. LCMS: масса/заряд 585,4 (M+H);

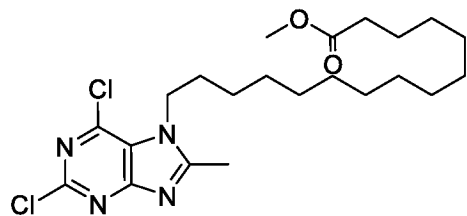
Соединение 160: метил-d3-16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканоат



Применяли способ 4 с соответствующим ROH, с помощью чего получали неочищенное вещество, которое очищали посредством колоночной хроматографии с использованием с18 с применением 0–100% смеси ACN-вода с получением продукта 160. LCMS: масса/заряд

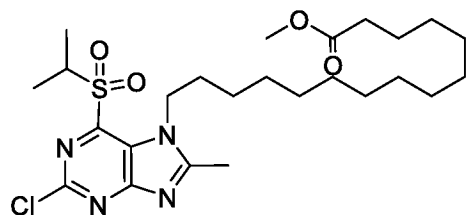
546,3 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4,57 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,30 (dd, $J = 7,5$ Гц, 7,8 Гц, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,38- 1,25 (широкий m, 22H).

Соединение 161: метил-15-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)пентадеканоат



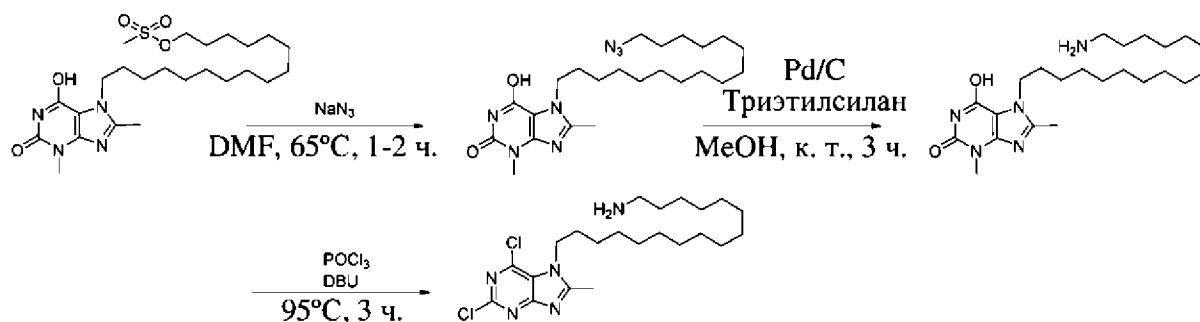
Применяли способ 2В с соответствующим RBr, с помощью чего получали неочищенное вещество, которое очищали посредством колоночной хроматографии с использованием с18 с применением 0–100% смеси АСN-вода с получением продукта 161. LCMS: масса/заряд 457,3 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4,37 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (dd, $J = 6,9$ Гц, 7,8 Гц, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38- 1,25 (широкий m, 20H).

Соединение 162: метил-15-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)пентадеканоат



Применяли способ 3 с использованием соответствующего продукта 161 с получением промежуточного соединения сульфида, которое окисляли с помощью mCPBA с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с использованием с18 с применением 0–100% смеси АСN-вода с получением продукта 162. LCMS: масса/заряд 529,3 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4,57 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,30 (dd, $J = 7,5$ Гц, 7,8 Гц, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,38- 1,25 (широкий m, 20H).

Соединение 163: 16-(2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадекан-1-амин

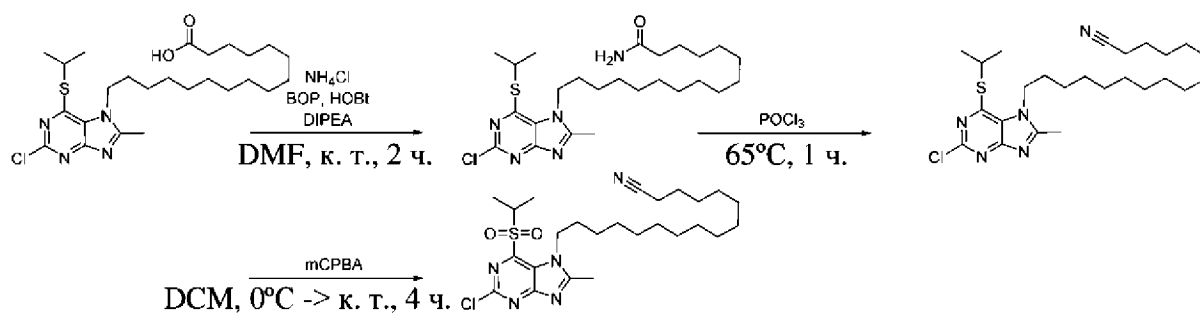


Стадия 1. 550 мг (1,1 ммоль) 16-(6-гидрокси-3,8-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексадецилметансульфоната растворяли в DMF. К указанному добавляли азид натрия (655 мг, 10,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C. Через 2 ч. реакционную смесь выливали в химический стакан со льдом и осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью воды (2 x 25 мл) и 5 вес. % NaHCO₃(водн.) (2 x 10 мл). Получали 270 мг (55%) 7-(16-азидогексадецил)-6-гидрокси-3,8-диметил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она в виде грязно-белого кристаллического порошка. LCMS: масса/заряд 446,21 (M+H), 444,25 (M-H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,01 (bs, 1H) 4,16 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,24 (m, 26H).

Стадия 2. Продукт азида, указанный выше (50 мг, 0,11 ммоль), растворяли в MeOH. К указанному добавляли 1 мг (0,08 моль %) Pd/C (10 вес. % Pd) и по каплям 0,12 мл (88 мг, 0,76 ммоль) триэтилсилана в течение пяти минут. Реакционную смесь выдерживали, перемешивая в течение 3 часов, во время которых с помощью LCMS подтверждали завершение. Реакционную смесь пропускали через слой целита, который затем промывали с помощью DCM. Фильтрат восстанавливали *in vacuo* с получением 30 мг (64%) 7-(16-аминогексадецил)-6-гидрокси-3,8-диметил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-она в виде низкоплавкого зеленовато-белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 420,22 (M+H) ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,20 (t, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (m, 27).

Стадия 3. Следовали процедуре с использованием POCl₃, описанной в способе 2А, с получением 5 мг (16%) 16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадекан-1-амин. LCMS: масса/заряд 442,41 (M+H), 463,02 (M+Na); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,35 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,32 (m, 4H), 1,22 (m, 24H).

Соединение 164: 16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадеканнитрил



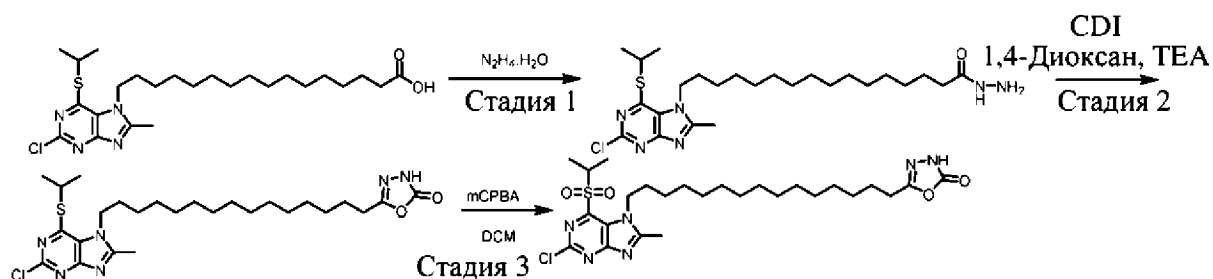
Стадия 1. 16-(2-Хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадекановую кислоту (350 мг, 0,70 ммоль) растворяли в DMF наряду с NH_4Cl (80 мг, 1,5 ммоль). В другом флаконе гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония (467 мг, 1,06 ммоль) и бензотриазол-1-ол (143 мг, 1,06 ммоль) поглощали в DMF и перемешивали при 25°C в течение ~5 минут. Содержание затем добавляли в первый флакон и к реакционной смеси по каплям добавляли DIPEA (0,49 мл, 2,83 ммоль). Реакция была почти завершена за 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органические фазы промывали водой (2 x 20 мл) и солевым раствором (1 x 20 мл). EtOAc удаляли *in vacuo* и неочищенный материал повторно растворяли в DCM. Добавляли силикагель и очищали посредством колонки с нормальной фазой, осуществляя элюирование градиентом DCM:MeOH (0–5%). Фракции собирали и восстанавливали с получением 250 мг (72%) 16-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканамида в виде прозрачно-беловатого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 496,05 (M+H), 494,41 (M-H).

Стадия 2. Следовали процедуре с использованием POCl_3 , описанной в способе 2А. По завершению содержание реакционной смеси медленно по каплям добавляли к холодному раствору насыщенного NaHCO_3 (водн.). Затем к данному раствору добавляли NaHCO_3 в виде твердого вещества до тех пор, пока не устанавливали, что pH составлял 6–7. Затем водный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 30 мл). Растворители удаляли с получением ~200 мг (84%) 16-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканнитрила в виде прозрачного, очень густого масла или низкоплавкого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 478,21 (M+H).

Стадия 3. 16-(2-Хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканнитрил (30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в DCM и помещали на ледяную баню ($0-5^\circ\text{C}$). К указанному по каплям добавляли mCPBA (60%, 67 мг, 0,39 ммоль), растворенный в холодном DCM. Реакционную смесь забирали со льда и обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Когда реакция завершалась, ее гасили с помощью 1,5 мл 5 вес. % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (водн.). Растворители удаляли *in vacuo*, и неочищенный осадок повторно растворяли в DMSO и очищали посредством колонки с обращенной фазой, осуществляя элюирование с помощью

смеси ACN:H₂O (0–100%). Фракции собирали, замораживали и лиофилизировали с получением 9 мг (28%) 16-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)гексадеканнитрила в виде слоистого белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 510,23 (M+H), 508,28 (M-H); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,57 (t, 2H), 4,43 (5m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,53 (d, 6H), 1,25 (m, 22H).

Соединение 165: 5-(15-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)пентадецил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он

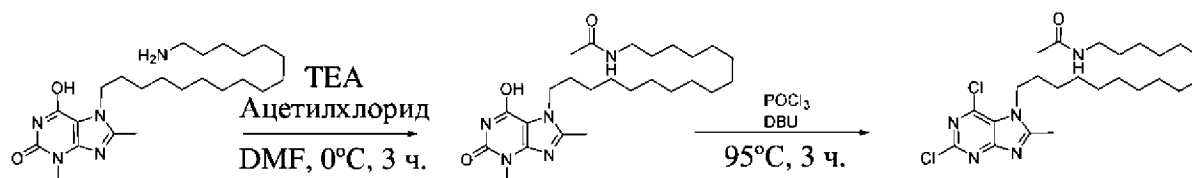


Стадия 1. К суспензии сложного метилового эфира (250 мг, 0,49 ммоль) в метаноле (6 мл) с перемешиванием при к. т. по каплям добавляли избыток гидрата гидразина (1 мл). Практически прозрачную темную реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в роторном вакуумном испарителе и осадок экстрагировали в DCM (15 мл), промывали водой (2 X 5 мл), солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄ (безводном). Экстракт в DCM фильтровали, концентрировали с получением неочищенной реакционной смеси. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением DCM-MeOH (0–5%). Выделяли очищенный продукт (80 мг, 32%). LCMS: масса/заряд 511,12 (M+H); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,88 (s, br, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,90 (s, br., 2H), 2,60 (s, 3H) 2,13 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 1,34 (m, 22 H).

Стадия 2. К раствору гидразида карбоновой кислоты (38 мг, 0,074 ммоль) во флаконе добавляли CDI (20 мг, 1,7 экв.) и 1,4-диоксан (безводный, 1 мл), затем TEA (безводный, 0,1 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали, экстрагировали в DCM (2 x 5 мл), промывали водой (3 мл), солевым раствором (2 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали, концентрировали с получением чистого продукта (35 мг, 88%), LCMS: масса/заряд 537,20 (M+H); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,25 (s, br., 1H), 4,39 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 2,63 (s, 3H) 2,55 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,49 (d, 6H), 1,30 (m, 22 H).

Стадия 3. К раствору производного оксадиазалона (35 мг, 0,077 ммоль) в DCM (2 мл), охлажденному в ледяной воде, медленно добавляли mCPBA (77%, 53 мг, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и с помощью TLC определяли использование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), гасили с помощью NaHSO₃ (5%, 3 мл), тщательно многократно промывали с помощью NaHCO₃ (5%, 3 X 5 мл), солевого раствора (5 мл) и органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем с применением смеси гексан: EtOAc с выделением очищенного производного сульфона и оксадиазалона. LCMS: масса/заряд 567,22 (M-H); масса/заряд 569,07 (M+H); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,41 (s, br., 1H), 4,57 (t, 2H), 4,43 (m, 1H), 2,77 (s, 3H) 2,55 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,52 (d, 6H), 1,53 (m, 22 H).

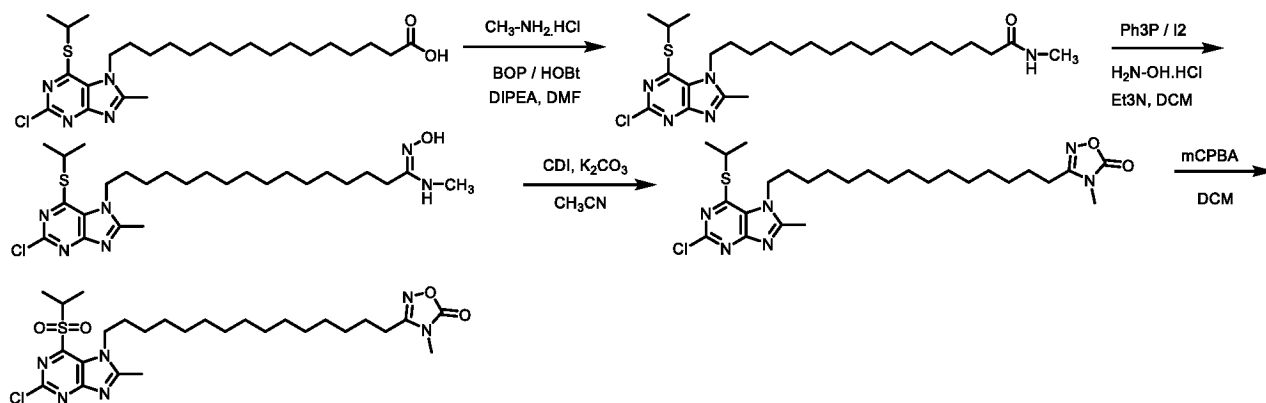
Соединение 166: N-(16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадецил)ацетамид



Стадия 1. 7-(16-Аминогексадецил)-6-гидрокси-3,8-диметил-3,7-дигидро-2H-пурин-2-он (100 мг (0,24 ммоль) растворяли в DMF и к указанному добавляли 0,04 мл (29 мг, 0,29 ммоль) TEA. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и к указанному по каплям добавляли 0,03 мл (33 мг, 0,42 ммоль) ацетилхлорида и перемешивали в течение приблизительно 4 часов при 0°C. Реакционную смесь выливали на лед. Полученный осадок отфильтровывали. Получали 60 мг (54%) N-(16-(6-гидрокси-3,8-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-7H-пурин-7-ил)гексадецил)ацетамида в виде желтого кристаллического, неочищенного твердого вещества. LCMS: масса/заряд 462,4 (M+H).

Стадия 2. Следовали процедуре с использованием POCl₃, описанной в способе 2А, с получением 2 мг (3,2%) N-(16-(2,6-дихлор-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадецил)ацетамида в виде желтовато-коричневого/белого порошка. LCMS: масса/заряд 484 (M+H); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,44 (bs, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,84 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,26 (m, 24H).

Соединение 167: 3-(15-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7H-пурин-7-ил)пентадецил)-4-метил-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



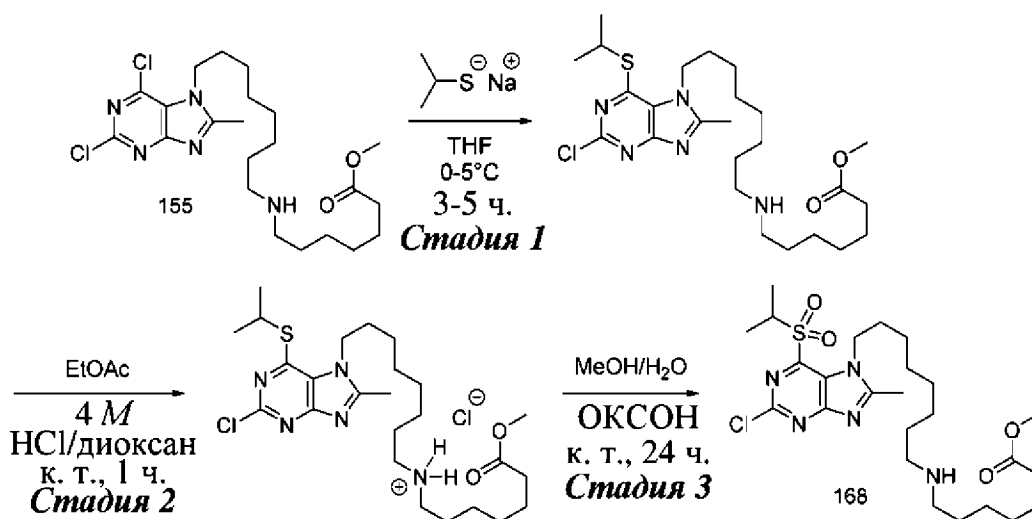
Стадия 1. Раствор BOP (гексафторфосфата бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония) (597 мг, 1,35 ммоль) и HOBt (182 мг, 1,35 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 16-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7H-пурин-7-ил)гексадекановой кислоты (610 мг, 1,22 ммоль) и MeNH₂.HCl (91 мг, 1,35 ммоль) в DMF (5,0 мл) при 0°C в атмосфере аргона. К реакционной смеси по каплям добавляли DIPEA (472 мкл, 2,7 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. К реакционной смеси добавляли воду (5,0 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Растворители выпаривали в условиях пониженного давления. Реакционную смесь суспендировали в DCM (50 мл), промывали водой (40 мл) и солевым раствором (40 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления до сухого состояния с получением неочищенного осадка. Неочищенный продукт очищали посредством градиентной колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–5% MeOH в DCM с получением 380 мг требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 510,04 (M+H)⁺.

Стадия 2. К раствору йода (249 мг, 0,981 ммоль) и трифенилфосфина (257 мг, 0,981 ммоль) в сухом DCM (10 мл) добавляли 16-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7H-пурин-7-ил)-N-метилгексадеканамид (350 мг, 0,654 ммоль), триэтиламин (455 мкл, 3,27 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (68 мг, 0,981 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали посредством градиентной колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–10% MeOH в DCM с получением 250 мг требуемого продукта в виде светлого клейкого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 525 (M+H)⁺.

Стадия 3. К раствору 16-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)-N¹-гидрокси-N-метилгексатридеканимидамида (225 мг, 0,428 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (83 мг, 0,51 ммоль), затем K₂CO₃ (295 мг, 2,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством градиентной колоночной хроматографии на силикагеле с использованием combi-flash с применением 0–5% MeOH в DCM с получением 100 мг требуемого продукта в виде клейкого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 551 (M+H)⁺.

Стадия 4. К охлажденному раствору (ледяная водяная баня) 3-(15-(2-хлор-6-(изопропилтио)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)пентадецил)-4-метил-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она (30 мг, 0,054 ммоль) в DCM (1,0 мл) за один раз добавляли mCPBA (77%, 36 мг, 0,162 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. К реакционной смеси добавляли DCM (20 мл) и промывали с помощью 5% водн. NaHCO₃ (2 X 10 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали посредством хроматографии с обращенной фазой градиента с использованием C₁₈ с применением растворителя А: вода и растворителя В: ацетонитрил, при этом продукт элюировали при 80% ацетонитриле, очищенные фракции объединяли и лиофилизировали с получением 20 мг требуемого продукта в виде рассыпчатого белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 583 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,54 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,53 (m, 2H) 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,25 (m, 22H).

Соединение 168: метил-7-((8-(2-хлор-6-(изопропилсульфонил)-8-метил-7Н-пурин-7-ил)октил)амино)гептаноат



Стадия 1. В соответствии с общей процедурой из неочищенного производного дихлорпурина 155 (~320 мг, 0,677 ммоль) после хроматографии с обращенной фазой получали очищенный сульфид (54 мг, 15,7%) в виде оранжевого масла, который переносили на следующую стадию. LCMS: масса/заряд 512 (M + H); ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS) δ 4,38 (септ., J = 6,9 Гц, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,88 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,28 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,79 (m, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,4-1,24 (m, 12H).

Стадия 2. Сульфид (48 мг, 0,102 ммоль) растворяли в этилацетате (3 мл) с получением слегка мутного желтого раствора. К перемешиваемому раствору при комнатной температуре добавляли по каплям 4 М HCl/диоксан (1,0 мл), и образовывался белый осадок. Смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Этилацетат осторожно удаляли пипеткой из белого твердого вещества. Твердое вещество снова центрифугировали с этилацетатом (3 мл) и надосадочную жидкость осторожно удаляли пипеткой. Белое твердое вещество (~54 мг) высушивали в условиях высокого вакуума и переносили на следующую стадию.

Стадия 3. Хлористоводородную соль (54 мг, 0,098 ммоль) растворяли в смеси MeOH/вода (1:1, 5 мл). После перемешивания в течение 2 мин. добавляли оксон (184 мг, 0,6 ммоль) в виде твердого вещества и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. С помощью LCMS наблюдали, что весь исходный материал преобразовался в сульфон. После гашения с помощью 5% водного хлорида аммония (3–4 мл) метанол выпаривали *in vacuo* и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 15 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного вещества в виде красного масла (52 мг), которое очищали посредством препаративной HPLC с получением

требуемого продукта (6 мг, 11,8%) в виде оранжевого масла. LCMS: масса/заряд 544 (M + H); чистота в соответствии с HPLC 90%; ¹H-ЯМР (CDCl₃ с 0,03% объем/объем TMS) δ 4,57 (m, 2H), 4,43 (септ., J = 7,1 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,66 (m, 4H), 2,30 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 6H), 1,52 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,44-1,26 (m, 12H).

Пример 2. Протокол испытания антагонистической активности иллюстративных соединений по настоящему изобретению в отношении STING в клетках THP-1 и RAW

Клетки и условия культивирования клеток

Клетки THP-1 dual (InvivoGen) культивировали при 5% CO₂ при 37°C в RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), 100 МЕ мл – пенициллина 1 и 100 мкг мл – стрептомицина 1. Клетки RAW-ISG (InvivoGen) культивировали при 5% CO₂ при 37°C в DMEM, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), 100 МЕ мл – пенициллина 1 и 100 мкг мл – стрептомицина 1. Клетки THP-1 dual высевали в 96-луночный аналитический планшет в день анализа, при этом клетки RAW высевали в 96-луночный аналитический планшет за 18 часов до анализа.

Измерения активности IRF с участием промотора – репортера ISG54, представляющего собой люциферазу, на основе клеток в клетках THP-1 dual

50000 клеток, высеянных в 96-луночный белый аналитический планшет с плоским дном, обрабатывали разными концентрациями (от 10 мкМ до 0,01 мкМ) соединений в течение 1 ч. с последующим индуцированием STING с помощью либо 30 нМ SB 11285, либо 10 мкг/мл 2'-3' cGAMP. Затем клетки инкубировали в течение 20 часов при 37°C в инкубаторе, содержащем CO₂, затем измеряли активацию IRF путем применения Quanti-Luc (InvivoGen). % ингибирования рассчитывали как $100 - \left\{ \frac{\text{люминесценция в лунке, обработанной COI}}{\text{люминесценция в лунке, не обработанной COI}} / 100 \right\} \times 100$. IC₅₀ рассчитывали путем построения графика в Xlfit.

Измерения активности IRF с участием промотора – репортера ISG54, представляющего собой люциферазу, на основе клеток в клетках RAW-ISG

50000 клеток, высеянных в 96-луночный белый аналитический планшет с плоским дном, обрабатывали разными концентрациями (от 10 мкМ до 0,01 мкМ) соединений в течение 1 ч. с последующим индуцированием STING с помощью либо 1 мкМ SB 11285, либо 10 мкг/мл 2'-3' cGAMP. Затем клетки инкубировали в течение 20 часов при 37°C в инкубаторе, содержащем CO₂, затем измеряли активацию IRF путем применения Quanti-Luc (InvivoGen). % ингибирования рассчитывали как $100 - \left\{ \frac{\text{люминесценция в лунке, обработанной COI}}{\text{люминесценция в лунке, не обработанной COI}} / 100 \right\} \times 100$. IC₅₀ рассчитывали путем построения графика в Xlfit.

Протокол для оценки соединений-антагонистов в отношении STING в клетках THP1-Dual-WT

Клетки THP1-Dual-WT (InvivoGen) помещали в 96-луночный планшет с плоским дном при 5×10^4 клеток/140 мкл/лунка в трех повторностях. Затем клетки обрабатывали разбавленными соединениями-антагонистами при 10 мкл/лунка в течение 1 ч. с последующей обработкой соединениями или смесью 2'3'-cGAMP/lipo в течение 18 ч. Уровни активности IRF определяли с применением Quanti-luc (InvivoGen) и рассчитывали по отношению к активности IRF в клетках, обработанных DMSO. Значения IC₅₀ и CC₅₀ рассчитывали с применением Xlfit.

Ингибирование IRF3 в клетках THP-1 с применением синтетического агониста STING

Клетки THP-1 dual WT помещали в 96-луночные планшеты. Клетки предварительно обрабатывали исследуемыми соединениями, клетки THP1-Dual-WT в 96-луночном планшете предварительно обрабатывали соединением-антагонистом в течение 1 ч. с последующим стимулированием с помощью синтетического агониста STING в течение 18 ч. Уровни активности IRF определяли с применением Quanti-luc и значения IC₅₀ сравнивали с таковыми для клеток, обработанных DMSO.

Ингибирование IRF3 в клетках THP-1 с применением природного агониста STING, 2'3'-cGAMP

Клетки THP1-Dual-WT в 96-луночном планшете предварительно обрабатывали соединением-антагонистом в течение 1 ч. с последующим стимулированием с помощью 2'3'-cGAMP (10 мкМ) в течение 19 ч. Уровни активности IRF определяли с применением Quanti-luc и рассчитывали по отношению к активности IRF в клетках, обработанных DMSO.

Оценка соединений-антагонистов в клетках RAW-WT с применением природного агониста STING, 2'3'-cGAMP

Клетки RAW-WT в 96-луночном планшете предварительно обрабатывали соединением-антагонистом в течение 1 ч. с последующим стимулированием с помощью 2'3'-cGAMP (10 мкМ) в течение 18 ч. Уровни активности IRF определяли с применением Quanti-luc и значения IC₅₀ сравнивали с таковыми для клеток, обработанных DMSO.

Скрининг соединений в отношении антагонистической активности с применением клеток SZ-14, полученных из HEK-92

Клетки SZ14 в 96-луночном планшете предварительно обрабатывали антагонистами в течение 1 ч. с последующим стимулированием с помощью SB 11285 (0,5 мкМ) в течение 5 ч. Уровни активности ISG54 ISRE-luc определяли с применением буфера Steady-Glo и рассчитывали по отношению к активности ISRE-luc в клетках, обработанных DMSO.

Оценка активности соединений в клетках THP-1 в отношении ингибирования STING, LPS, ppp-dsRNA и индуцирования Poly IC ими. Клетки THP-1 обрабатывали разными концентрациями (от 10 мкМ до 0,01 мкМ) соединений в течение 1 ч. с последующим активированием STING/TLR3/TLR4/RIG-I/TLR7/9 соответствующими агонистами. Применяли липофектамин (LTX) наряду с dsRNA, 2'-3'cGAMP и VACV-70. Затем клетки инкубировали в течение 20 часов при 37°C, затем измеряли активацию IRF путем применения Quanti-Luc. % ингибирования рассчитывали как $100 - [(luminescence \text{ в лунке, обработанной COI} / luminescence \text{ в лунке, не обработанной COI}) / 100] \times 100$. Цитотоксичность измеряли путем применения Cell Titer Glo.

1. Соед. 6 слабо ингибирует dsDNA-индуцированный путь передачи сигнала cGAS-STING-IRF/NF-κB.

2. Соед. 6 слабо ингибирует 3p-hpRNA-индуцированный путь передачи сигнала RIG-I-IRF/NF-κB.

3. Соед. 6 не влияет на пути передачи сигнала TLR7/9. Кажется, что соед. 6 ингибирует LPS-индуцированную активацию TLR4/NF-κB в клетках RAW-WT, но не в клетках THP1-WT.

Оценка активности соединений в клетках RAW в отношении ингибирования ими индукции STING. Клетки THP-1 обрабатывали разными концентрациями (от 10 мкМ до 0,01 мкМ) соединений в течение 1 ч. с последующим активированием STING разными концентрациями 2'-3'cGAMP (с липофектамином, LTX). Затем клетки инкубировали в течение 20 часов при 37°C, затем измеряли активацию IRF путем применения Quanti-Luc. % ингибирования рассчитывали как $100 - [(luminescence \text{ в лунке, обработанной COI} / luminescence \text{ в лунке, не обработанной COI}) / 100] \times 100$. Цитотоксичность измеряли путем применения Cell Titer Glo.

Оценка активности соединений в мутантных клетках THP-1 по TREX-1 KO и STING GOF M155

(a) Клетки THP-1 обрабатывали разными концентрациями (от 10 мкМ до 0,01 мкМ) соединений и инкубировали в течение 20 часов при 37°C, затем измеряли активацию IRF путем применения Quanti-Luc. % ингибирования рассчитывали как $100 - [(luminescence \text{ в лунке, обработанной COI} / luminescence \text{ в лунке, не обработанной COI}) / 100] \times 100$.

(b) Клетки THP1-TREX1 KO или клетки THP1-KI STING-M155 (GoF) в 96-луночном планшете обрабатывали соединениями или средой-носителем, DMSO, один раз в сутки в течение 3 дней. Клетки культивировали в течение приблизительно 22 ч. и уровни активности IRF определяли с применением Quanti-luc, затем добавляли новые дополнительные соединения. Питательную среду не меняли во время обработки.

Активность IRF нормализовали по отношению к активности IRF в клетках, обработанных DMSO. Значения IC50 рассчитывали с применением Xlfit.

Оценка антагонистической активности соединений в отношении STING в PBMC человека по отношению к природному лиганду STING, 2'-3'cGAMP. PBMC человека обрабатывали с помощью 3 мкМ каждого соединения с последующим добавлением 200 мкМ 2'-3'cGAMP. Затем клетки инкубировали в течение 20 часов при 37°C, затем собирали надосадочную жидкость и измеряли выделенные цитокины с помощью ELISA. Статистическую значимость рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента.

Оценка активности соединений в клетках THP-1 и макрофагах RAW в отношении ингибирования активации STING. Клетки THP-1 обрабатывали разными концентрациями (от 10 мкМ до 0,01 мкМ) соединений в течение 1 ч. с последующим активированием STING путем добавления 10 мкг/мл 2'-3' cGAMP. Затем клетки инкубировали в течение 20 часов при 37°C, затем измеряли активацию IRF путем применения Quanti-Luc. % ингибирования рассчитывали как $100 - [(luminescence\ in\ well,\ treated\ with\ COI / luminescence\ in\ well,\ not\ treated\ with\ COI) / 100] \times 100$. Цитотоксичность измеряли путем применения Cell Titer Glo.

Оценка антагонистической активности соединений в отношении STING в PBMC человека по отношению к природному лиганду STING, 2'-3'cGAMP. PBMC человека обрабатывали с помощью 6,25 мкМ каждого соединения с последующим добавлением 200 мкМ 2'-3'cGAMP. Затем клетки инкубировали в течение 20 часов при 37°C, затем собирали надосадочную жидкость и измеряли выделенные цитокины с помощью ELISA. Статистическую значимость рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента.

Оценка антагонистической активности соединений у мышей *in vivo*

Мышей предварительно обрабатывали средой-носителем или соединениями (50 мг/кг) посредством *i.p.* инъекции в течение 1 ч. с последующей обработкой синтетическим агонистом STING (2 мг/кг. *i.p.*). Образцы крови, селезенки и печени собирали в моменты времени, составлявшие 1 ч., 4 ч. и 24 ч. после обработки агонистом. Выработка IFN- β наблюдали с применением ELISA. Начальный уровень IFN- β у необработанных мышей ($n=2$) был необнаруживаемым во всех исследуемых тканях.

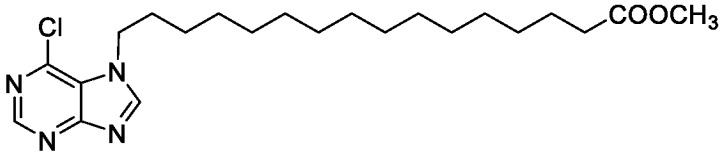
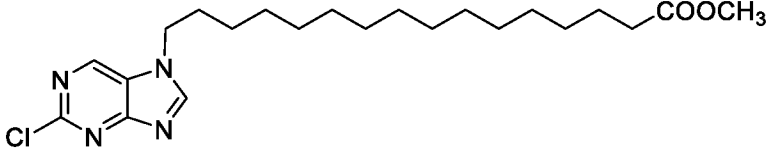
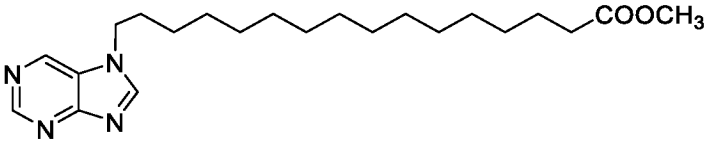
Мышей предварительно обрабатывали средой-носителем или соединениями (50 мг/кг) посредством *i.p.* инъекции в течение 1 ч. с последующей обработкой синтетическим агонистом STING (2 мг/кг. *i.p.*). Образцы крови, селезенки и печени собирали в моменты времени, составлявшие 1 ч., 4 ч. и 24 ч. после обработки агонистом. Выработка RANTES наблюдали с применением ELISA. Начальный уровень RANTES у

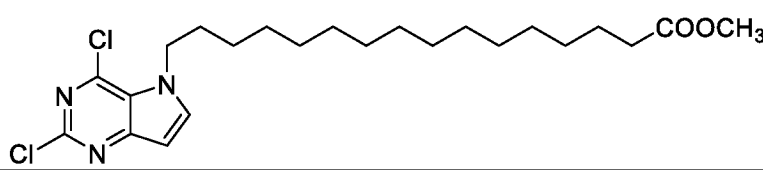
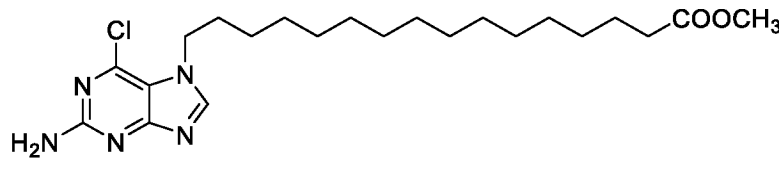
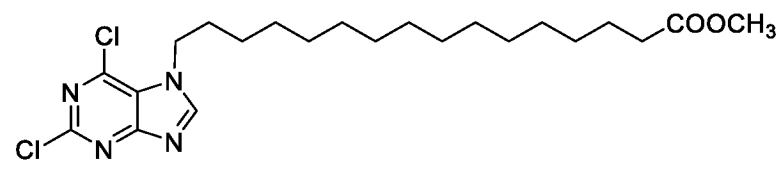
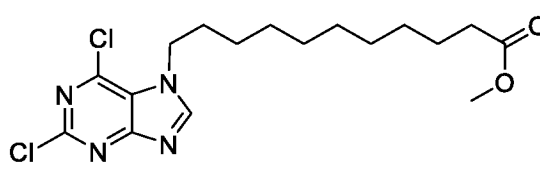
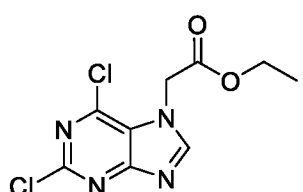
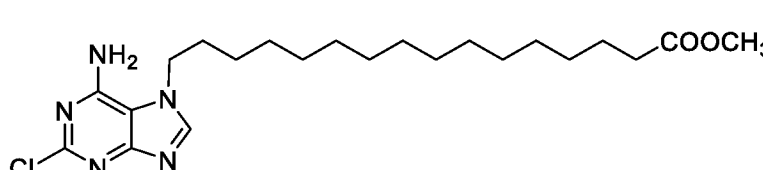
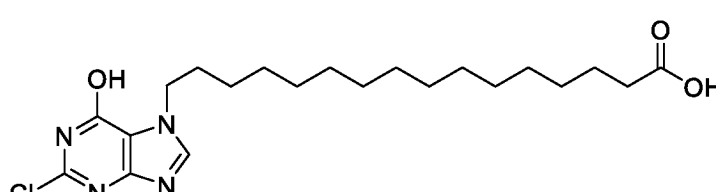
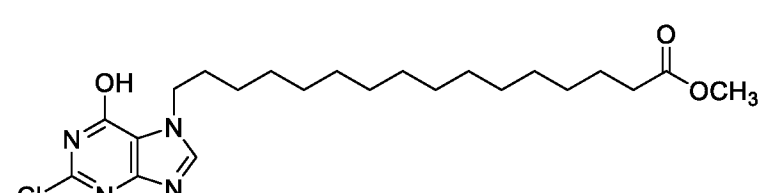
необработанных мышей (n=2) в крови (необнаруживаемый), в селезенке (26,6 нг/г селезенки), в печени (6,17 нг/г печени).

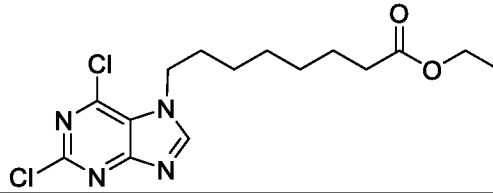
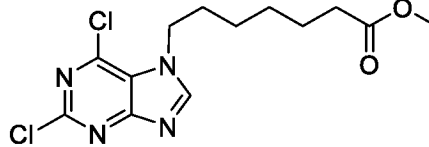
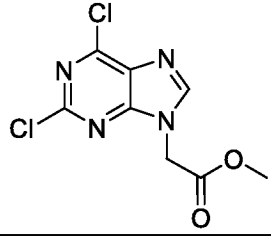
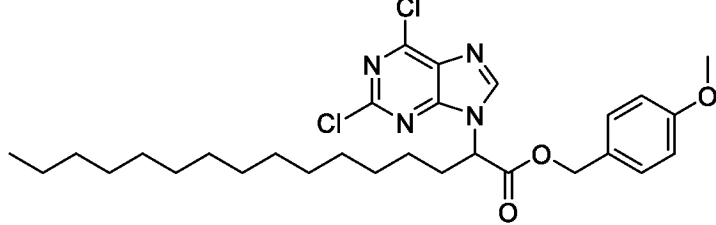
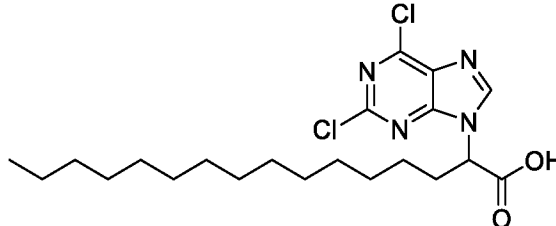
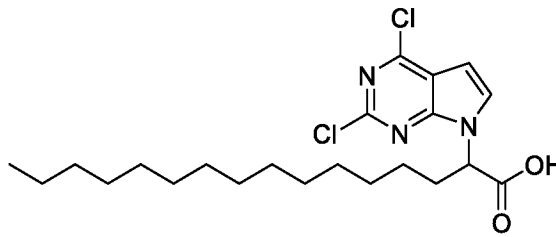
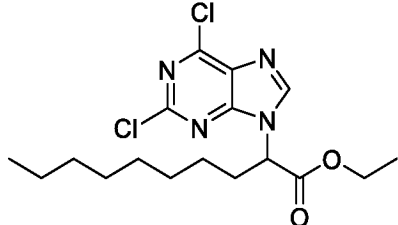
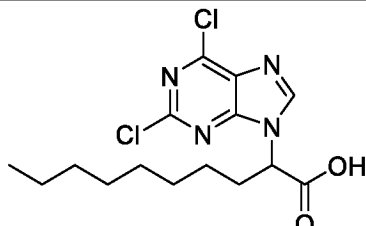
Мышей предварительно обрабатывали средой-носителем или соединениями (10 мг/кг) посредством i.p. инъекции в течение 1 ч. с последующей обработкой с помощью 2'3'-cGAMP (10 мг/кг. i.p.). Образцы крови собирали в моменты времени, составлявшие 4 ч. и 6 ч. после обработки с помощью cGAMP. Выработка IFN- β наблюдали с применением ELISA.

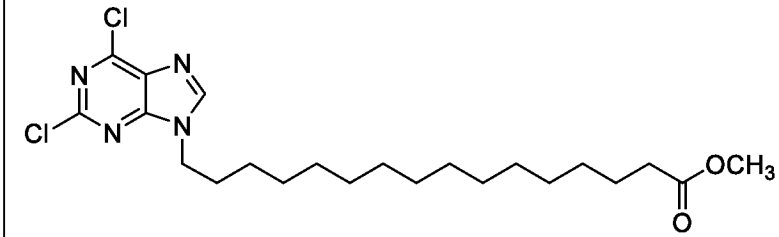
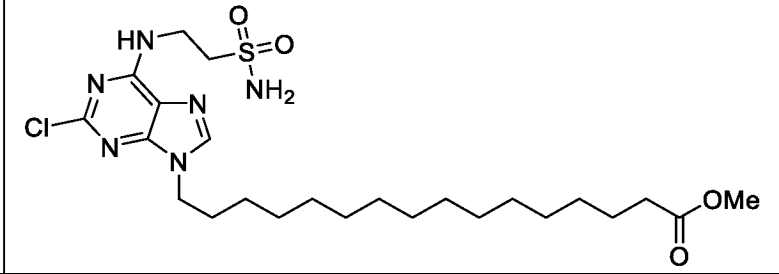
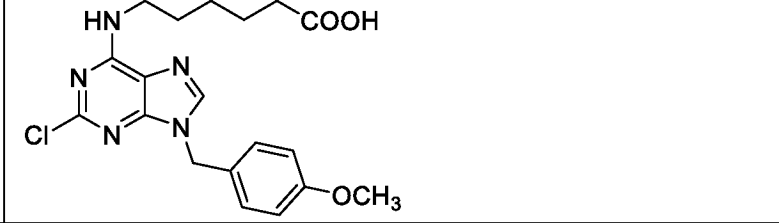
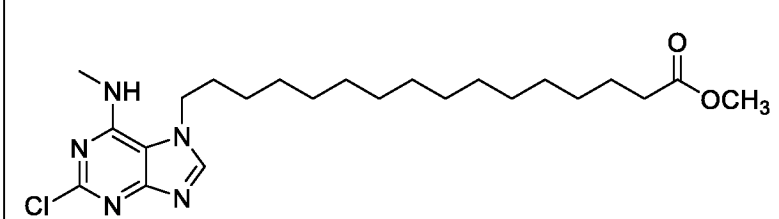
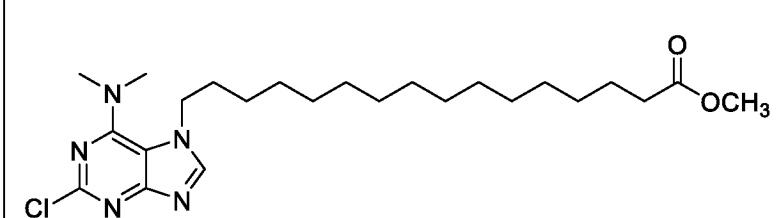
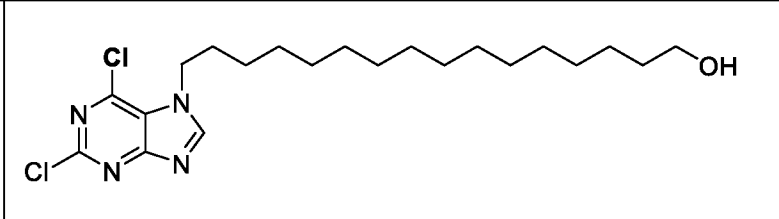
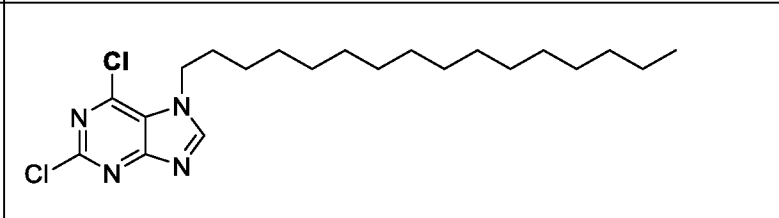
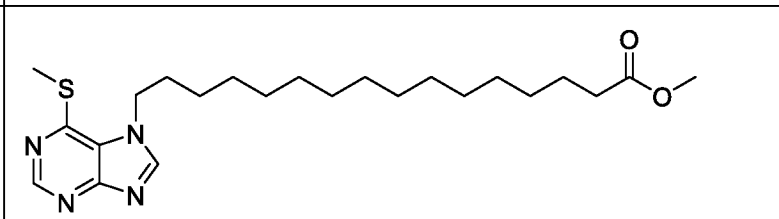
Оценка стабильности соединений в искусственном желудочном соке (SGF) и искусственном кишечном соке, SIF. Каждое исследуемое соединение инкубировали в либо полном SIF, либо SGF при конечной концентрации соединения 100 мкМ. Инкубацию осуществляли при 37°C для разных моментов времени, которые включали 0, 0,5 ч., 1 ч., 2 ч., 4 ч. и 6 ч., после которых гасили путем добавления ацетонитрила. Затем образцы замораживали в сухом льду в течение по меньшей мере 10 минут с осаждением белков с последующим осуществлением высокоскоростного центрифугирования со сбором чистой надосадочной жидкости для анализа посредством HPLC. Стабильность соединений рассчитывали из скорости использования исследуемого соединения.

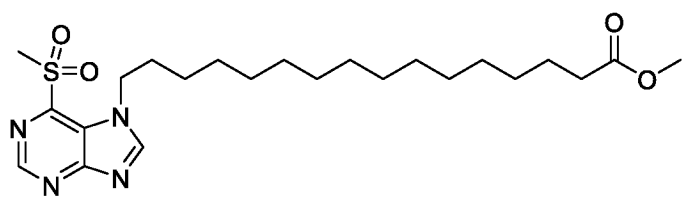
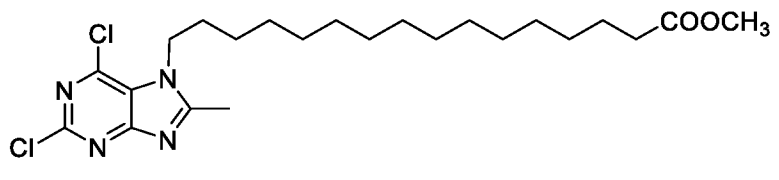
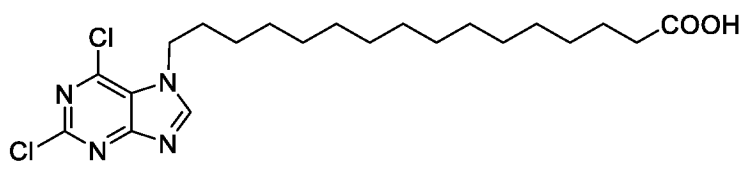
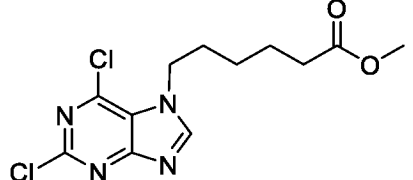
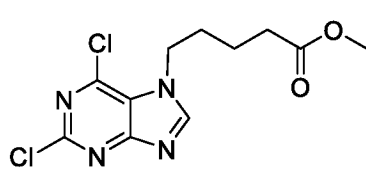
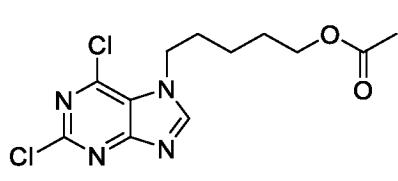
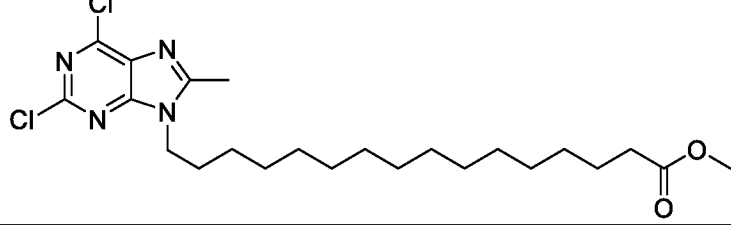
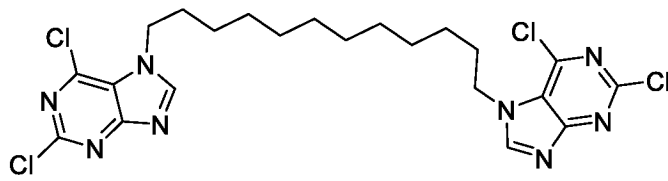
Таблица 2. Антагонистическая активность иллюстративных соединений

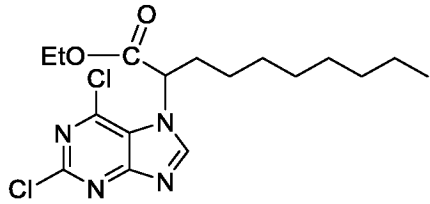
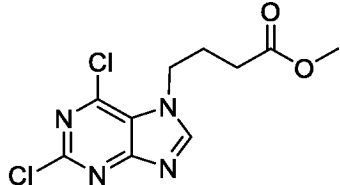
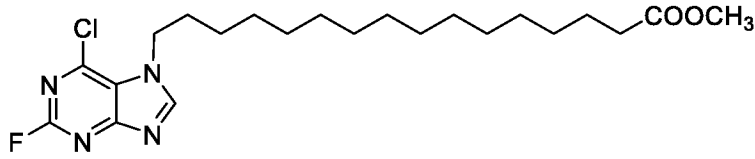
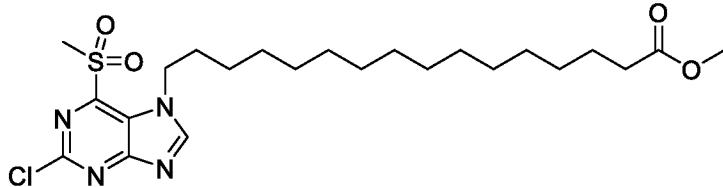
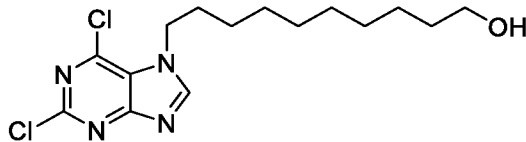
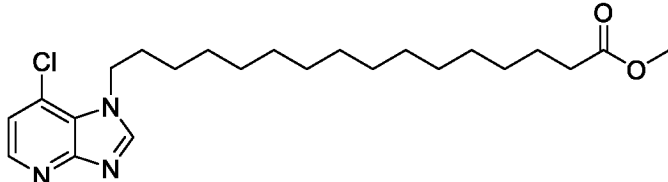
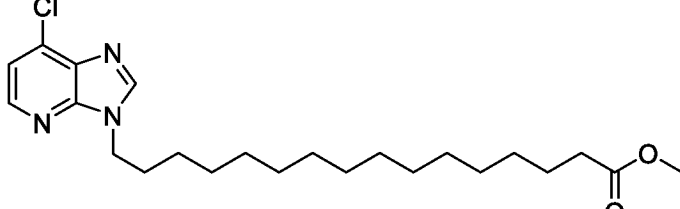
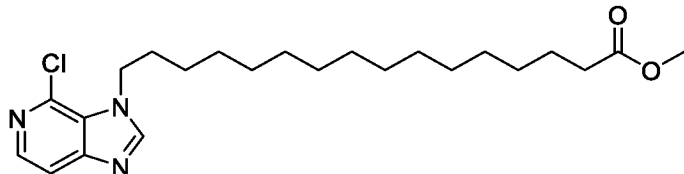
Номер соединения	Структура	IC ₅₀
1		B
2		D
3		E

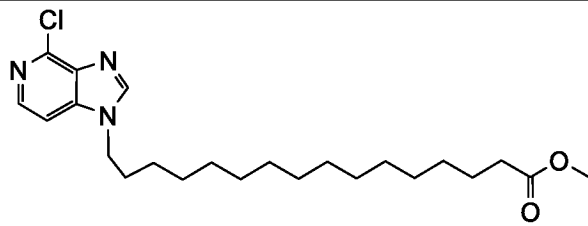
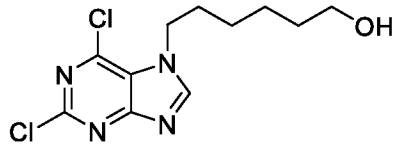
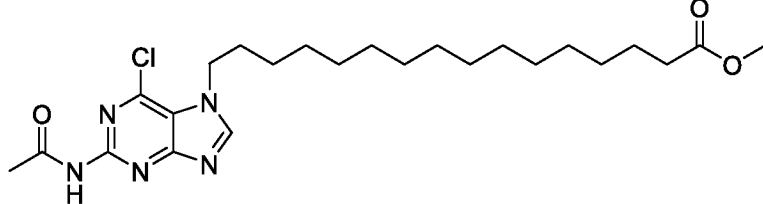
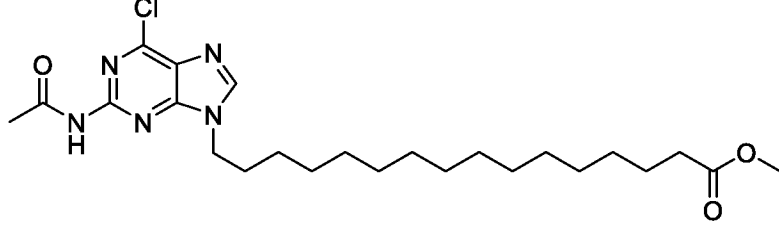
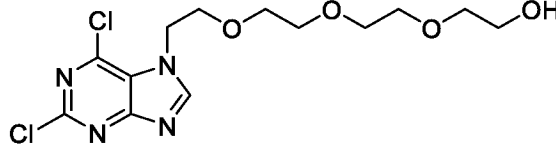
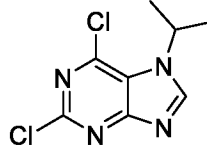
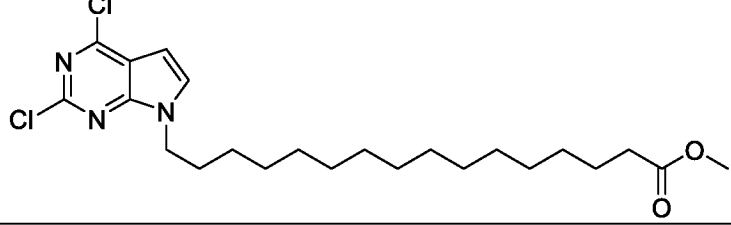
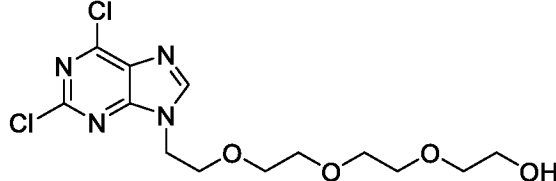
4		E
5		C
6		A
7		A
8		A
9		B
10		E
11		D

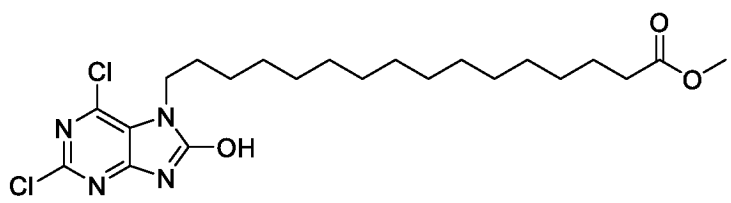
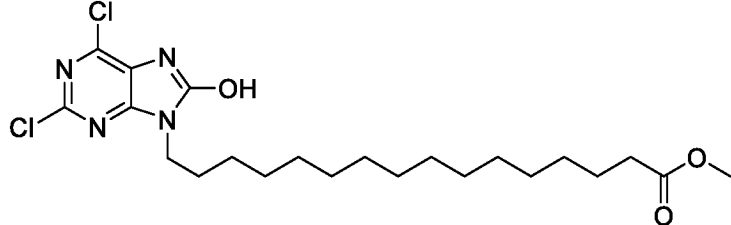
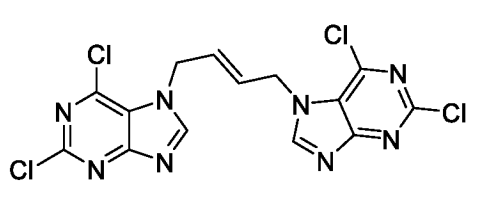
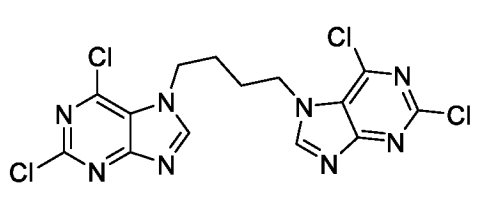
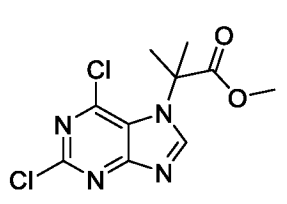
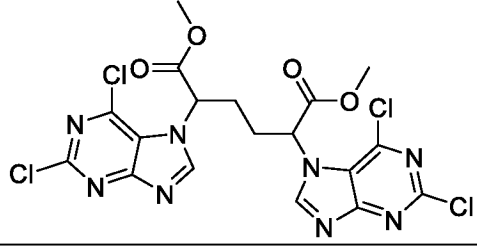
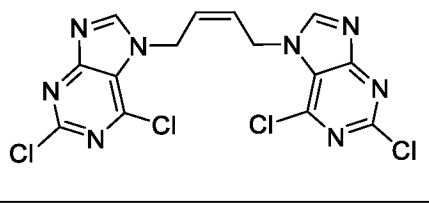
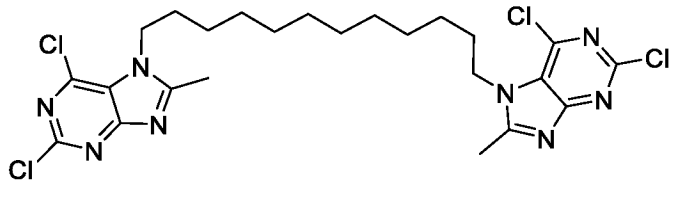
12		A
13		A
14		E
15		E
16		D
17		E
18		B
19		C

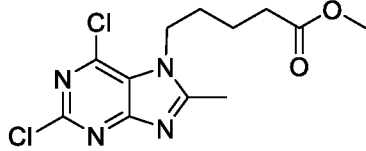
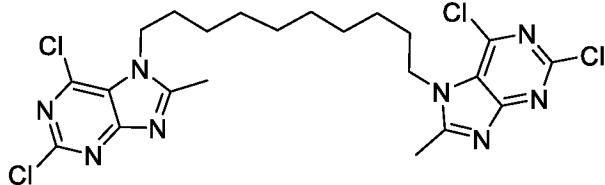
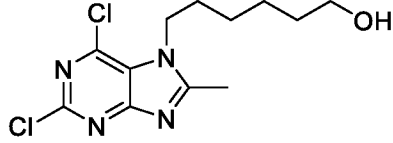
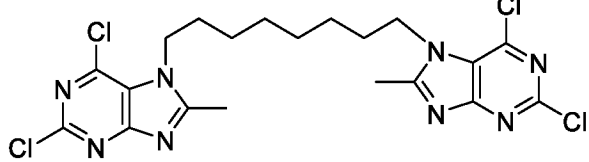
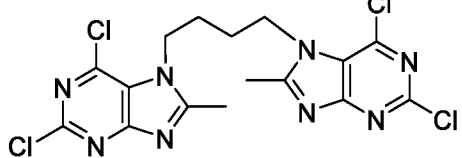
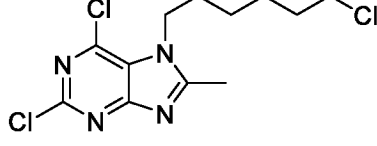
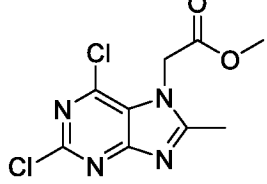
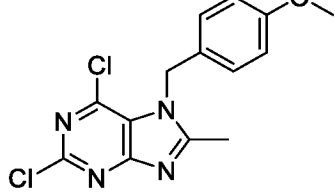
20	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OCC1=NC2=C(N1)N=CN=C2Cl</chem>	C
21	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OCN1=NC2=C(N1)N=CN=C2ClNS(=O)(=O)N</chem>	D
22	 <chem>COc1ccc(cc1)CN2=NC3=C(N2)N=CN=C3ClNC(=O)O</chem>	E
23	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OCC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NC</chem>	E
24	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OCC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NC(C)C</chem>	B
25	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCOCC1=NC2=C(N1)N=CN=C2Cl</chem>	A
26	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC1=NC2=C(N1)N=CN=C2Cl</chem>	A
27	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OCC1=NC2=C(N1)N=CN=C2SC</chem>	C

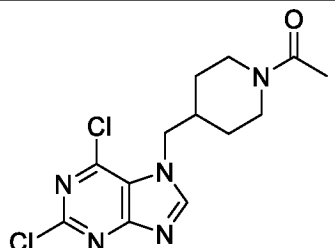
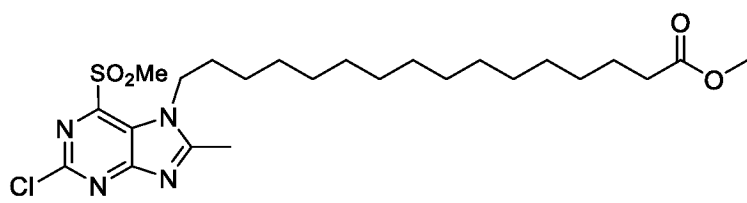
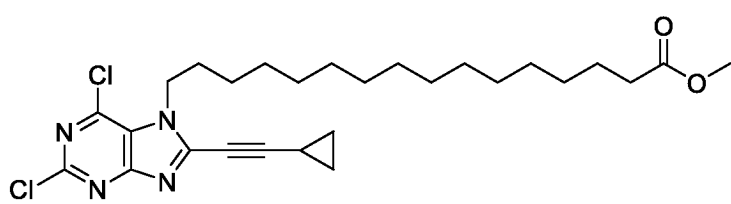
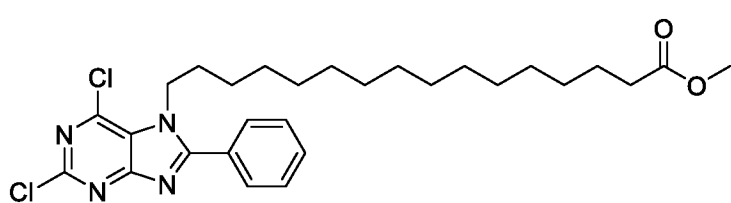
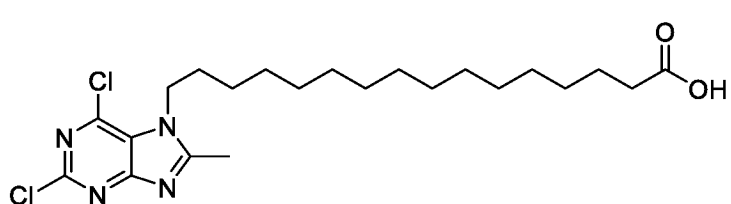
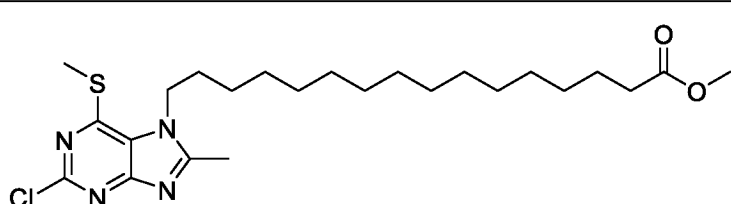
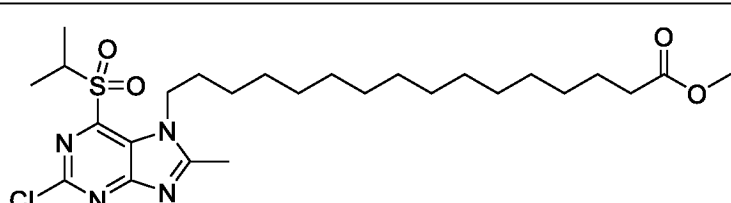
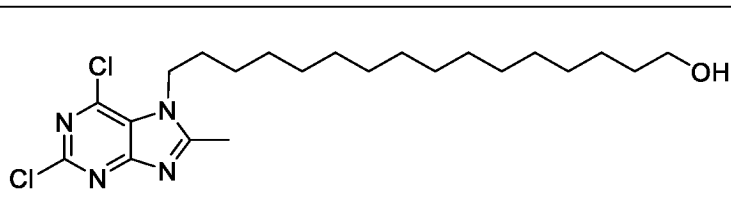
28		A
29		A
30		B
31		B
32		B
33		B
34		D
35		B

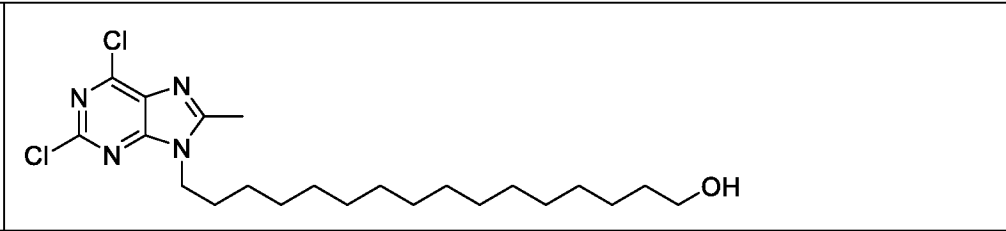
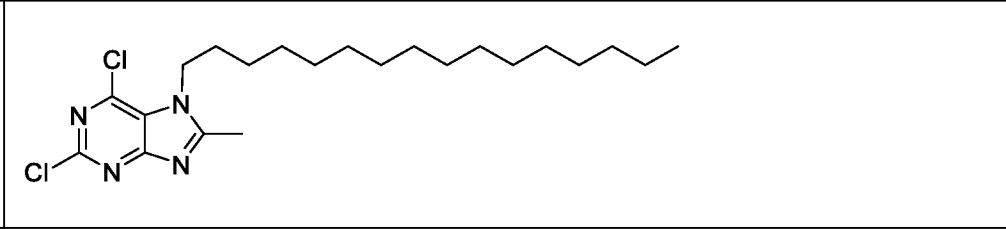
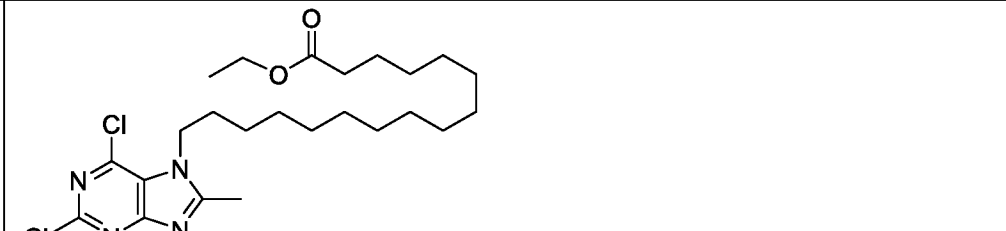
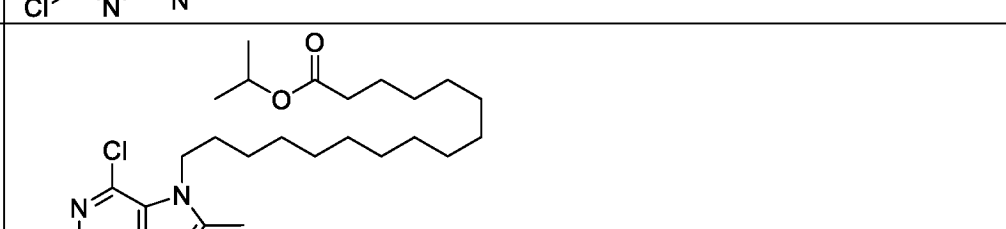

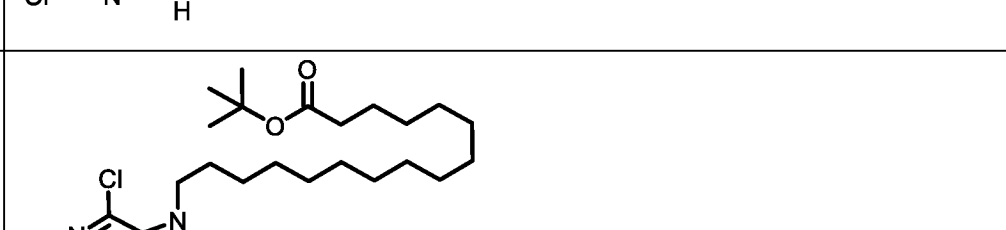


36		B
37		C
38		B
39		E
40		A
41		E
42		E
43		E

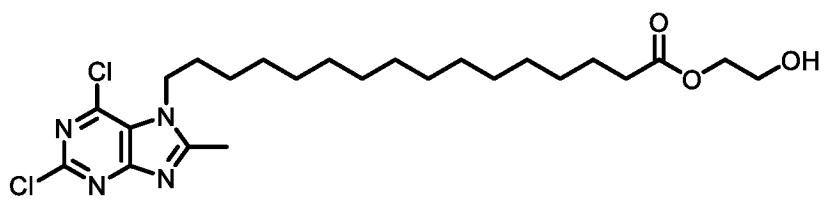
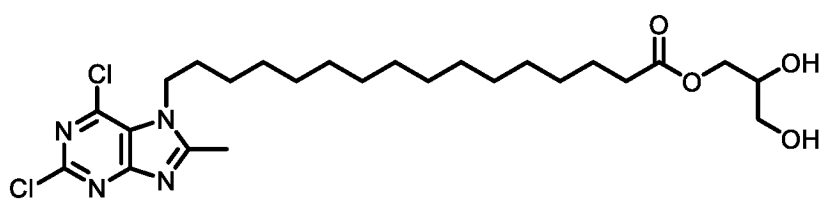
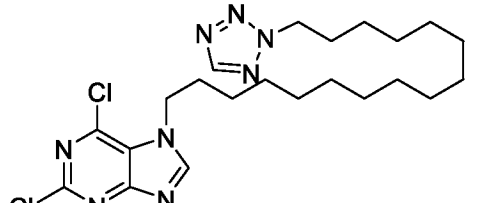
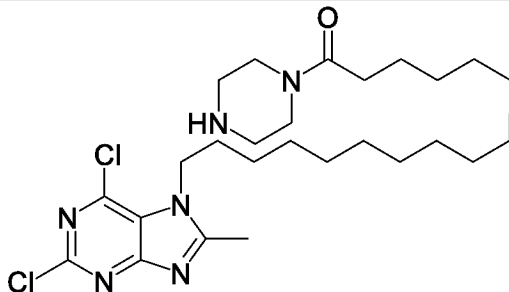
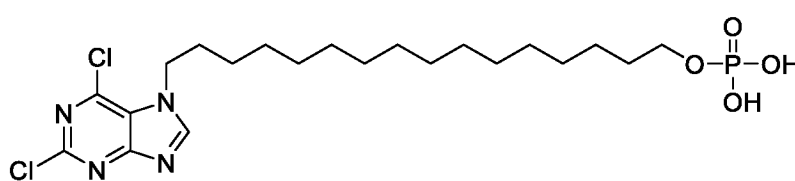
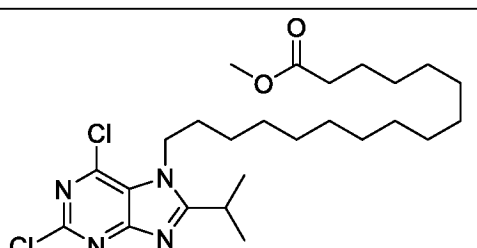
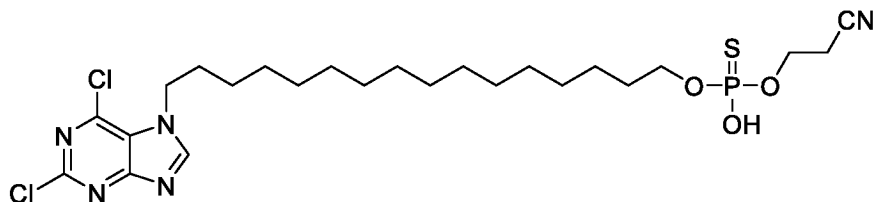
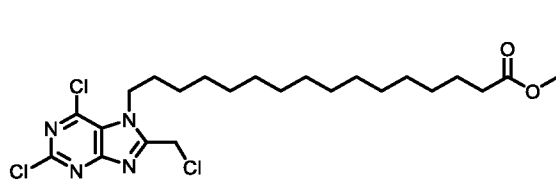
44		E
45		B
46		E
47		E
48		B
49		E
50		E
51		E

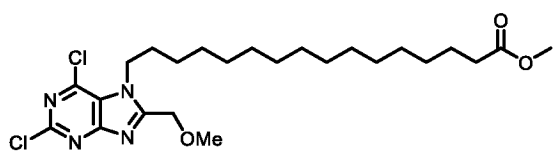
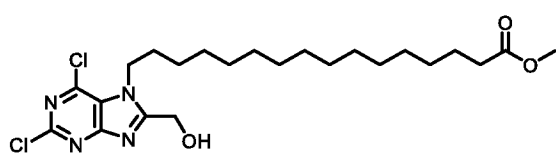
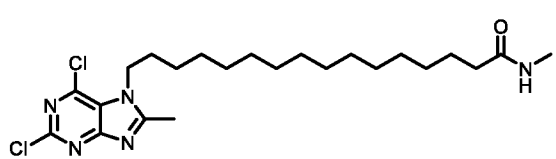
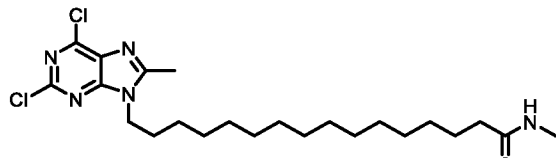
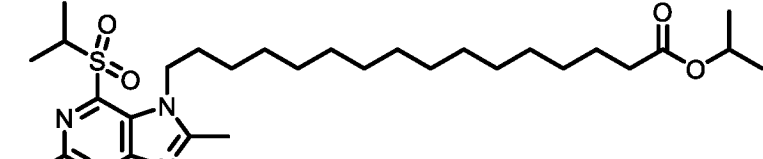
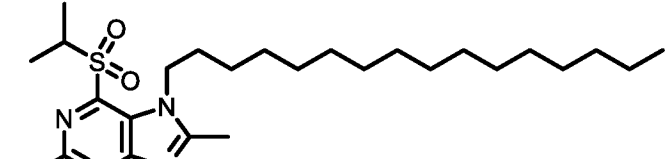
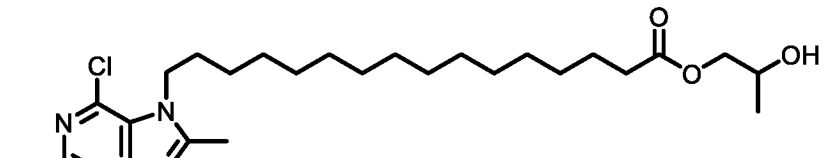
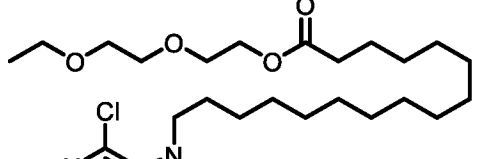
52		E
53		E
54		B
55		C
56		E
57		B
58		E
59		A

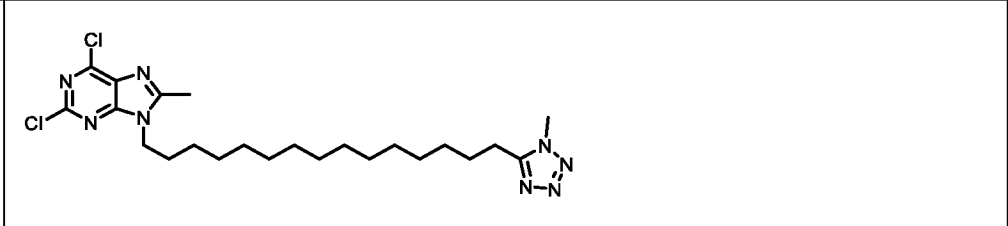
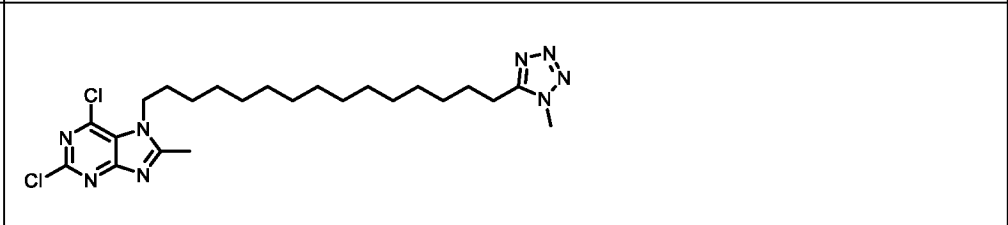
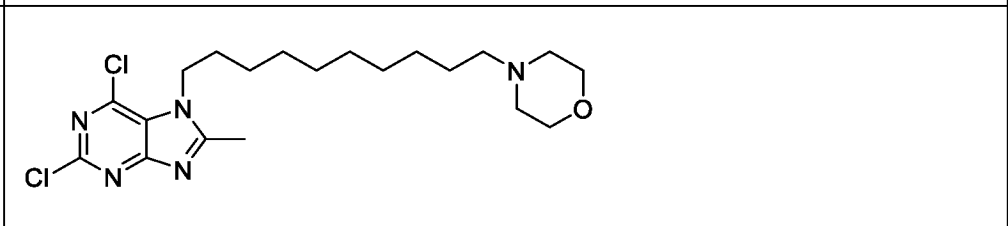
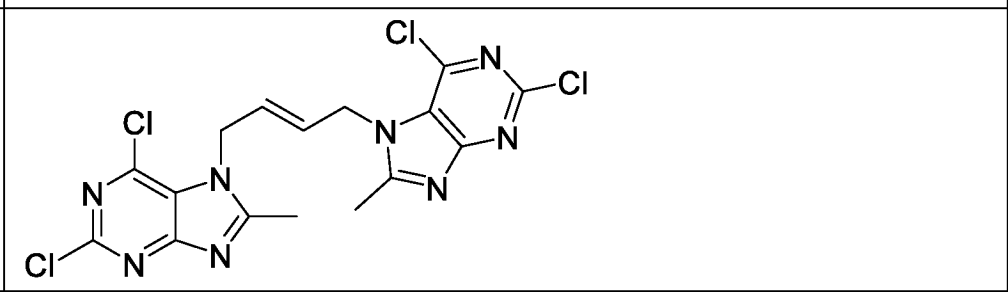
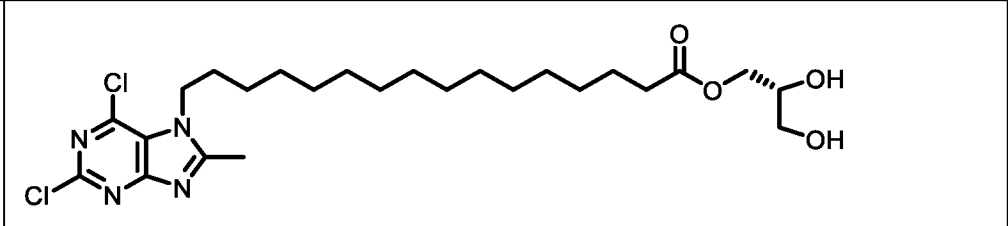
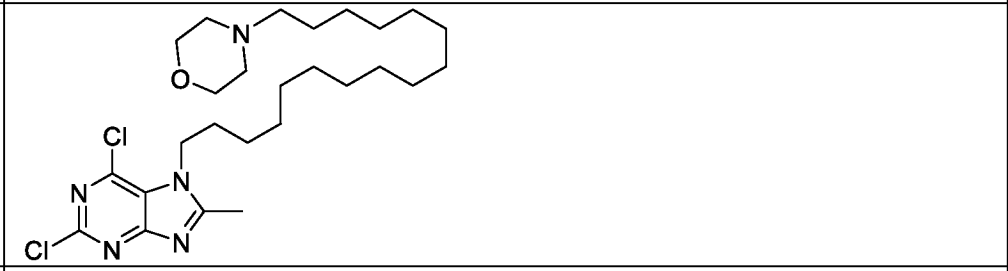
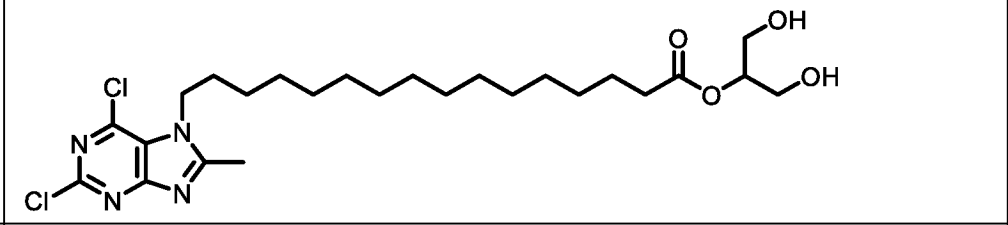
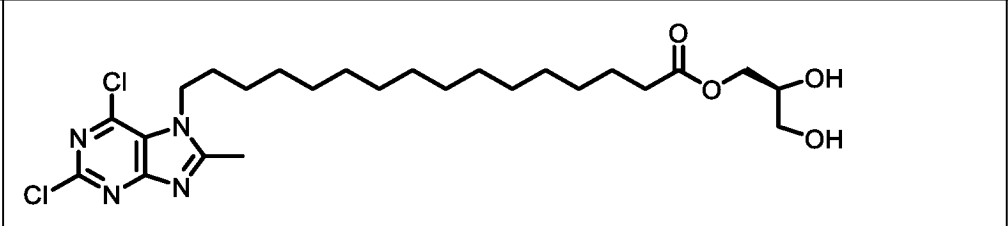
60		C
61		A
62		B
63		A
64		E
65		B
66		B
67		B

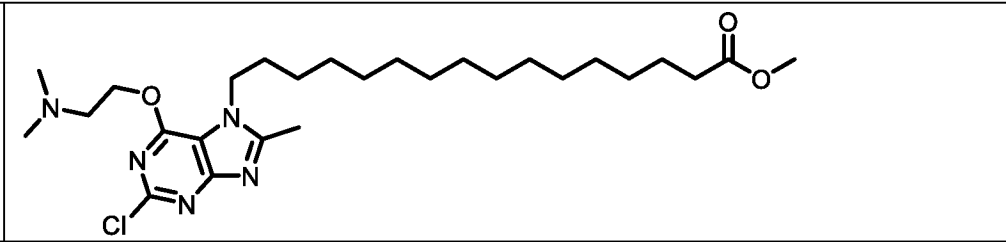
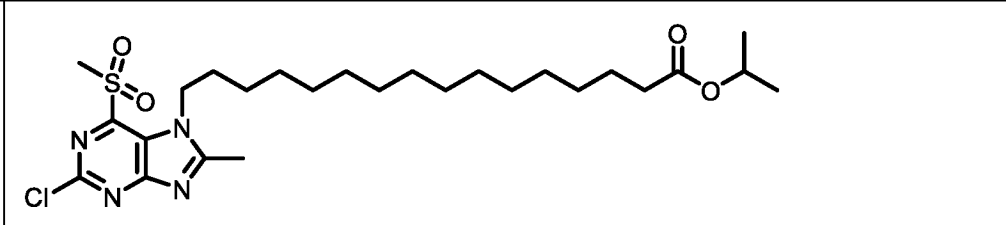
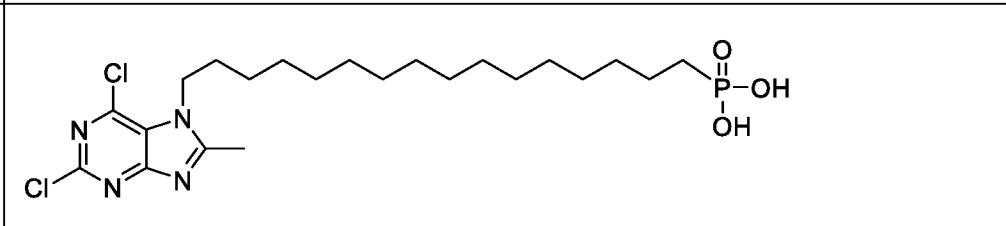
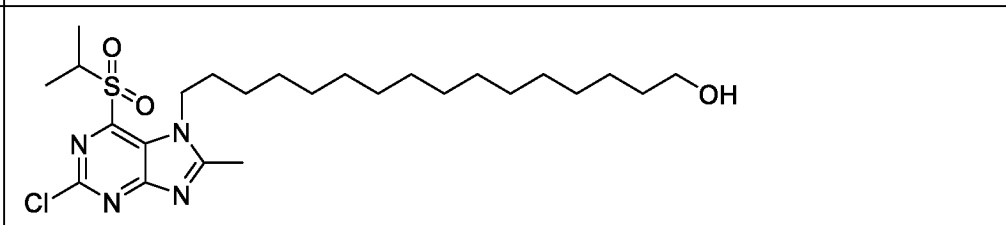
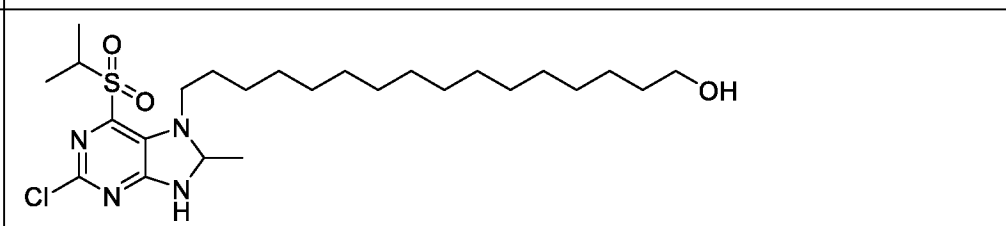
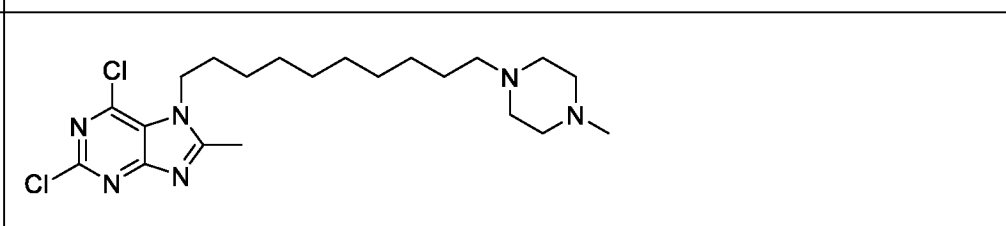
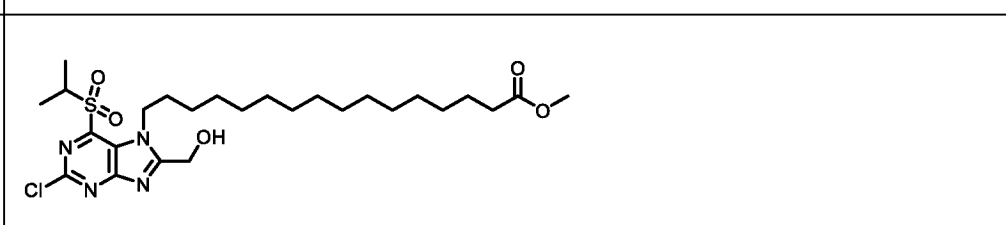
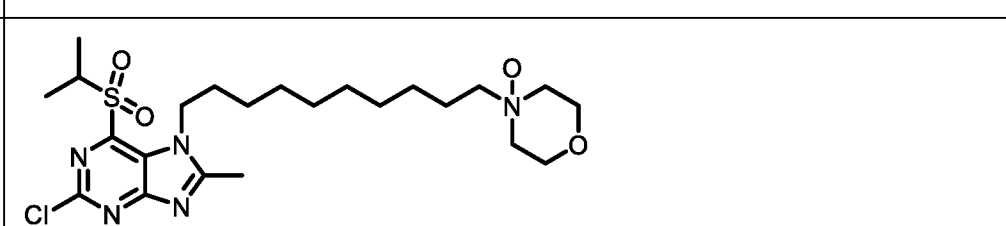
68		C
69		A
70		B
71		B
72		D
73		D
74		A
75		A

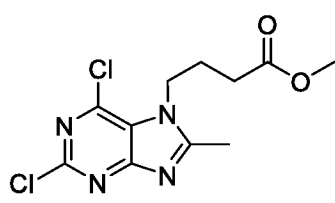
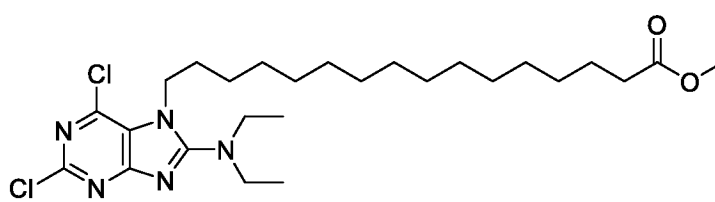
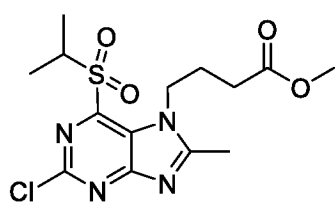
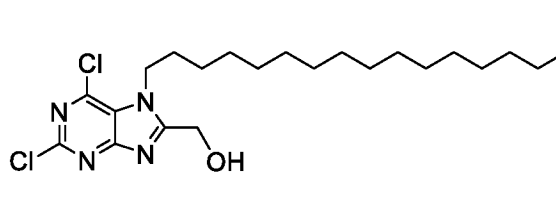
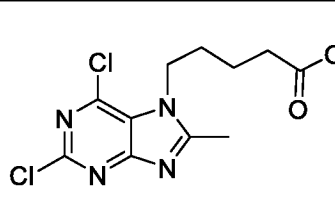
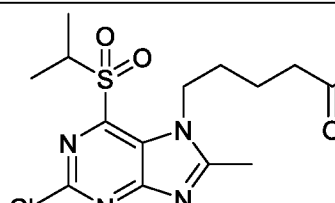
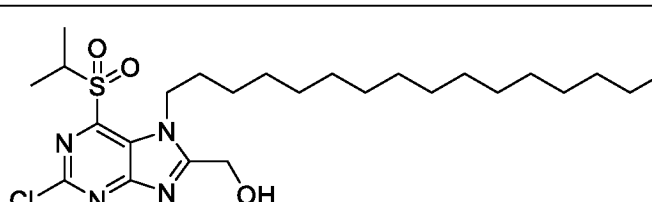
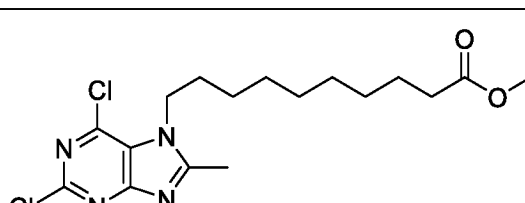
76		C
77		A
78		A
79		A
80		E
81		B
82		C
83		E

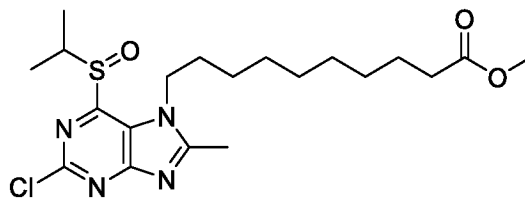
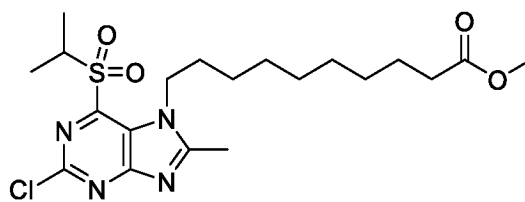
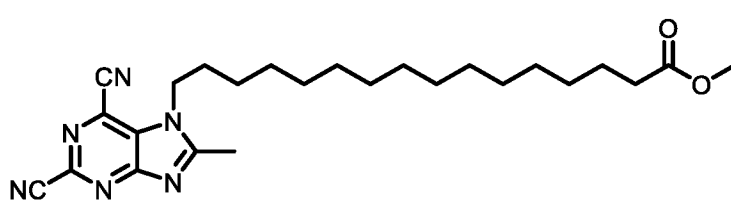
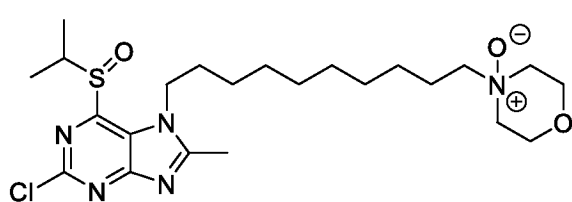
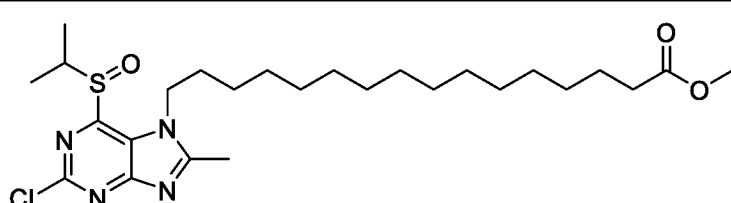
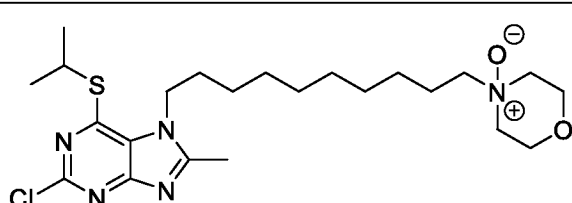
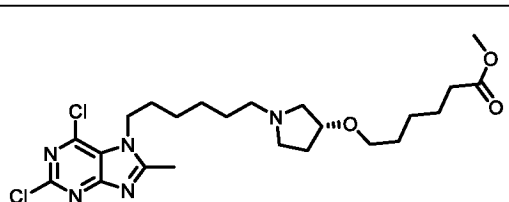
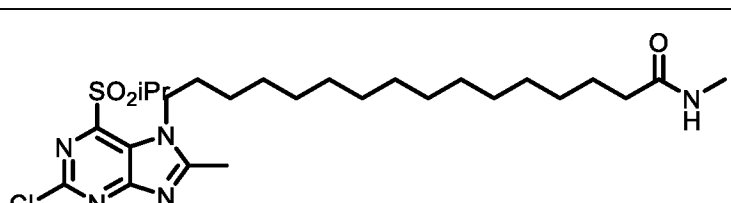
84		B
85		B
86		B
87		D
88		E
89		A
90		C
91		A

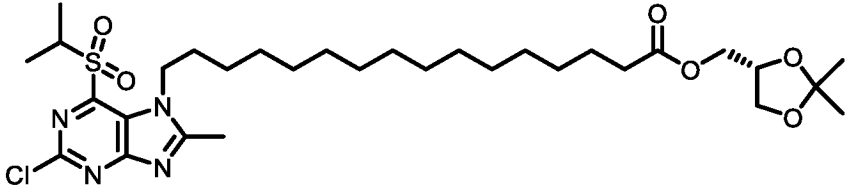
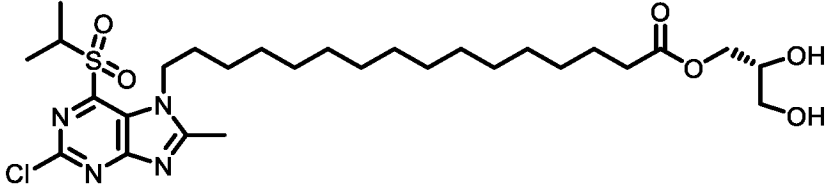
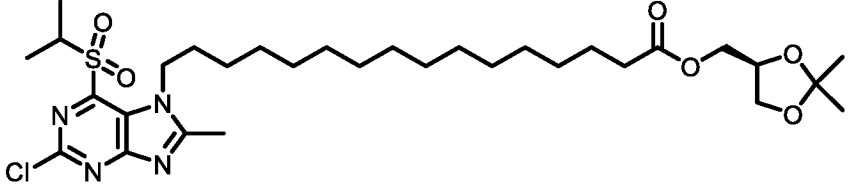
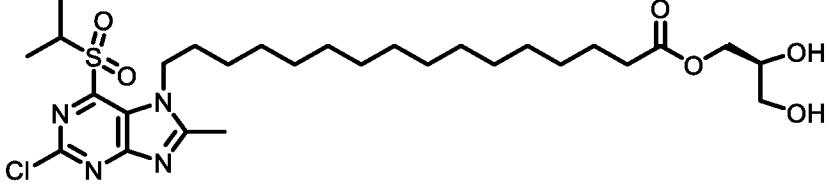
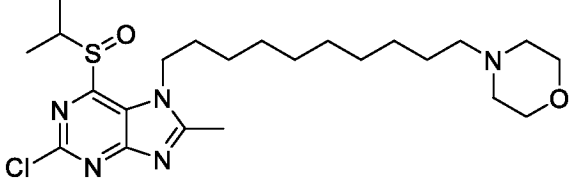
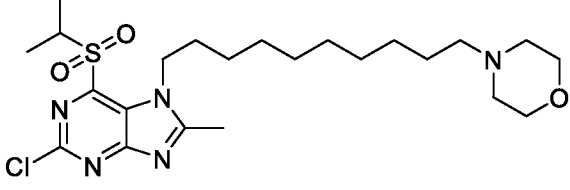
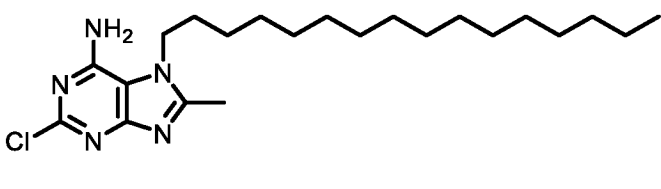
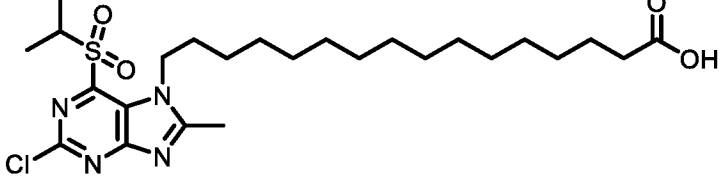
92		A
93		A
94		A
95		E
96		A
97		A
98		B
99		B

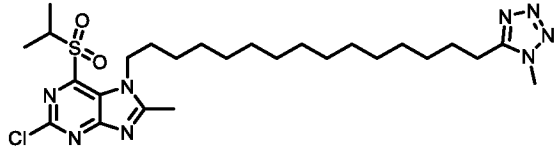
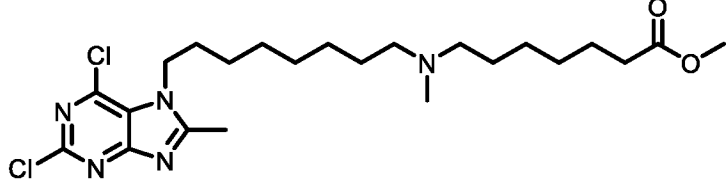
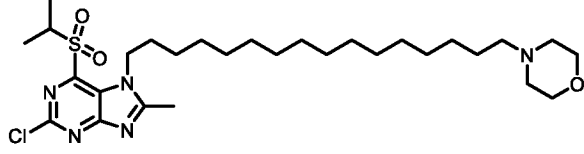
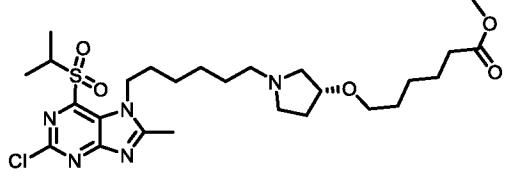
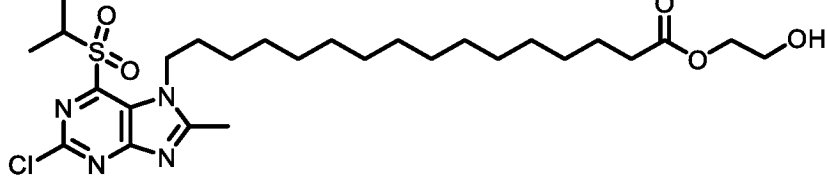
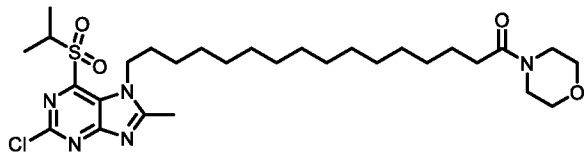
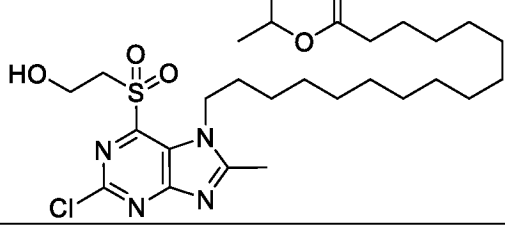
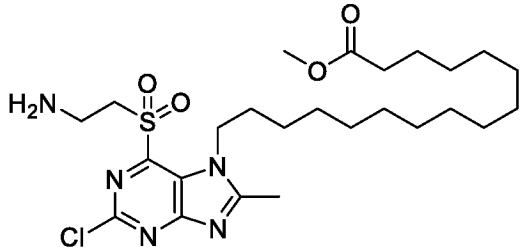
100		C
101		A
102		A
103		C
104		A
105		A
106		B
107		B

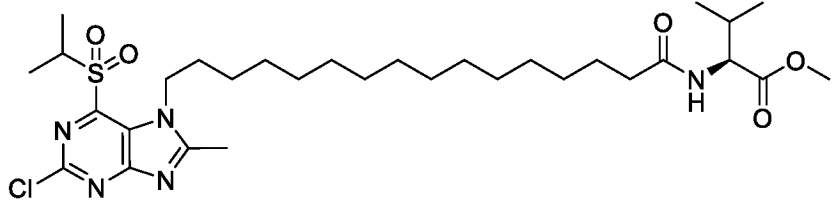
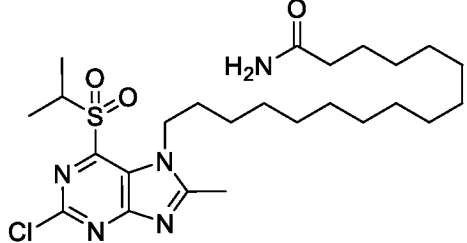
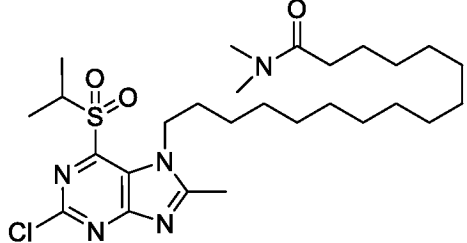
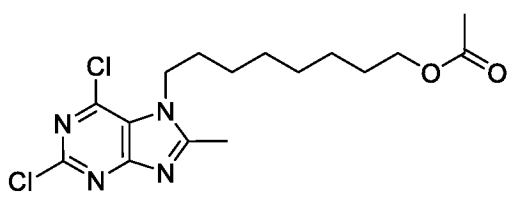
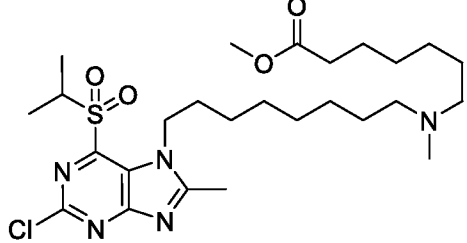
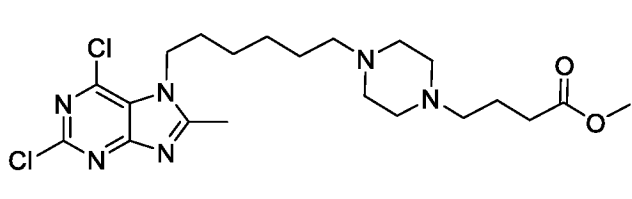
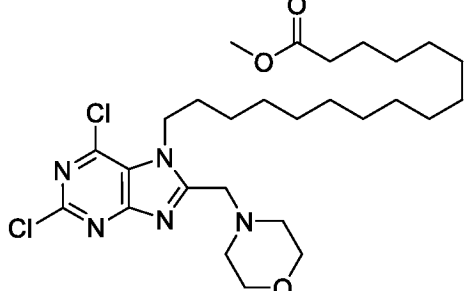
108		B
109		A
110		E
111		A
112		B
113		B
114		A
115		E

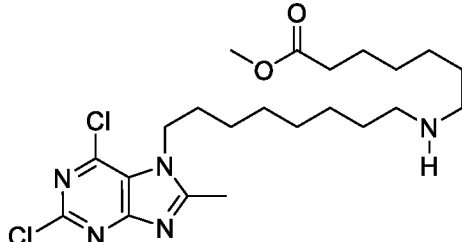
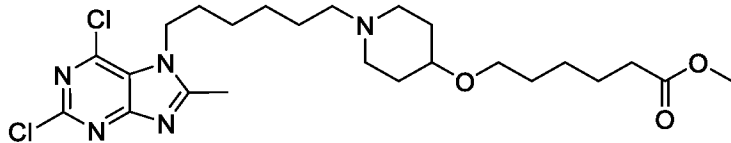
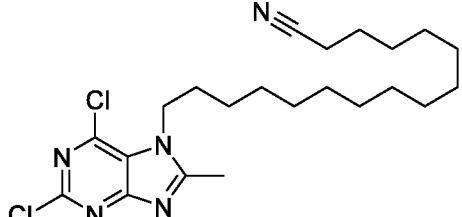
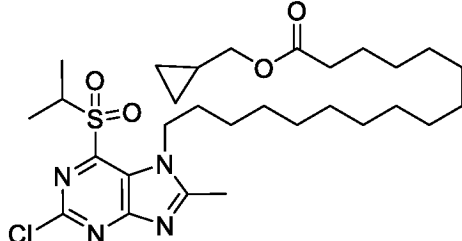
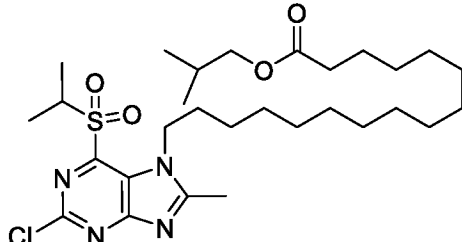
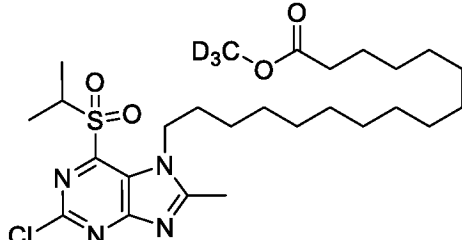
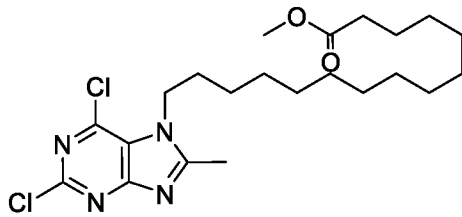
116		C
117		C
118		B
119		A
120		C
121		B
122		A
123		B

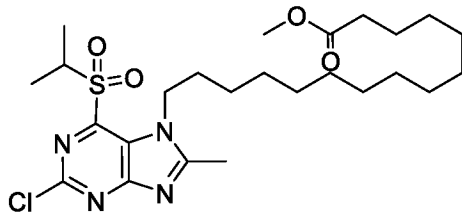
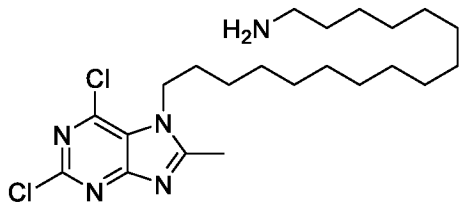
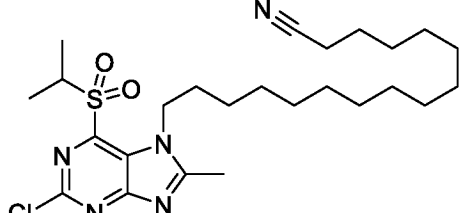
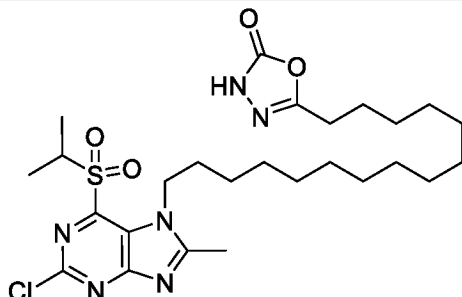
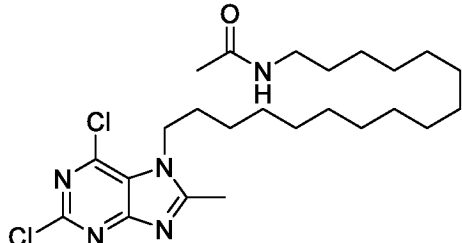
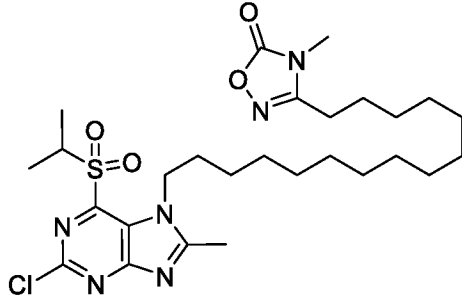
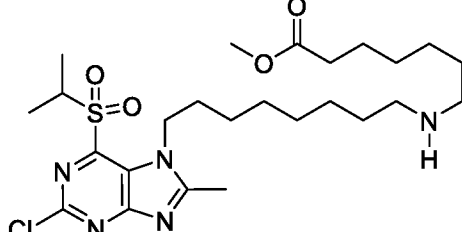
124		A
125		B
126		E
127		E
128		A
129		E
130		A
131		A

132		A
133		B
134		A
135		A
136		A
137		B
138		A
139		A

140		A
141		A
142		A
143		B
144		A
145		A
146		A
147		B

148		A
149		A
150		A
151		B
152		B
153		B
154		A

155		A
156		B
157		A
158		A
159		B
160		A
161		A

162		A
163		A
164		A
165		A
166		A
167		A
168		A

Ключ активности: 1 нМ - 1 мкМ = А; 1 мкМ - 5 мкМ = В; 5 мкМ - 10 мкМ = С; 10 мкМ - 20 мкМ = D; и >20 мкМ = E.

Пример 3. Моделированный общий протокол для оценки иллюстративных соединений по настоящему изобретению в исследовании в отношении токсичности

Оценка *in vitro*. Клетки HEK293 и полученные из HEK293 SZ14, HEK293T, HEK293T, экспрессирующие STING дикого типа, HepG2, Huh7, HCT116 и A549 dual WT STING высевали в 96-луночные планшеты и обрабатывали разными концентрациями соединений в течение 19 ч. Выживаемость клеток наблюдали с применением CellTiter-glo (Promega). Значения CC_{50} рассчитывали с применением Xlfit.

Пример 4. Общий протокол для оценки иллюстративных соединений по настоящему изобретению в исследовании в отношении токсичности

Оценка *in vivo*. Группу, состоящую из 5 мышей C57BL/6 (самок, возрастом 12 недель), обрабатывали посредством *i.p.* инъекции среды-носителя (90% солевой раствор/5% спирт, представляющий собой этанол/5% кремофор) при 10 мг/кг, 5 мг/кг и 1 мг/кг. Вес тела мышей записывали каждые два дня в течение 5 дней.

Пример 5. Общий протокол для оценки иллюстративных соединений по настоящему изобретению в отношении их способности противодействовать индуцированной синтетическим агонистом STING активности цитокинов у мышей

Группу мышей предварительно обрабатывали средой-носителем или соединением (10 мг/кг) посредством *i.p.* инъекции в течение 1 ч. с последующей обработкой синтетическим антагонистом STING (2 мг/кг. *i.p.*). Образцы крови, селезенки и печени собирали в моменты времени, составлявшие 1 ч., 4 ч. и 24 ч. после обработки агонистом. Выработка $IFN-\beta$ наблюдали с применением ELISA. Начальный уровень $IFN-\beta$ у необработанных мышей ($n=2$) был необнаруживаемым. Выработка RANTES наблюдали с применением ELISA. Начальный уровень RANTES у необработанных мышей ($n=2$) в крови (необнаруживаемый), в селезенке (26,6 нг/г селезенки), в печени (6,17 нг/г печени). Результаты таких исследований изображены на фиг. 1–3.

Пример 6. Общий протокол для оценки иллюстративных соединений по настоящему изобретению в отношении их способности противодействовать индуцированной 2',3'-cGAMP активности цитокинов у мышей

Группу мышей предварительно обрабатывали средой-носителем или соединением (10 мг/кг) посредством *i.p.* инъекции в течение 1 ч. с последующей обработкой с помощью 2'3'-cGAMP (10 мг/кг. *i.p.*). Образцы крови собирали в моменты времени, составлявшие 4 ч. и 6 ч. после обработки с помощью cGAMP. Выработка $IFN-\beta$ наблюдали с применением ELISA. Результаты данного исследования изображены на фиг. 4.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

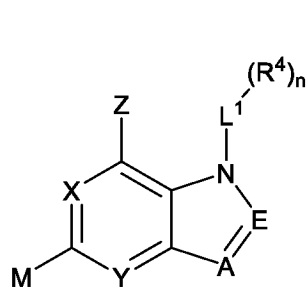
Все публикации заявок на патент США и согласно РСТ и патенты США, упомянутые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки в полном их объеме, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, в том числе любые приведенные в данном документе определения, будет иметь преимущественную силу.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

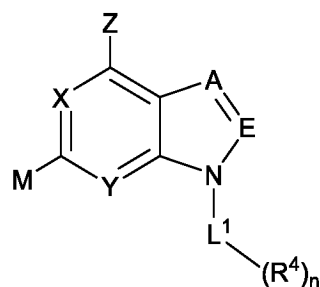
Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничительным. Многие варианты настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области после рассмотрения настоящего описания и нижеприведенной формулы изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен устанавливаться со ссылкой на пункты формулы изобретения вместе с полным объемом их эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

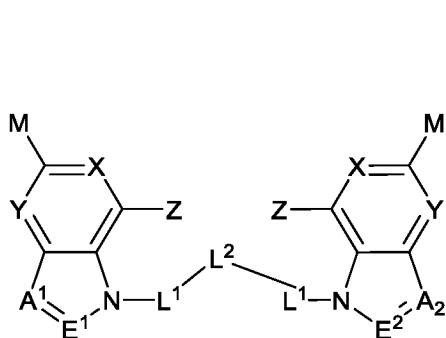
1. Соединение формулы I, II, III, IV или V,



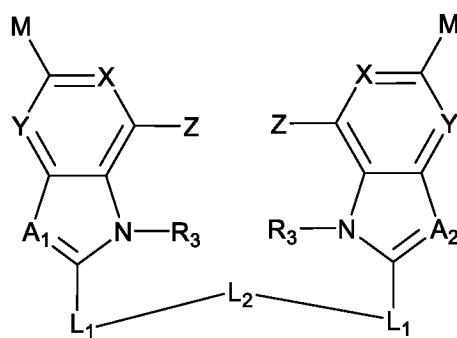
I



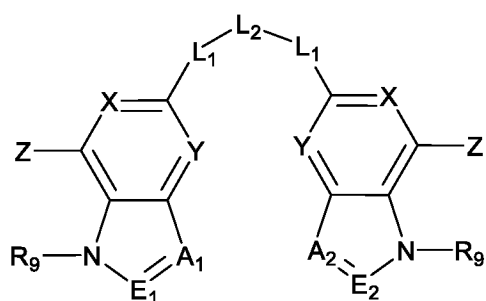
II



III



IV



V,

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

каждый из A, A₁ и A₂ независимо представляет собой N или CH;

каждый из E, E₁ и E₂ независимо представляет собой N или CR³;

X представляет собой N или CH;

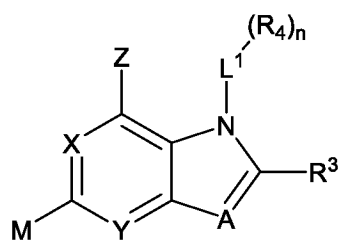
Y представляет собой N или CH;

каждый из M и Z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN,

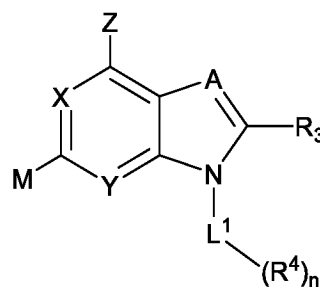
CF₃, алкилокси, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₂N(R¹)(R²), OR¹, NHCOR¹, NHSO₂R¹,

NHCONHR^1 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$, COR^1 , CO_2R^1 , $\text{CON}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и гетероциклила; каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, S, $\text{N}(\text{R}^{10})$, алкиленила, алкениленила, алкиниленила, ацила, гетероарила, амидо, сульфонамидо и гетероалкиленила; или L^1 или L^2 связан с R^3 или Z с образованием циклоалкила, арила, амидо, сульфонамидо или гетероарила; каждый из R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, ацила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, арила, аралкила, гетероарила, аминокислоты и сложного аминоксифира; или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила; R^3 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкилоксиалкил, аминоксилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклилалкил, SOR^5 , SO_2R^5 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, COR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, галоген, CN, CF_3 , SR^5 , OR^5 , NHCOR^5 , NHCONHR^5 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^5$ или $\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, CF_3 , SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, OR^7 , NHCOR^7 , NHSO_2R^7 , NHCONHR^7 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^7$, $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$, $\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, COR^7 , CO_2R^7 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{CON}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$ или $\text{OP}(\text{S})(\text{OR}^7)_2$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклил; и n представляет собой целое число от 0 до 18.

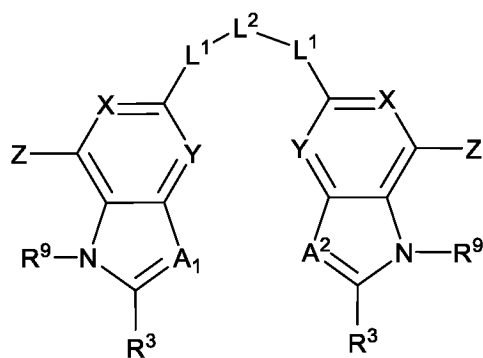
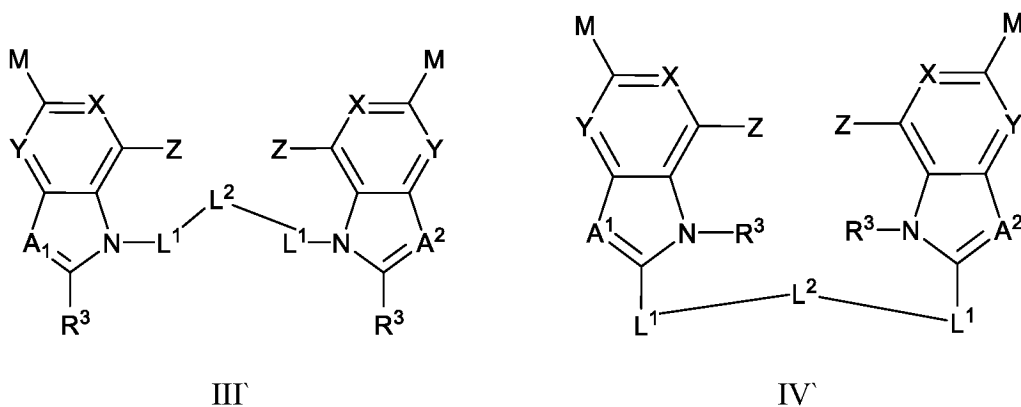
2. Соединение по п. 1, где E представляет собой CR^3 .
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где E_1 представляет собой CR^3 .
4. Соединение по любому из пп. 1–3, где E_2 представляет собой CR^3 .
5. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой I, II, III, IV или V,



I



II



или его фармацевтически приемлемая соль;

где

каждый из A, A₁ и A₂ независимо представляет собой N или CH;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

каждый из M и Z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, CF₃, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₂N(R¹)(R²), OR¹, NHCOR¹, NHSO₂R¹, NHCONHR¹, NHSO₂NHR¹, N(R¹)(R²), COR¹, CO₂R¹, CON(R¹)(R²), алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и гетероциклила;

каждый из L¹ и L² независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, S, N(R¹⁰), алкиленила, алкениленила, алкиниленила, гетероарила, амидо, сульфонамидо и гетероалкиленила; или L¹ или L² связан с R³ или Z с образованием циклоалкила, арила, амидо, сульфонамидо или гетероарила;

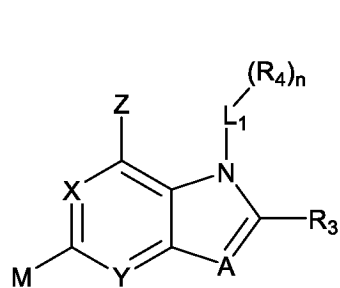
каждый из R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, гидроксильного алкила, алкинила, ацила, циклоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила и гетероарила;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, SOR^5 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^5)(R^6)$, COR^5 , $CON(R^5)(R^6)$, галоген, CN, CF_3 , SR^5 , OR^5 , $NHCOR^5$, $NHCONHR^5$, $NHSO_2NHR^5$ или $N(R^5)(R^6)$;

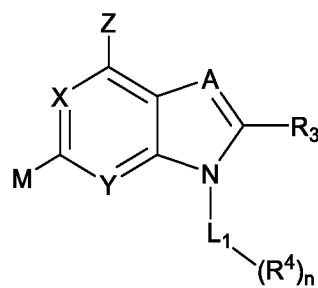
каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN, CF_3 , SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)(R^8)$, OR^7 , $NHCOR^7$, $NHSO_2R^7$, $NHCONHR^7$, $NHSO_2NHR^7$, $N(R^7)(R^8)$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)(R^8)$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

n представляет собой целое число от 0 до 18.

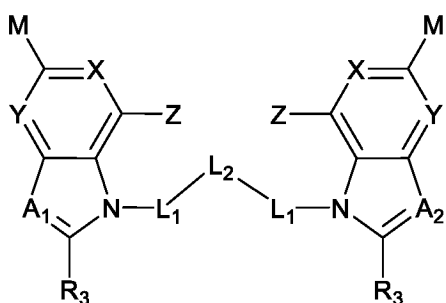
6. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой I'', II'', III'', IV'' или V'',



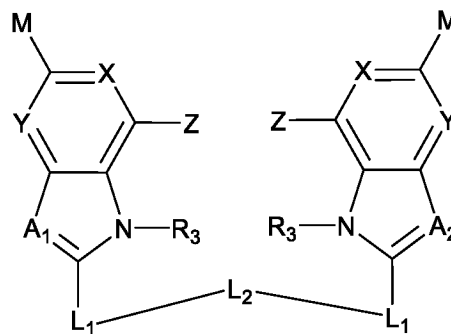
I''



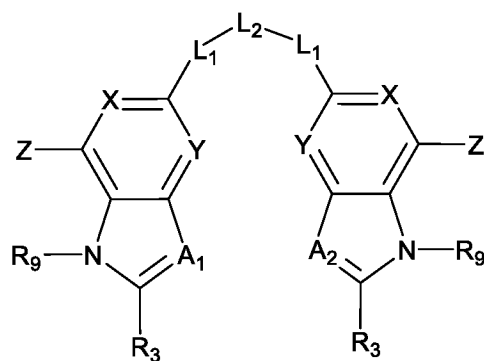
II''



III''



IV''



V''

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

каждый из A, A₁ и A₂ независимо представляет собой N или CH;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

каждый из M и Z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, CF₃, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₂N(R¹)(R²), OR¹, NHCOR¹, NHSO₂R¹, NHCONHR¹, NHSO₂NHR¹, N(R¹)(R²), COR¹, CO₂R¹, CON(R¹)(R²), алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и гетероциклила;

каждый из L¹ и L² независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, S, N(R¹⁰), алкиленила, алкениленила и алкиниленила; или L¹ или L² связан с R³ или Z с образованием циклоалкила, арила или гетероарила;

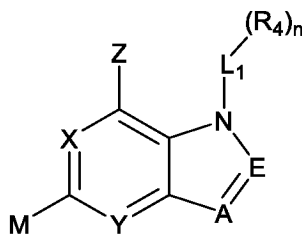
каждый из R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила;

R³ представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, SOR⁵, SO₂R⁵, SO₂N(R⁵)(R⁶), COR⁵ или CON(R⁵)(R⁶);

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, CF₃, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)(R⁸), OR⁷, NHCOR⁷, NHSO₂R⁷, NHCONHR⁷, NHSO₂NHR⁷, N(R⁷)(R⁸), COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)(R⁸), алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклил; и

n представляет собой целое число от 0 до 10.

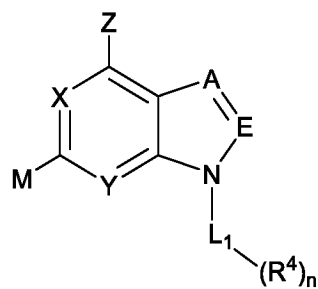
7. Соединение по любому из пп. 1–6, где соединение представлено формулой I,



I,

или его фармацевтически приемлемая соль.

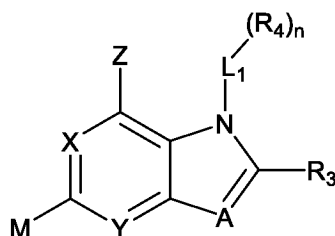
8. Соединение по любому из пп. 1–6, где соединение представлено формулой II,



II,

или его фармацевтически приемлемая соль.

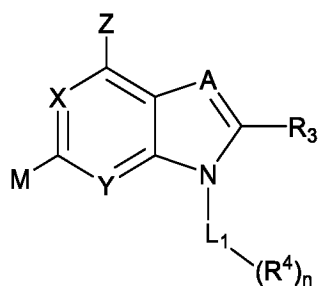
9. Соединение по любому из пп. 1–6, где соединение представлено формулой I,



I,

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп. 1–6, где соединение представлено формулой II,



II,

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп. 1–10, где A представляет собой CH.

12. Соединение по любому из пп. 1–10, где A представляет собой N.

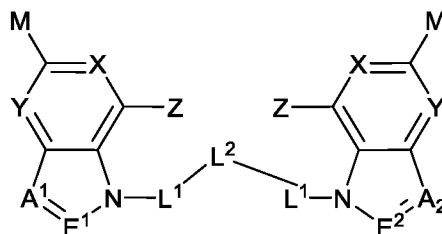
13. Соединение по любому из пп. 1–12, где L¹ представляет собой C₁-C₁₅алкиленил или C₁-C₁₅гетероалкиленил (например, триэтиленгликолил).

14. Соединение по любому из пп. 1–13, где L^1 представляет собой C_1 алкиленил, C_1 - C_6 алкиленил, C_1 - C_7 алкиленил, C_1 - C_9 алкиленил, C_1 - C_{10} алкиленил, C_1 - C_{15} алкиленил или C_1 - C_{16} алкиленил.
15. Соединение по любому из пп. 1–13, где L^1 представляет собой C_1 алкиленил, C_1 - C_6 алкиленил, C_1 - C_7 алкиленил, C_1 - C_9 алкиленил, C_1 - C_{10} алкиленил или C_1 - C_{15} алкиленил.
16. Соединение по любому из пп. 1–14, где L^1 представляет собой C_1 алкиленил, C_2 алкиленил, C_3 алкиленил, C_4 алкиленил, C_5 алкиленил, C_6 алкиленил, C_7 алкиленил, C_9 алкиленил, C_{10} алкиленил, C_{15} алкиленил или C_{16} алкиленил.
17. Соединение по любому из пп. 1–14, где L^1 представляет собой C_1 алкиленил, C_2 алкиленил, C_3 алкиленил, C_4 алкиленил, C_5 алкиленил, C_6 алкиленил, C_7 алкиленил, C_9 алкиленил, C_{10} алкиленил или C_{15} алкиленил.
18. Соединение по любому из пп. 1–14, где L_1 представляет собой C_{11} гетероалкиленил (например, триэтиленгликолил).
19. Соединение по любому из пп. 1–14, где L_1 представляет собой ацил (например, C_4 ацил).
20. Соединение по любому из пп. 1–19, где углерод в L^1 заменен гетероциклилом (например, пирролидинилом, пиперидинилом или пиперазинилом).
21. Соединение по любому из пп. 1–20, где углерод в L^1 заменен кислородом.
22. Соединение по любому из пп. 1–21, где углерод в L^1 заменен азотом (например, -NH- или -N(алкил)-).
23. Соединение по любому из пп. 1–22, где R^4 представляет собой CO_2R^7 , COR^7 , арил (например, метоксифенил), гетероциклил (например, пиперазинонил), OR^7 , гетероциклил (например, морфолинил), гетероарил (например, тетразолил или метилтетразолил), $CON(R^7)(R^8)$, $OP(O)(OR^7)_2$ или $OP(S)(OR^7)_2$.
24. Соединение по п. 23, где R^7 и R^8 объединены с образованием гетероциклила (например, пиперидинила или морфолинила).

25. Соединение по любому из пп. 1–23, где R^4 представляет собой CO_2R^7 , арил (например, метоксифенил), гетероциклил (например, пиперазинонил) или OR^7 .
26. Соединение по п. 25, где гетероциклил содержит азот (например, пиперидинил).
27. Соединение по п. 25, где гетероциклил содержит азот (например, пиперидинил, метилпиперидинил или оксадиазолонил).
28. Соединение по любому из пп. 25–27, где азот замещен кислородом (например, оксид).
29. Соединение по любому из пп. 25–27, где азот замещен ацилом.
30. Соединение по любому из пп. 1–29, где R^4 представляет собой $OC(O)R^7$.
31. Соединение по любому из пп. 1–29, где R^4 представляет собой COR^7 .
32. Соединение по любому из пп. 131, где R^7 представляет собой алкил (например, метил, этил, изопропил или третичный бутил), гетероалкил, аралкил (например, метоксифенилметиленил), гидроксиалкил (например, гидроксиэтил, гидроксипропил или дигидроксипропил) или гетероциклилалкил (например, диметилдиоксоланметил).
33. Соединение по любому из пп. 1–32, где R^7 представляет собой ацил (например, $C(O)CH_3$).
34. Соединение по любому из пп. 1–32, где R^7 представляет собой аминокислоту или сложный аминокэфир.
35. Соединение по п. 34, где аминокислота или сложный аминокэфир являются такими, которые встречаются в природе.
36. Соединение по п. 34 или 35, где сложный аминокэфир представляет собой сложный метиловый эфир валина.
37. Соединение по любому из пп. 1–36, где R^7 представляет собой алкил (например, метил или этил) или аралкил (например, метоксифенилметиленил).

38. Соединение по любому из пп. 1–36, где R^7 представляет собой алкил (например, метил, этил или изопропил).
39. Соединение по любому из пп. 1–36, где R^7 представляет собой гетероалкил (например, диэтиленгликолил, гидроксиэтил, гидроксипропил или дигидроксипропил).
40. Соединение по любому из пп. 1–36, где R^7 представляет собой циклоалкилалкил (например, циклопропилалкил).
41. Соединение по любому из пп. 1–36, где R^7 представляет собой дейтероалкил (например, дейтерометил).
42. Соединение по любому из пп. 37–41, где углерод в R^7 , который связан с R^4 , находится в *S*-конфигурации.
43. Соединение по любому из пп. 37–41, где углерод в R^7 , который связан с R^4 , находится в *R*-конфигурации.
44. Соединение по любому из пп. 38–43, где R^7 замещен гидроксилом.
45. Соединение по любому из пп. 1–41, где R^7 представляет собой H.
46. Соединение по любому из пп. 1–45, где один или несколько атомов водорода в R^7 заменены дейтерием.
47. Соединение по любому из пп. 1–31, где R^4 представляет собой $OP(O)(OR^7)_2$ или $OP(S)(OR^7)_2$.
48. Соединение по п. 47, где каждый R^7 представляет собой H.
49. Соединение по п. 47, где один R^7 представляет собой H, и другой R^7 представляет собой алкил (например, цианоэтил).
50. Соединение по любому из пп. 1–31, где R^4 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$.
51. Соединение по любому из пп. 1–31, где R^4 представляет собой $N(R^7)(R^8)$.

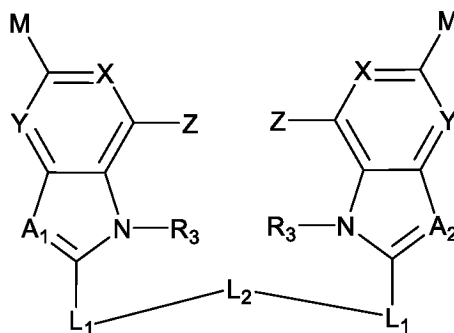
52. Соединение по п. 50 или п. 51, где R^7 и R^8 одновременно представляют собой H.
53. Соединение по п. 50 или п. 51, где R^7 представляет собой H, и R^8 представляет собой алкил (например, метил).
54. Соединение по п. 50 или п. 51, где R^7 представляет собой H, и R^8 представляет собой ацил (например, ацетил).
55. Соединение по п. 50 или п. 51, где R^7 и R^8 одновременно представляют собой алкил (например, метил).
56. Соединение по любому из пп. 1–22, где R^4 представляет собой галоген (например, хлор).
57. Соединение по любому из пп. 1–22, где R^4 представляет собой CN.
58. Соединение по любому из пп. 1–57, где n равняется 0, 1 или 2.
59. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение представлено формулой III,



III,

или его фармацевтически приемлемая соль.

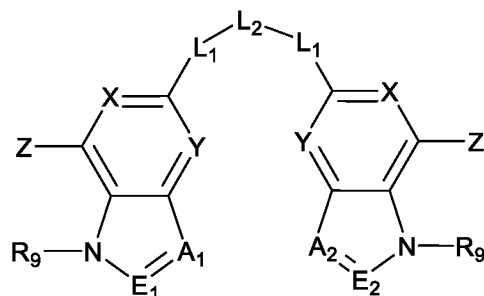
60. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение представлено формулой IV,



IV,

или его фармацевтически приемлемая соль.

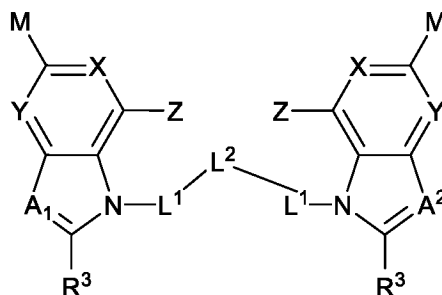
61. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение представлено формулой V,



V,

или его фармацевтически приемлемая соль.

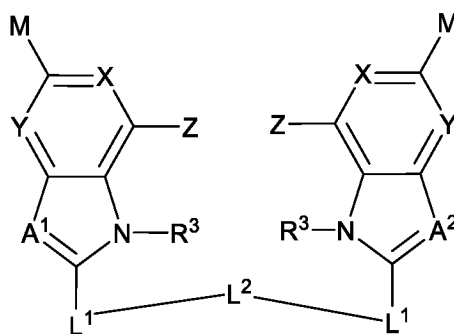
62. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение представлено формулой III,



III,

или его фармацевтически приемлемая соль.

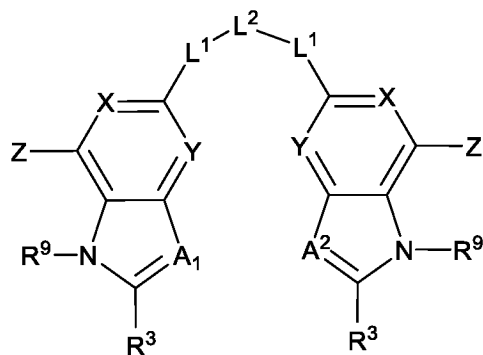
63. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение представлено формулой IV,



IV,

или его фармацевтически приемлемая соль.

64. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение представлено формулой V,



V,

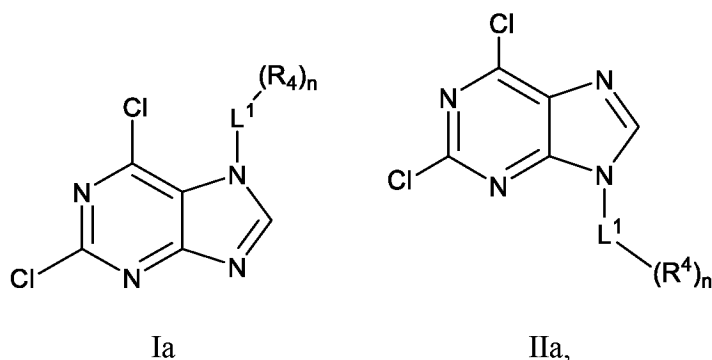
или его фармацевтически приемлемая соль.

65. Соединение по любому из пп. 59–64, где A₁ представляет собой N.
66. Соединение по любому из пп. 59–64, где A₂ представляет собой N.
67. Соединение по любому из пп. 59–64, где L¹ представляет собой C₁-C₁₇алкиленил, C₁-C₁₇алкениленил или C₁-C₁₇алкиниленил.
68. Соединение по любому из пп. 59–67, где L¹ представляет собой C₄алкиленил, C₈алкиленил, C₁₀алкиленил или C₁₂алкиленил.
69. Соединение по любому из пп. 59–68, где каждый L¹ представляет собой кислород.
70. Соединение по любому из пп. 59–68, где каждый L¹ представляет собой связь.
71. Соединение по любому из пп. 59-70, где L² представляет собой C₁-C₁₇алкиленил, C₁-C₁₇алкениленил или C₁-C₁₇алкиниленил.
72. Соединение по любому из пп. 59–70, где L² представляет собой C₁-C₁₇алкиленил.
73. Соединение по любому из пп. 59–70, где L² представляет собой C₂алкиленил или C₄алкиленил.
74. Соединение по любому из пп. 59–70, где L² представляет собой C₄алкениленил.
75. Соединение по п. 74, где стереохимия алкена соответствует *цис*.

76. Соединение по п. 474, где стереохимия алкена соответствует *транс*.
77. Соединение по любому из пп. 60–76, где углерод в L^1 или L^2 заменен ацилом или амидо.
78. Соединение по любому из пп. 60–77, где углерод в L^1 или L^2 заменен сульфонамидо.
79. Соединение по любому из пп. 60–78, где углерод в L^1 или L^2 замещен оксо (т. е. =O).
80. Соединение по любому из пп. 60–79, где углерод в L^1 или L^2 замещен CO_2R^{11} .
81. Соединение по п. 80, где R^{11} представляет собой алкил (например, метил).
82. Соединение по любому из пп. 1–81, где X представляет собой N.
83. Соединение по любому из пп. 1–81, где X представляет собой NH.
84. Соединение по любому из пп. 1–83, где Y представляет собой N.
85. Соединение по любому из пп. 1–83, где Y представляет собой NH.
86. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой водород.
87. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой алкил (например, метил).
88. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой галогеналкил (например, хлорметил).
89. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой алкилоксиалкил (например, метоксиметил).
90. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой гидроксиалкил (например, гидроксиметил).

91. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой аминоалкил (например, диэтиламино).
92. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой гидроксил.
93. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой арил (например, фенил).
94. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой алкинил (например, этинил).
95. Соединение по п. 94, где алкин замещен циклоалкилом (например, циклопропилом).
96. Соединение по любому из пп. 1–85, где R^3 представляет собой гетероциклилалкил (например, морфолинилалкил).
97. Соединение по любому из пп. 1–96, где Z представляет собой водород.
98. Соединение по любому из пп. 1–96, где Z представляет собой алкилокси (например, этилокси).
99. Соединение по любому из пп. 1–96, где Z представляет собой гидроксил или галоген (например, Cl).
100. Соединение по любому из пп. 1–95, где Z представляет собой CN.
101. Соединение по любому из пп. 1–95, где Z представляет собой амино (например, NH_2).
102. Соединение по любому из пп. 1–95, где Z представляет собой SR^1 , SO_2R^1 или $N(R^1)(R^2)$.
103. Соединение по п. 102, где R^1 представляет собой водород или алкил (например, метил, этил или гексил).

104. Соединение по п. 102, где R^1 представляет собой алкил (например, метил, этил, изопропил или гексил).
105. Соединение по п. 103 или п. 104, где алкил замещен сульфонидами (например, SO_2NH_2) или карбоксилем (например, CO_2H).
106. Соединение по п. 103 или п. 104, где алкил замещен аминами или алкиламинами (например, диметиламином).
107. Соединение по п. 103 или п. 104, где алкил замещен гидроксильной группой.
108. Соединение по п. 103 или п. 104, где алкил замещен гетероциклическим ядром (например, морфолином).
109. Соединение по любому из пп. 102–108, где R^2 представляет собой водород или алкил.
110. Соединение по любому из пп. 102–108, где R^2 представляет собой алкил (например, метил).
111. Соединение по любому из пп. 1–110, где M представляет собой водород, галоген (например, Cl) или NH_2 .
112. Соединение по любому из пп. 1–111, где M представляет собой галоген (например, Cl или F).
113. Соединение по любому из пп. 1–110, где M представляет собой CN .
114. Соединение по любому из пп. 1–110, где M представляет собой $N(R^1)(R^2)$.
115. Соединение по п. 114, где R^1 представляет собой H , и R^2 представляет собой ацил.
116. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой Ia или IIa,



или его фармацевтически приемлемая соль.

117. Соединение по п. 116, где L^1 представляет собой C_1 алкиленил, C_1 - C_6 алкиленил, C_1 - C_7 алкиленил, C_1 - C_9 алкиленил, C_1 - C_{10} алкиленил или C_1 - C_{15} алкиленил.

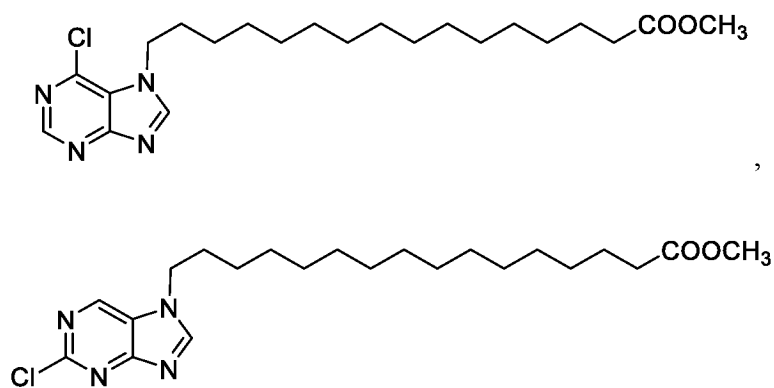
118. Соединение по п. 116 или п. 117, где L^1 представляет собой C_1 алкиленил, C_6 алкиленил, C_7 алкиленил, C_9 алкиленил, C_{10} алкиленил или C_{15} алкиленил.

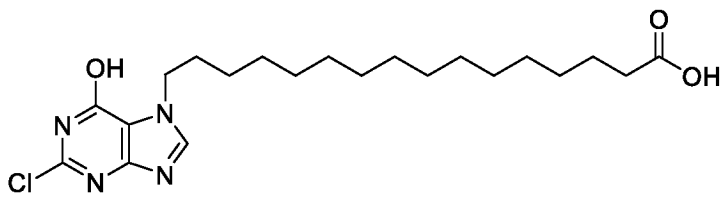
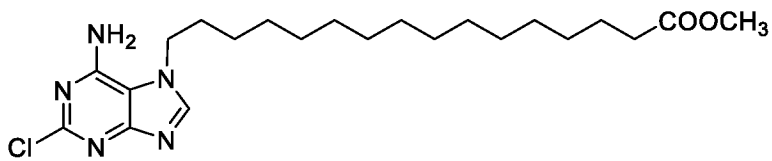
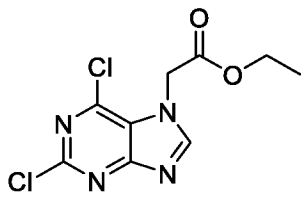
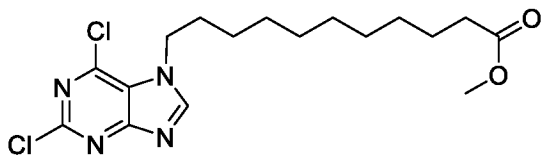
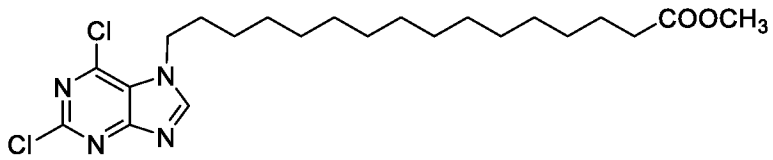
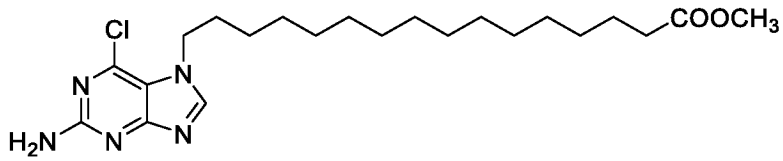
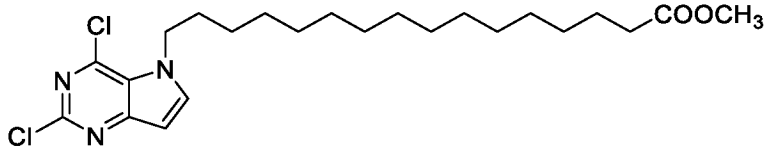
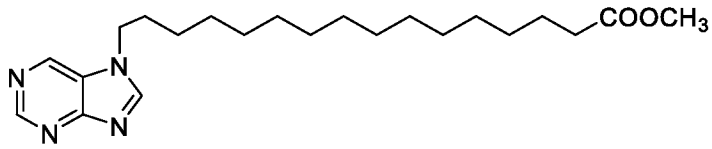
119. Соединение по любому из пп. 116-118, где R^4 представляет собой CO_2R^7 , арил (например, метоксифенил), гетероцикл (например, пиперазинонил) или OR^7 .

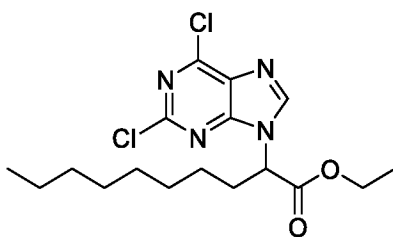
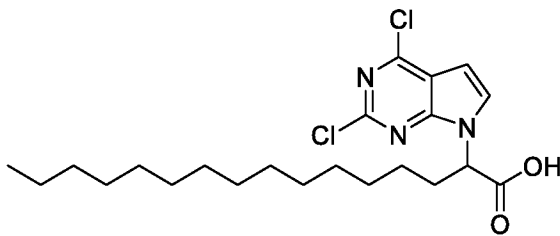
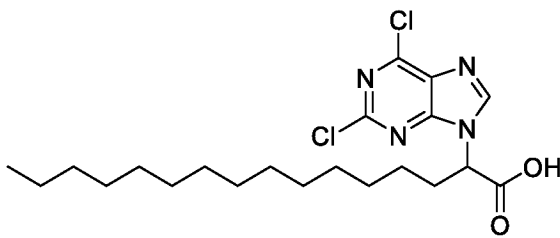
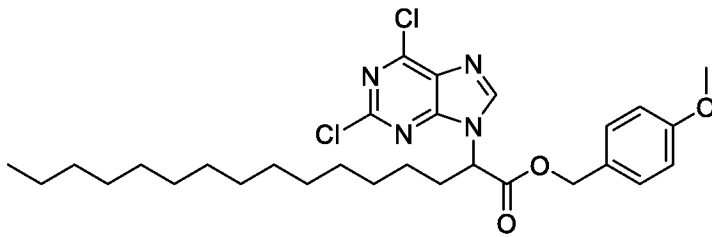
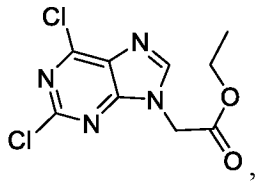
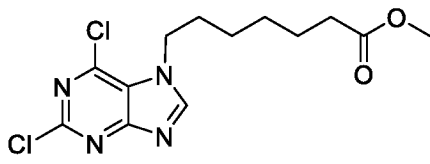
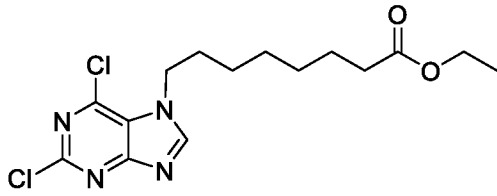
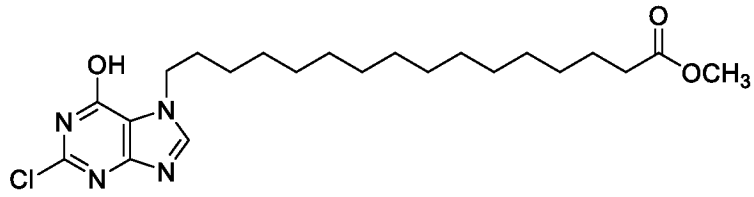
120. Соединение по п. 119, где R^1 представляет собой алкил (например, метил или этил) или аралкил (например, метоксифенилметиленил).

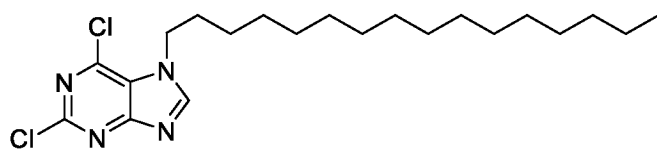
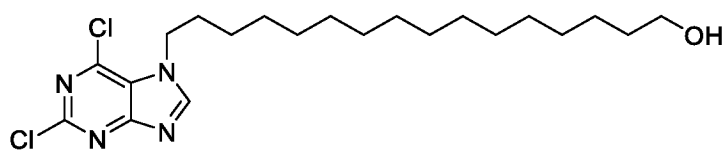
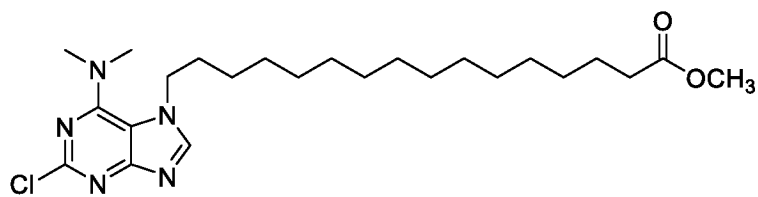
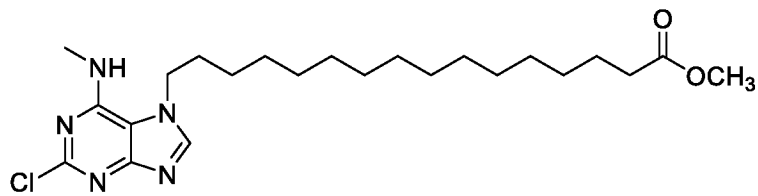
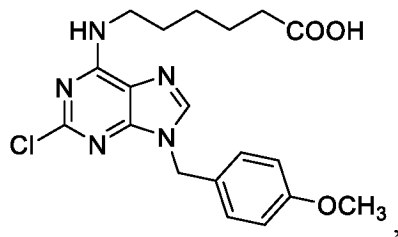
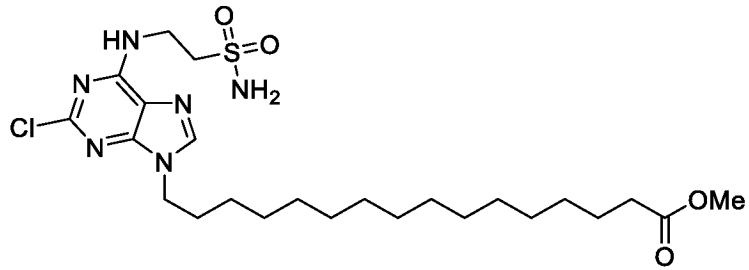
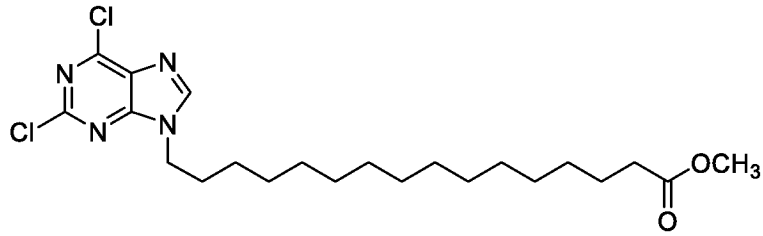
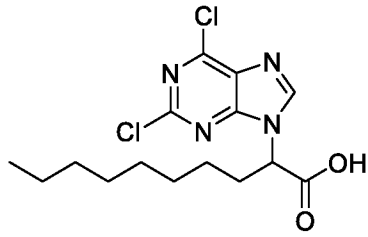
121. Соединение по любому из пп. 116-120, где n равняется 0, 1 или 2.

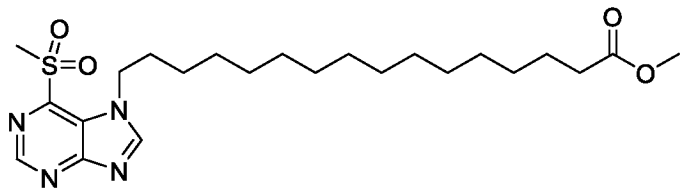
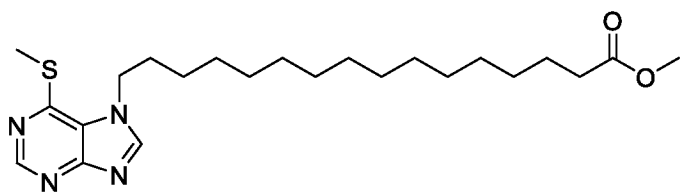
122. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



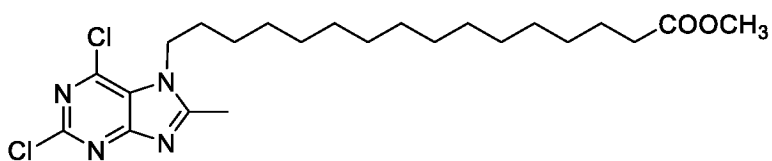








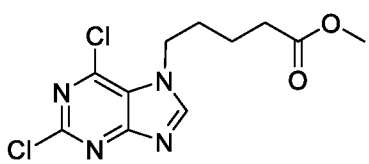
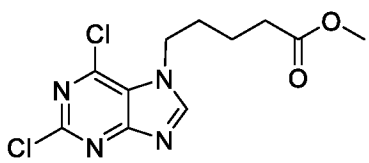
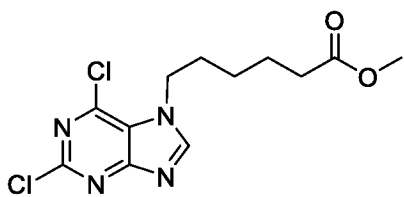
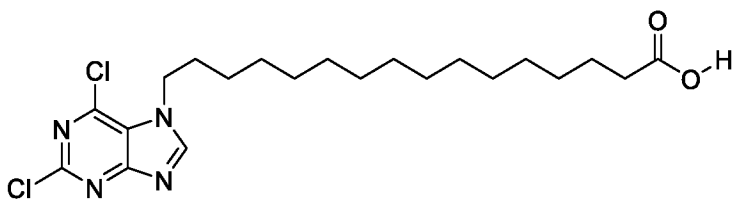
и

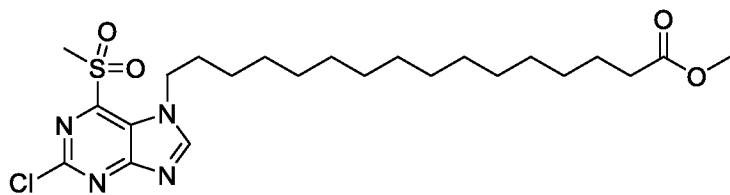
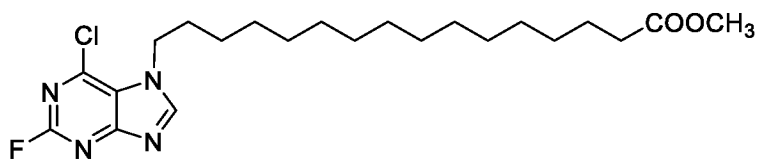
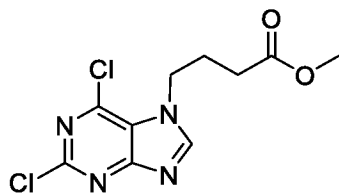
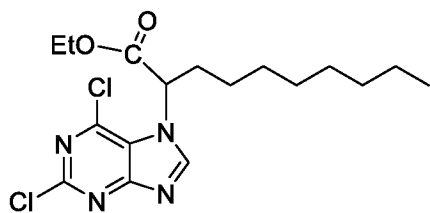
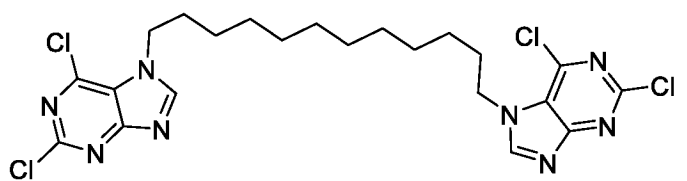
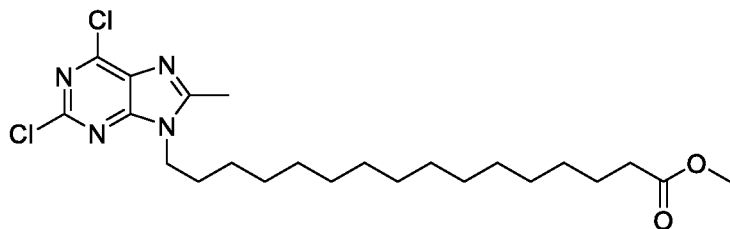
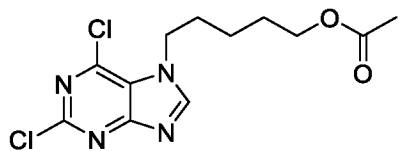


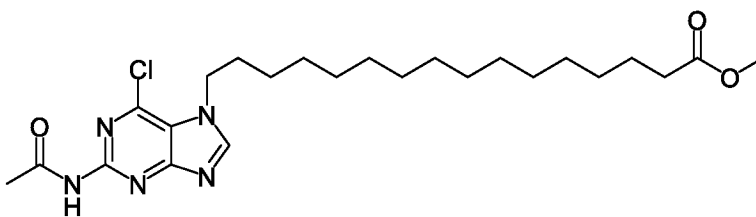
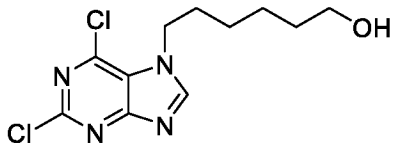
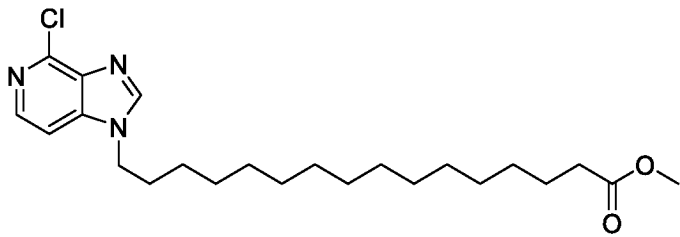
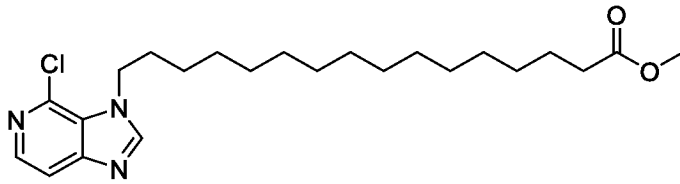
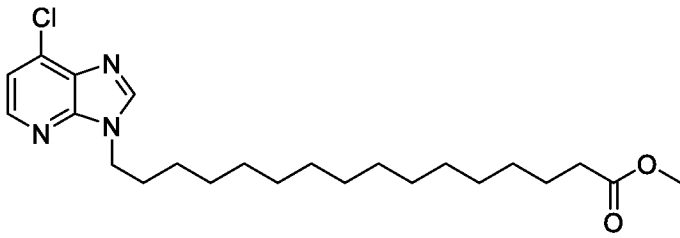
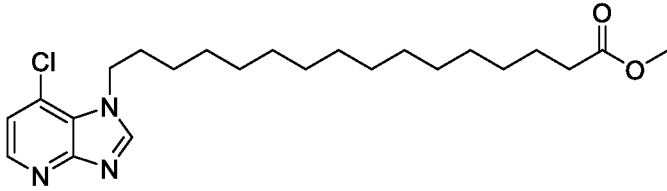
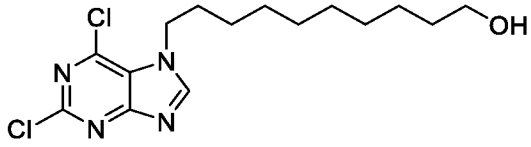
;

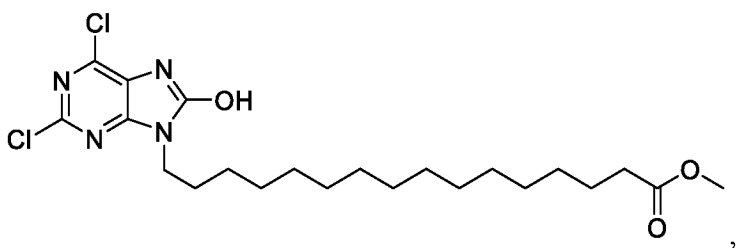
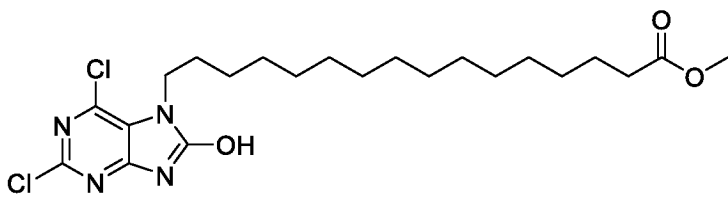
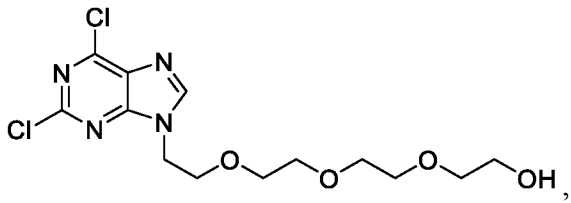
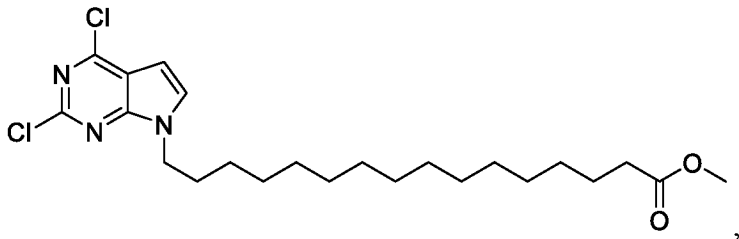
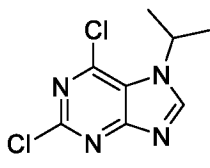
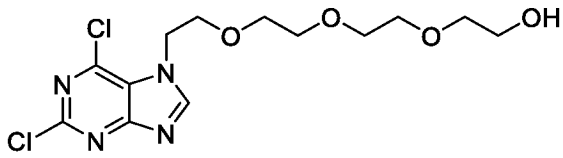
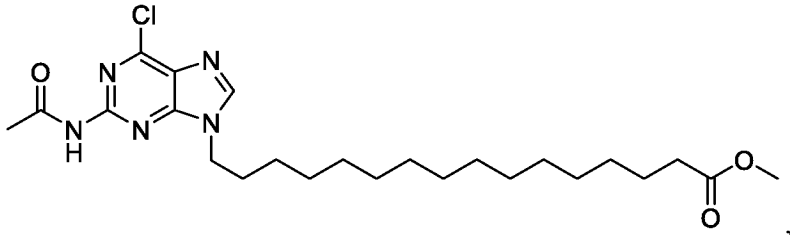
или его фармацевтически приемлемая соль.

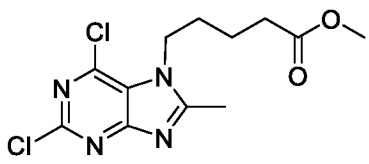
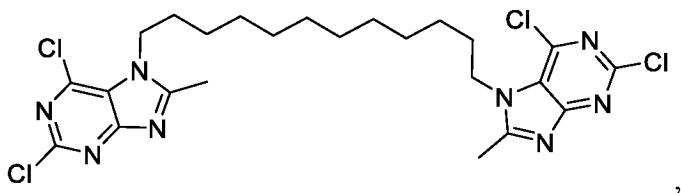
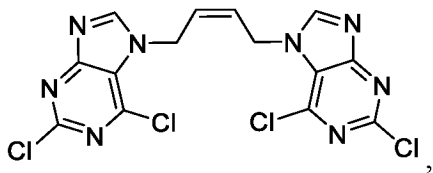
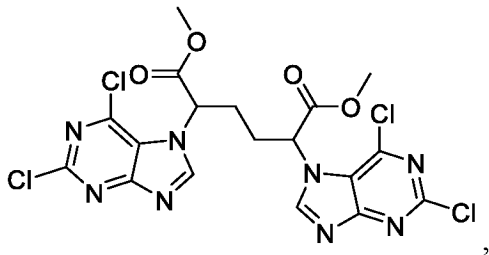
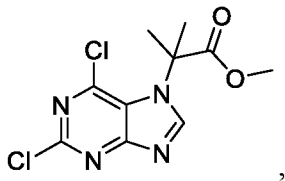
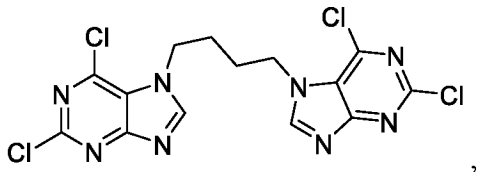
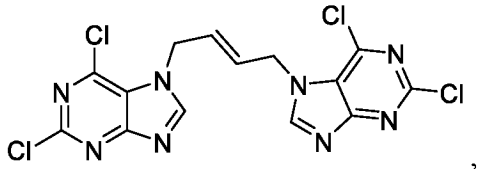
123. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

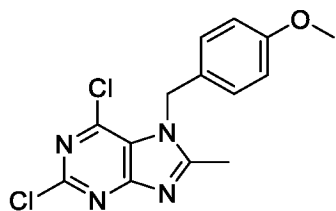
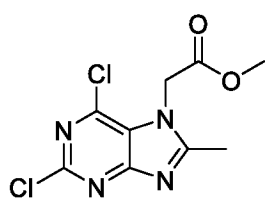
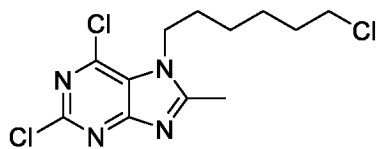
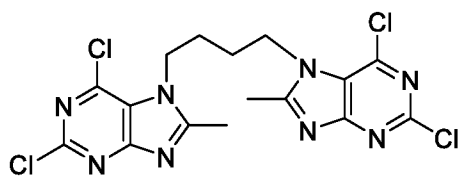
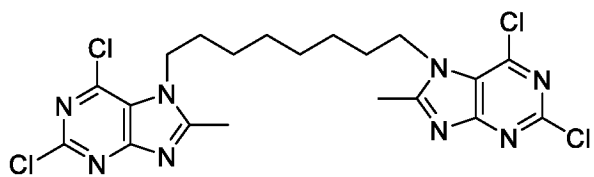
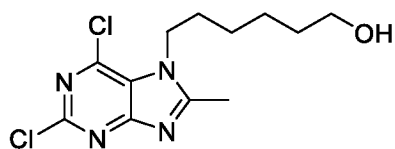
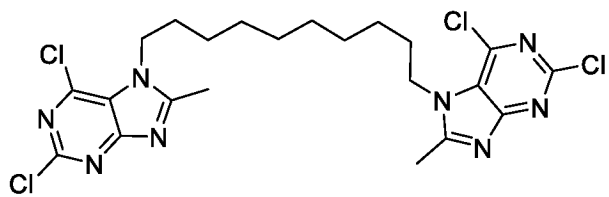


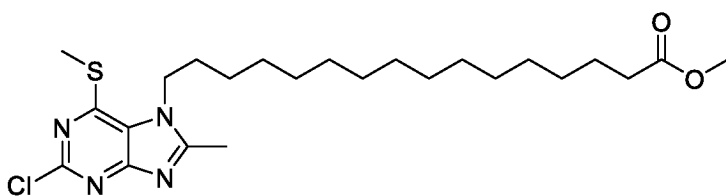
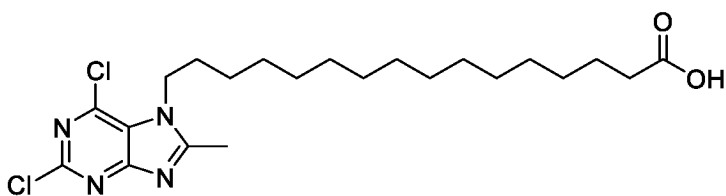
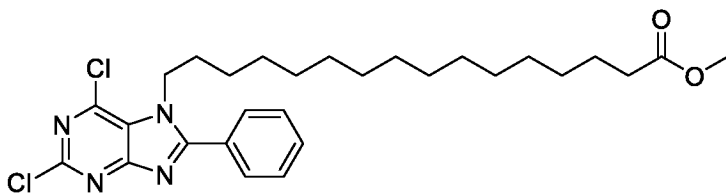
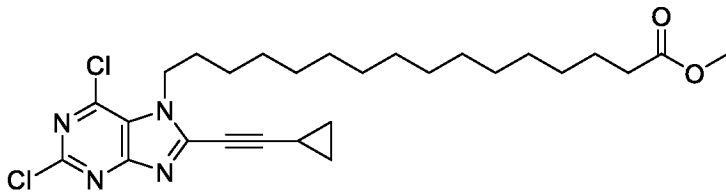
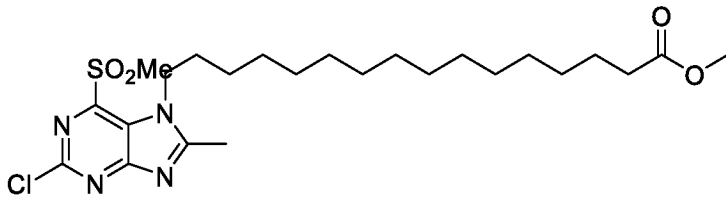
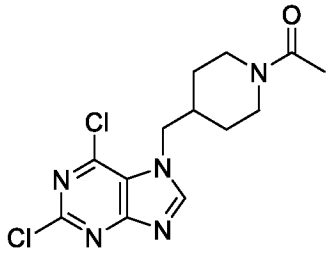






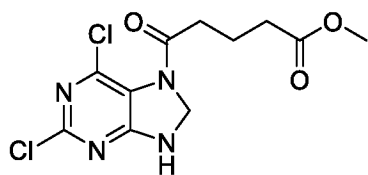
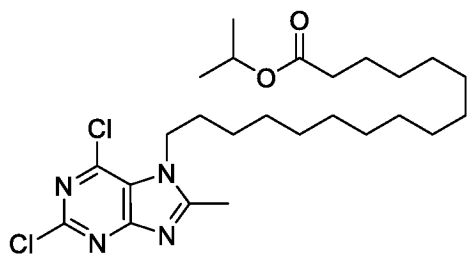
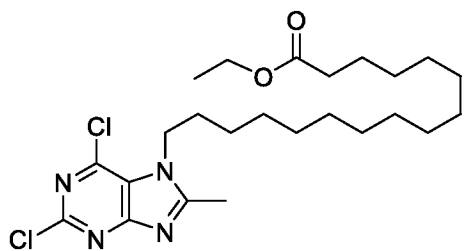
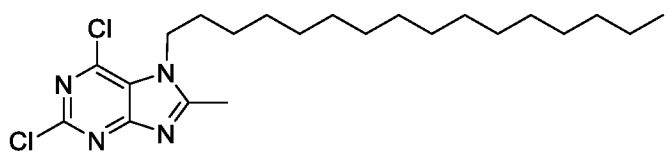
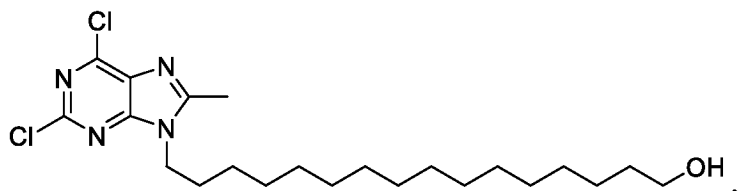
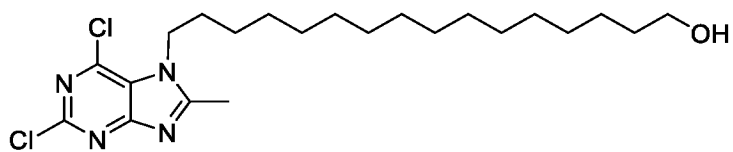


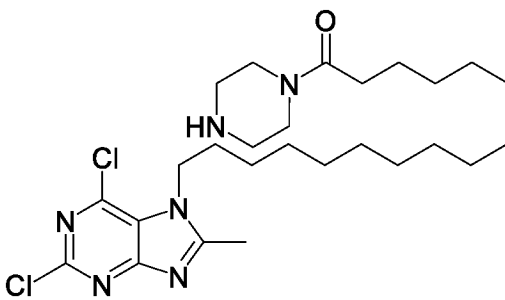
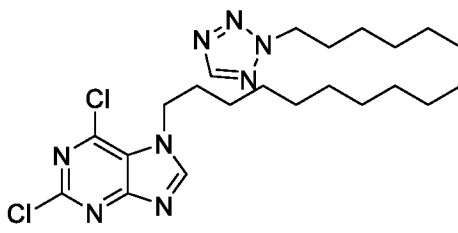
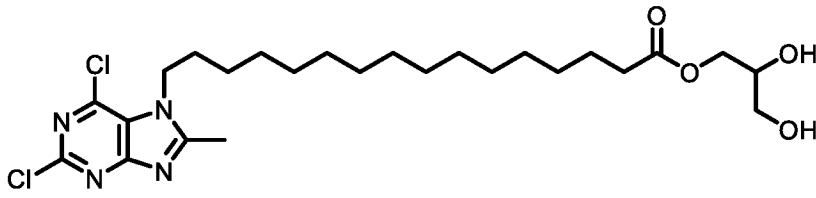
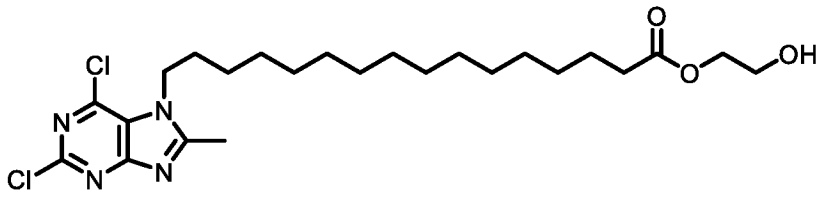
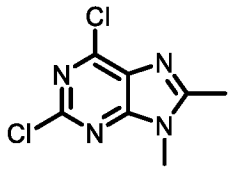
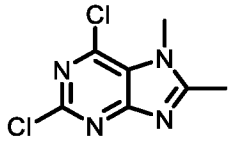
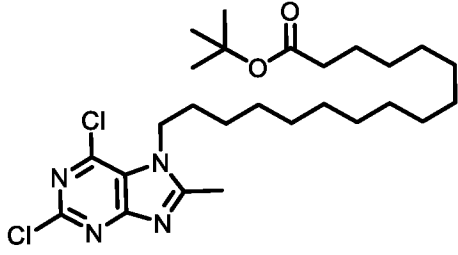


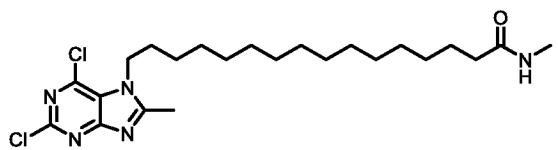
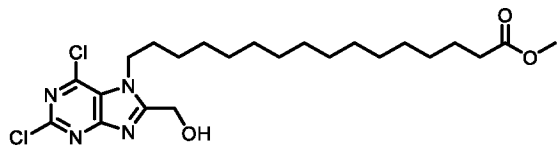
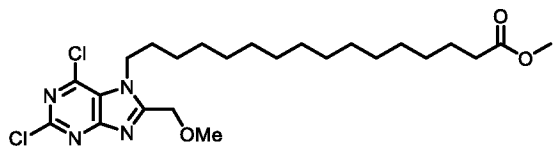
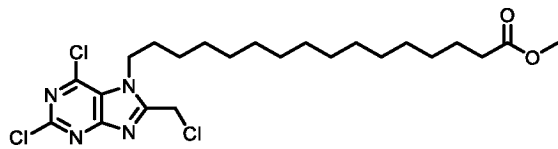
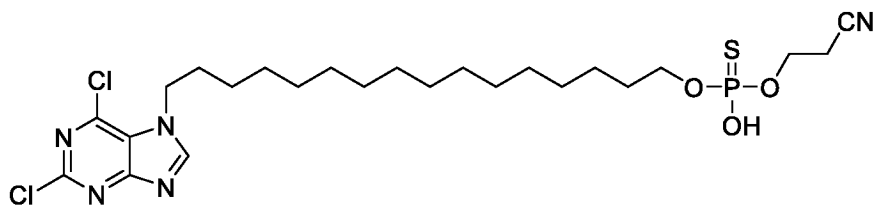
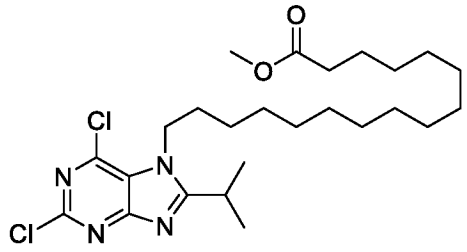
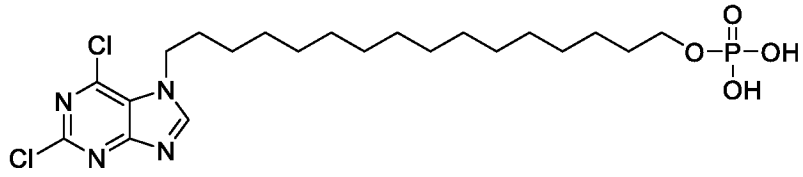


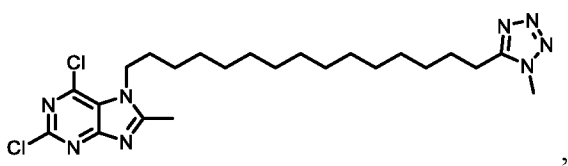
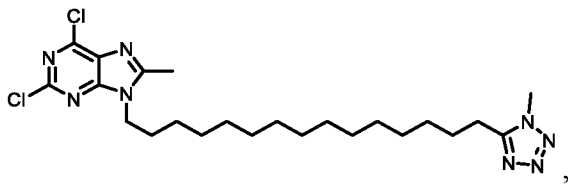
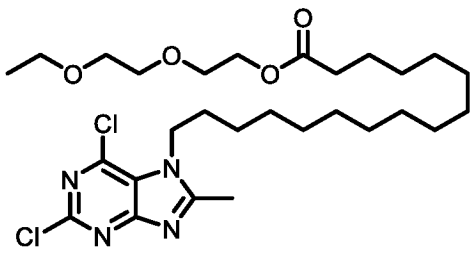
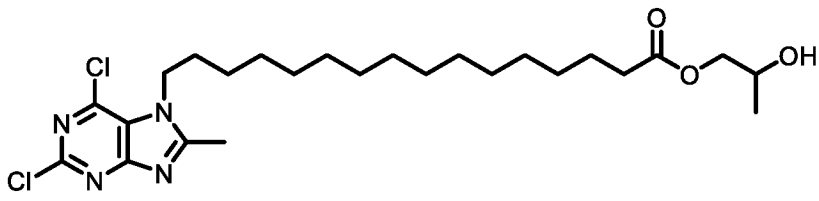
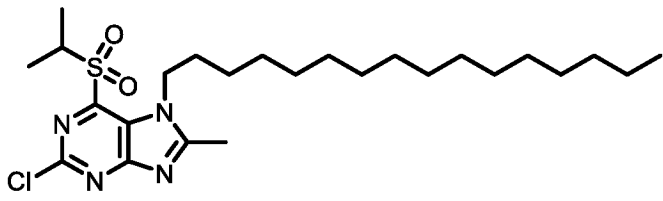
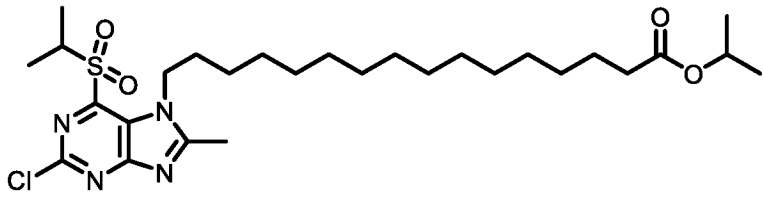
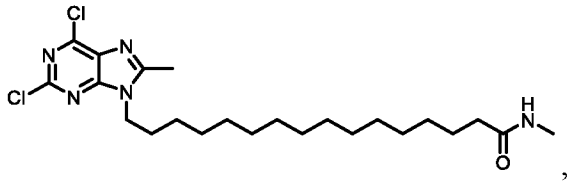
или его фармацевтически приемлемая соль.

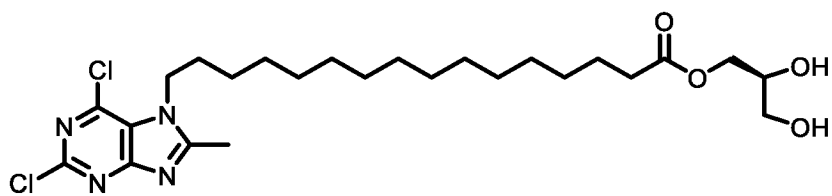
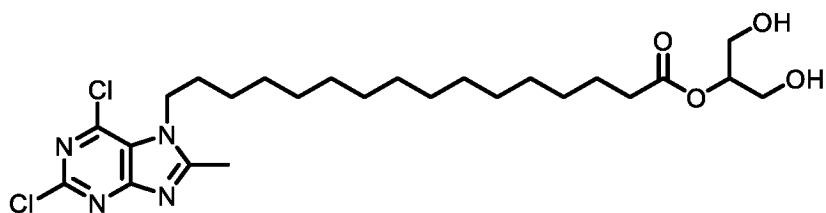
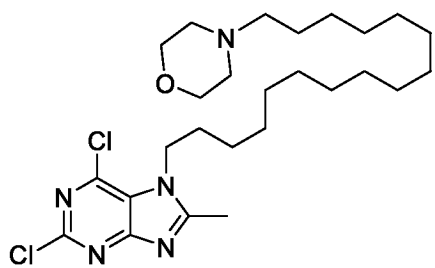
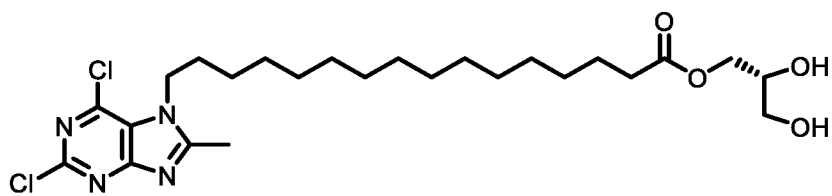
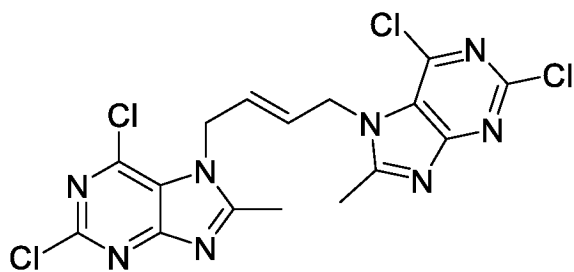
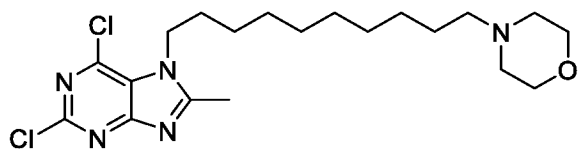
124. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

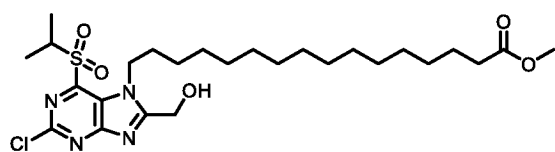
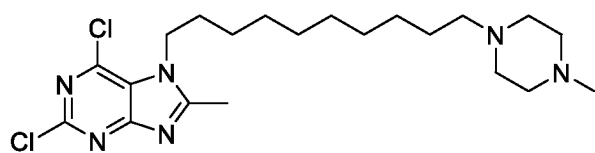
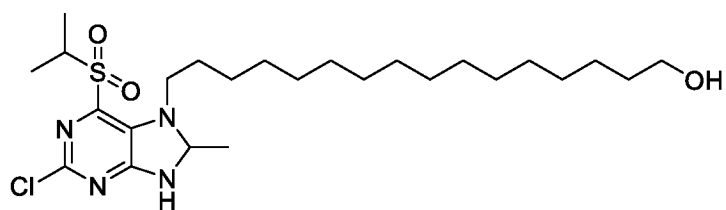
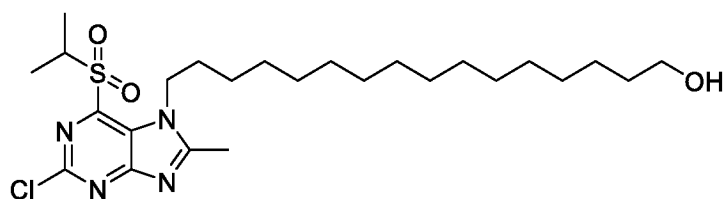
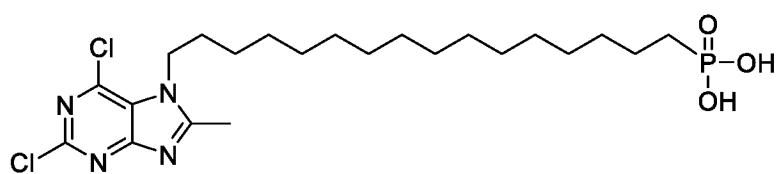
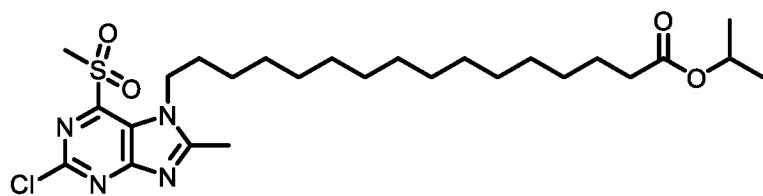
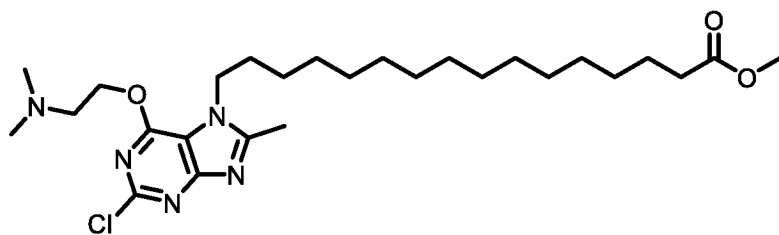


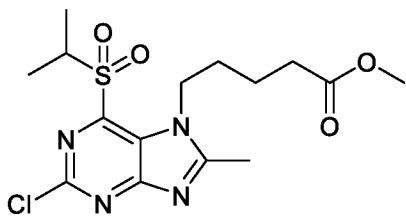
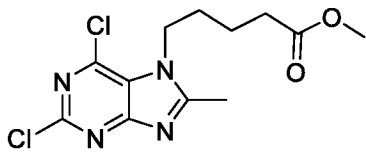
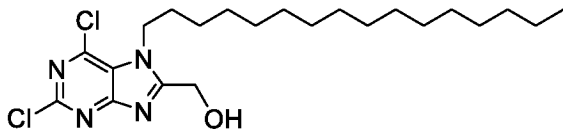
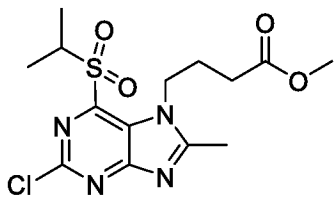
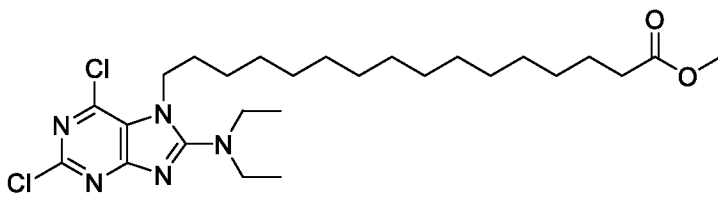
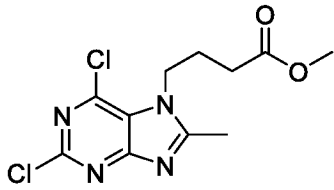
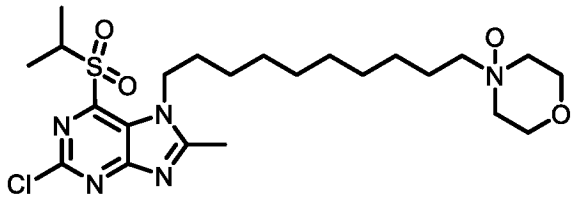


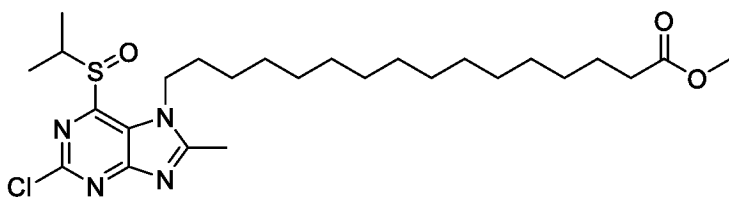
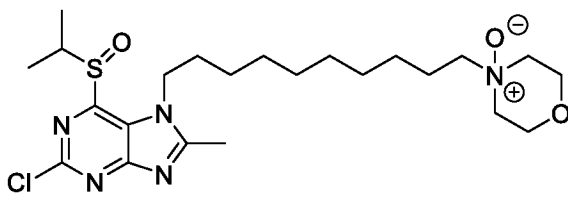
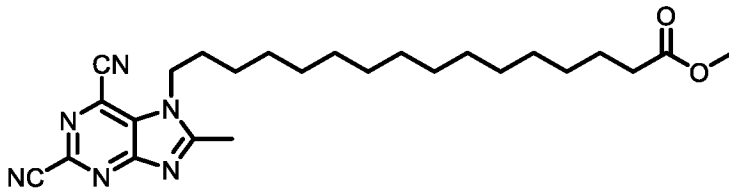
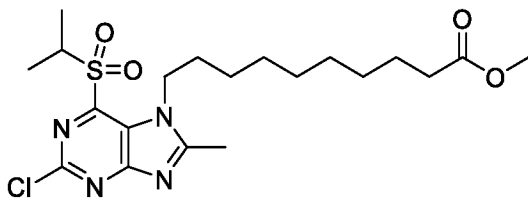
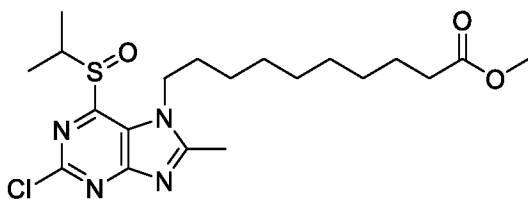
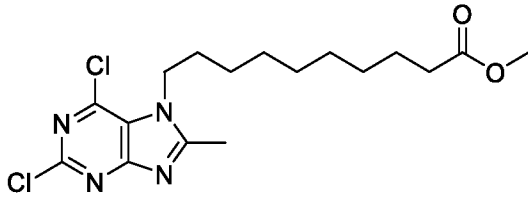
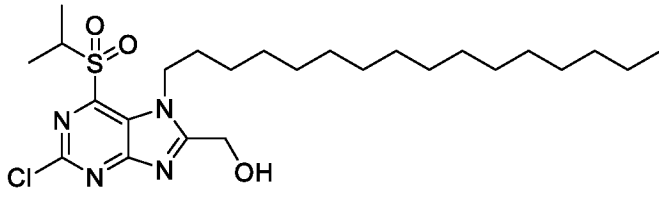


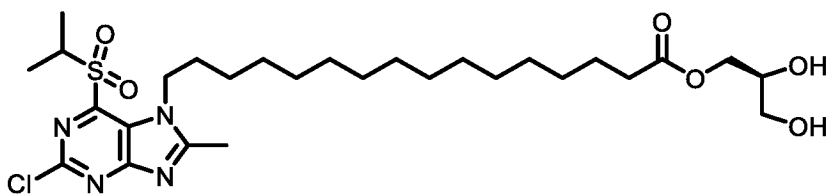
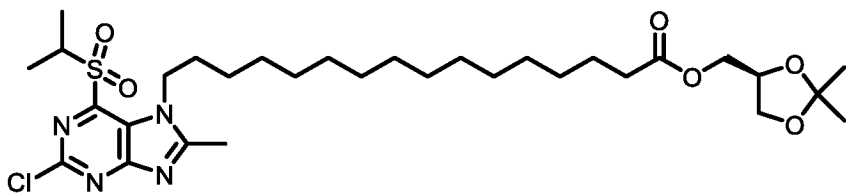
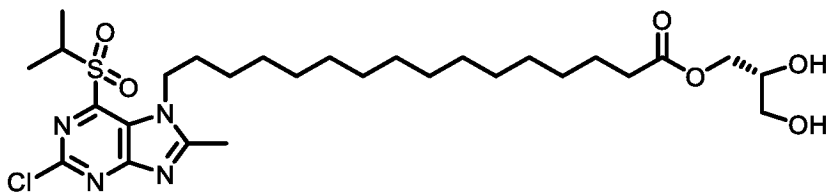
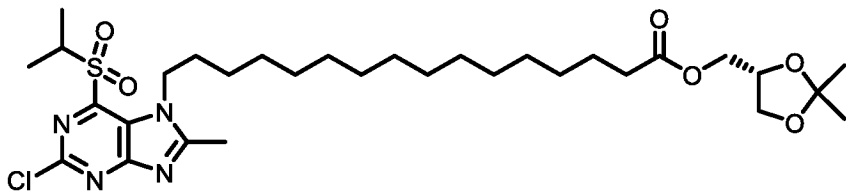
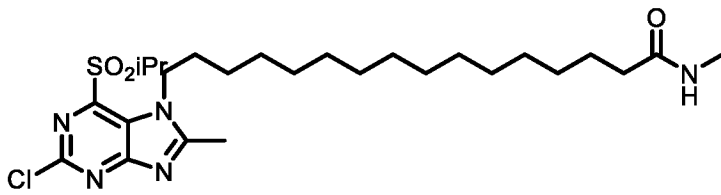
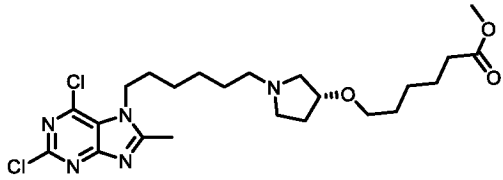
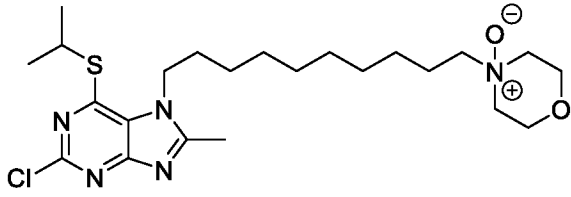


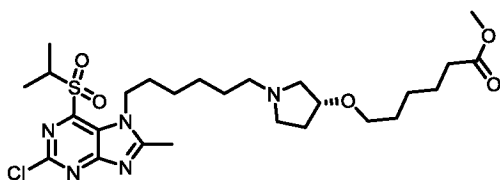
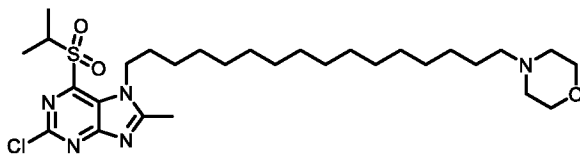
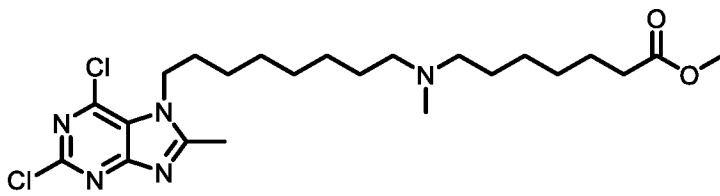
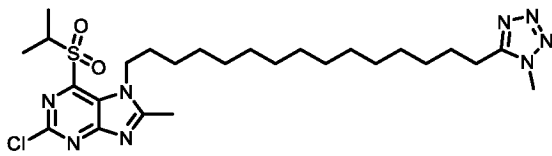
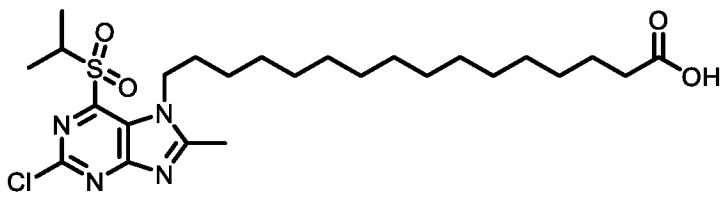
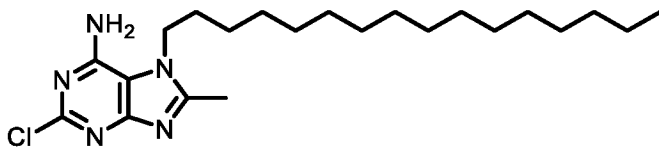
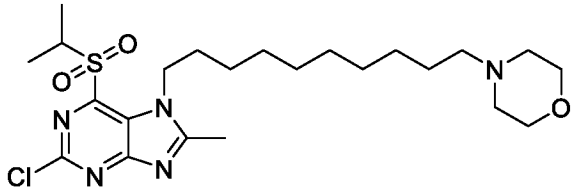
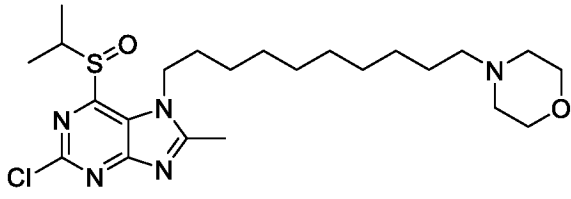


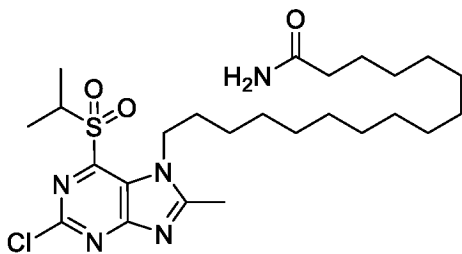
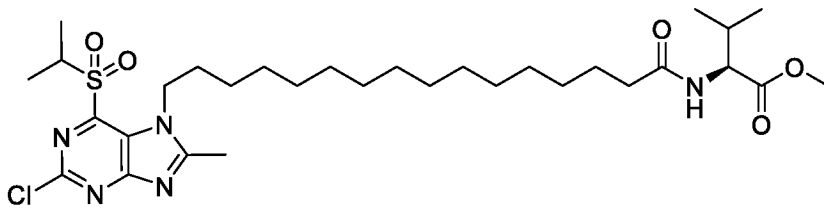
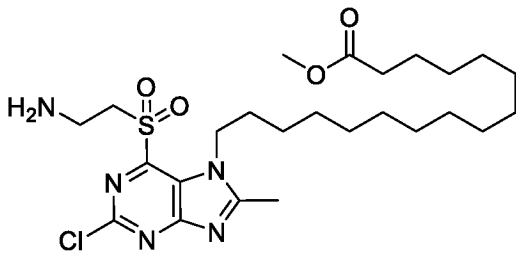
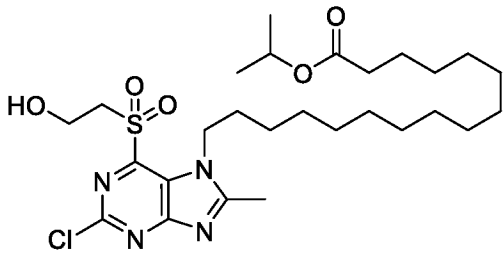
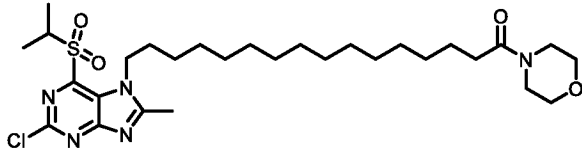
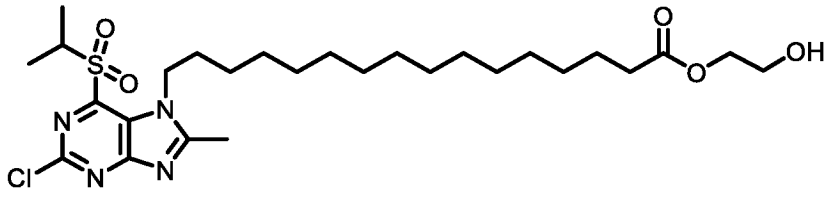


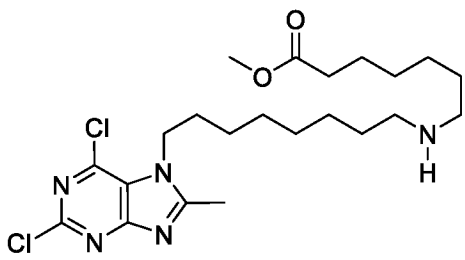
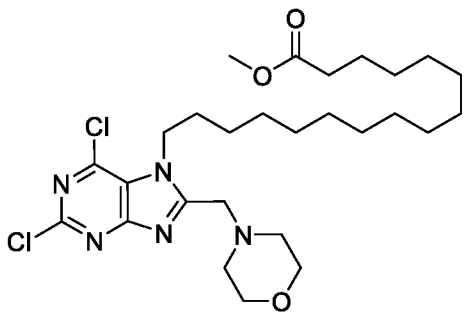
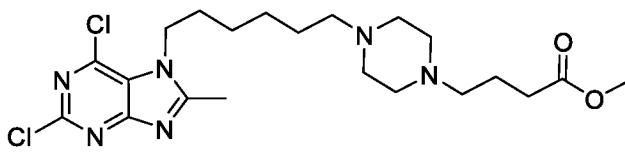
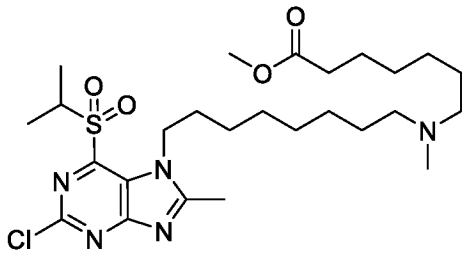
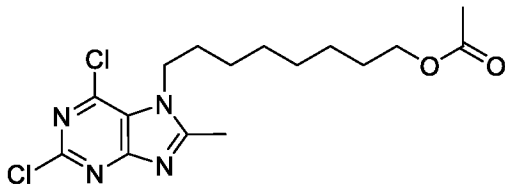
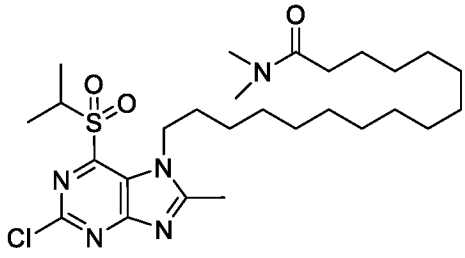


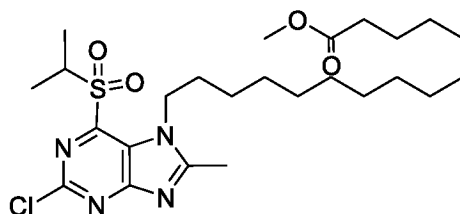
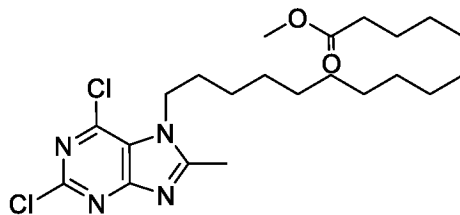
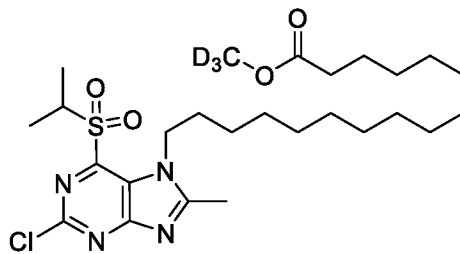
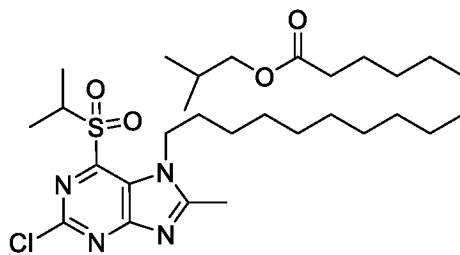
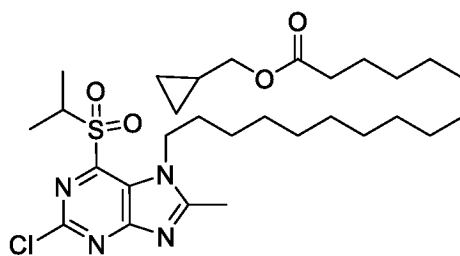
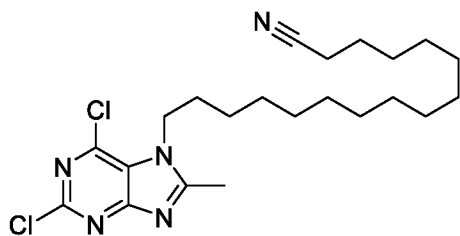
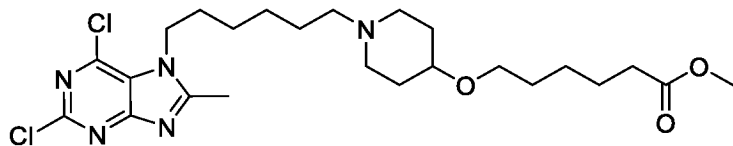


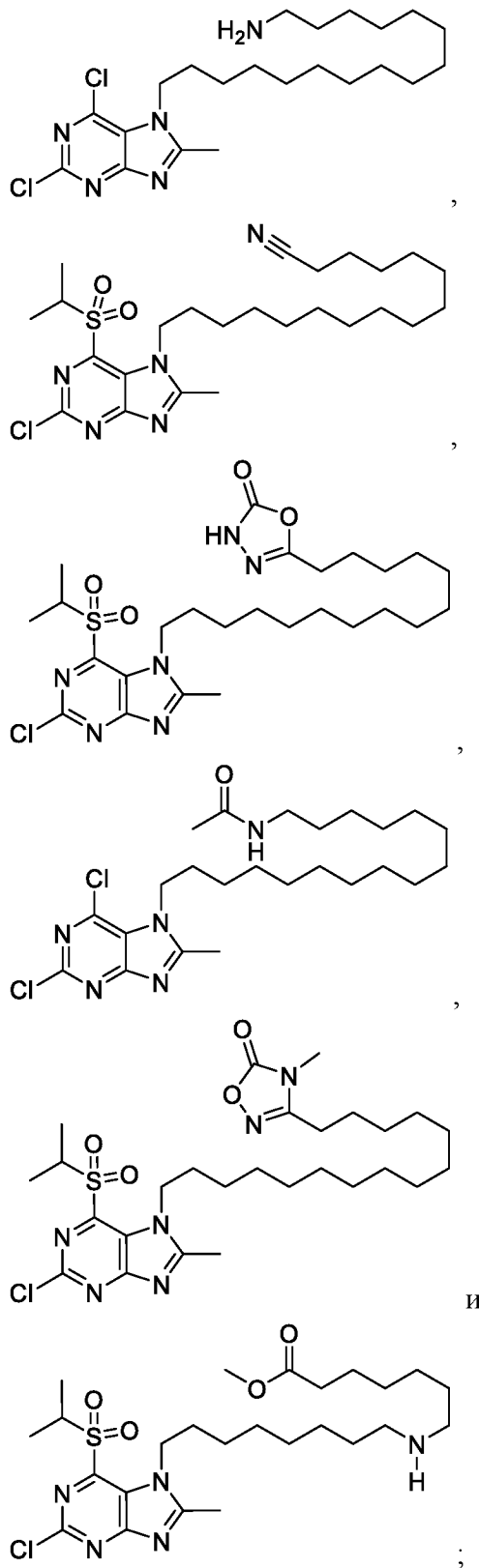












или его фармацевтически приемлемая соль.

125. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–124 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

126. Способ ингибирования экспрессии паттерн-распознающего рецептора у субъекта, характеризующегося наличием заболевания или нарушения, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124.

127. Способ по п. 126, где заболевание или нарушение представляет собой интерферопатию I типа (например, STING-ассоциированную васкулопатию с развитием в раннем детском возрасте (SAVI)).

128. Способ по п. 126 или п. 127, где заболевание или нарушение представляет собой синдром Айкарди-Гутьерес (AGS).

129. Способ по п. 126 или п. 127, где заболевание или нарушение представляет собой волчанку (например, наследственную форму волчанки).

130. Способ по п. 126, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

131. Способ по п. 126, где заболевание или нарушение представляет собой рак.

132. Способ ингибирования иммунного ответа у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124.

133. Способ по п. 132, где ингибирование иммунного ответа предусматривает ингибирование PRR (например, STING, RIG-I, MDA5).

134. Способ лечения воспалительного нарушения у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124.

135. Способ по п. 134, где воспалительное нарушение представляет собой артрит, SLE, SAVI, AGS, наследственную ознобленную волчанку (CHBL), ретинальную васкулопатию с церебральной лейкодистрофией (RVCL), синдром Шегрена, синдром Стилла, развившийся у взрослых (AOSS/синдром Висслера-Фанкони), CANDLE, синдром Синглтона-Мертена (SGMRT), ретикулярное пигментное нарушение, сцепленное с X-

хромосомой (XLPDR), спондилоэнхондродисплазию (SPENCD), сосудистый и легочный синдром, NASH, фиброз легких, идиопатический фиброз легких или географическую атрофию (GA).

136. Способ по п. 134, где воспалительное нарушение представляет собой аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, синдром сухого глаза, весенний конъюнктивит, аллергический ринит, аутоиммунные гематологические нарушения (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, врожденную гипопластическую анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, синдром Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелую миастению, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатическую целиакию, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника, глютенную болезнь, периодонтит, синдром гиалиновых мембран, заболевание почек, заболевание клубочков почки, алкогольную болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринную офтальмопатию, базедову болезнь, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), синдром Шегрена, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит (например, в том числе идиопатический нефротический синдром или нефропатию минимальных изменений), хроническую гранулематозную болезнь, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукому, заболевание сетчатки, головную боль, боль, комплексный региональный болевой синдром, гипертрофию сердца, мышечную атрофию, нарушения катаболизма, ожирение, задержку развития плода, гиперхолестеринемию, заболевание сердца, хроническую сердечную недостаточность, мезотелиому, ангиодермическую эктодермальную дисплазию, болезнь Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, врожденный синдром периодической лихорадки, астму, острое повреждение легкого, синдром острой дыхательной недостаточности, эозинофилию, виды гиперчувствительности, анафилаксию, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, назальный синусит, заболевания, вызванные диоксидом кремния, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), муковисцидоз, повреждение легкого, вызванное кислотой, легочную гипертензию, полиневропатию, виды катаракты, воспаление мышц в сочетании с системным склерозом, миозит с включенными тельцами, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, аппендицит, атопический дерматит, аллергию, блефарит,

бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, цистит, дакриoadенит, дерматит, ювенильный ревматоидный артрит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, пурпуру Шенлейна-Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, иммуноглобулиновую А нефропатию, интерстициальное заболевание легкого, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, оофорит, орхит, остит, отит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмонию, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, вульвит, очаговую алопецию, мультиформную эритему, герпетиформный дерматит, витилиго, аллергический васкулит, крапивницу, буллезный пемфигоид, обычную пузырчатку, листовидную пузырчатку, паранеопластическую пузырчатку, приобретенный буллезный эпидермолиз, острую и хроническую подагру, хронический подагрический артрит, псориаз, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) или остеоартрит.

137. Способ по п. 134, где воспалительное нарушение представляет собой системную красную волчанку.

138. Способ лечения рака у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124.

139. Способ по п. 138, где рак представляет собой рак молочной железы, кости, головного мозга, шейки матки, толстого кишечника, желудочно-кишечного тракта, глаза, желчного пузыря, лимфатических узлов, крови, легкого, печени, кожи, ротовой полости, предстательной железы, яичника, полового члена, поджелудочной железы, матки, яичек, желудка, вилочковой железы, щитовидной железы или других частей организма.

140. Способ по п. 138, где рак выбран из группы, состоящей из меланомы, рака шейки матки, рака молочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака яичка, уротелиальной карциномы, рака мочевого пузыря, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, саркомы, колоректальной аденокарциномы, гастроинтестинальных стромальных опухолей, гастроэзофагеальной карциномы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака почки, гепатоцеллюлярного рака, злокачественной мезотелиомы, лейкоза, лимфомы, миелодиспластического синдрома, множественной миеломы, переходно-клеточной карциномы, нейробластомы,

новообразований из плазматических клеток, опухоли Вильмса или гепатоцеллюлярной карциномы.

141. Способ по п. 138, где рак представляет собой рак печени.

142. Способ по п. 138–141, где рак является рефрактерным.

143. Способ по любому из пп. 126–142, дополнительно предусматривающий совместное введение дополнительного средства (например, противоракового средства).

144. Способ по п. 143, где дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из метотрексата, 5-фторурацила, доксорубицина, винкристина, блеомицина, винбластина, дакарбазина, топозиды, цисплатина, эпирубицина и сорафениба тозилата.

145. Способ ингибирования экспрессии паттерн-распознающего рецептора (PRR) для модулирования иммунитета у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124.

146. Способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124.

147. Способ по п. 146, где нейродегенеративное заболевание опосредовано воспалительным ответом.

148. Способ по п. 146 или п. 147, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, инсульта, амиотрофического бокового склероза, мозжечковой атаксии, деменции, лобно-височной деменции, прионного заболевания, болезни Хантингтона, ишемии головного мозга, синдрома деменции головного мозга, нейродегенеративных нарушений, индуцированных инфекцией, связанной со СПИД энцефалопатии, болезни Крейтцфельда-Якоба, видов энцефалопатии, индуцированных растворителями, повреждения головного мозга, индуцированного травмой, и повреждения спинного мозга.

149. Способ по п. 146 или п. 147, где заболевание выбрано из группы, состоящей из нарушений, в которые вовлечена центральная нервная система (головной мозг, ствол

головного мозга и мозжечок), периферическая нервная система (в том числе черепные нервы) и автономная нервная система (части которой размещены как в центральной, так и в периферической нервной системе).

150. Способ по п. 146 или п. 147, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из приобретенной эпилептиформной афазии, острого рассеянного энцефаломиелита, адренолейкодистрофии, возрастной макулодистрофии, агенезии мозолистого тела, агнозии, синдрома Айкарди, болезни Александера, болезни Альперса, альтернирующей гемиплегии, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, амиотрофического бокового склероза, анэнцефалии, синдрома Ангельмана, ангиоматоза, гипоксии, афазии, апраксии, кисты паутинной оболочки, арахноменингита, аномалии Арнольда-Киари, артериовенозной мальформации, синдрома Аспергера, атаксии телеангиэктазии, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, аутизма, вегетативной дисфункции, боли в пояснице, болезни Баттена, болезни Бехчета, паралича Белла, доброкачественного идиопатического блефароспазма, доброкачественного очагового симптома, амиотрофии, доброкачественной внутричерепной гипертензии, болезни Бинсвангера, блефароспазма, синдрома Блоха-Сульцбергера, повреждения плечевого нервного сплетения, абсцесса головного мозга, повреждения головного мозга, опухолей головного мозга (в том числе мультиформной глиобластомы), опухолей спинного мозга, синдрома Броун-Секара, болезни Канавана, синдрома запястного канала, каузалгии, центрального болевого синдрома, центрального понтинного миелинолиза, краниального нарушения, аневризмы сосудов головного мозга, артериосклероза головного мозга, атрофии головного мозга, церебрального гигантизма, церебрального паралича, болезни Шарко-Мари-Тута, индуцированных химиотерапией невропатии и нейропатической боли, аномалии Киари, хореи, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, хронической боли, хронического регионального болевого синдрома, синдрома Коффина-Лоури, комы, в том числе устойчивого вегетативного состояния, врожденной лицевой диплегии, кортико-базальной дегенерации, гигантоклеточного височного артериита, краниосиностоза, болезни Крейтцфельда-Якоба, нарушений, вызванных кумулятивной травмой, синдрома Кушинга, инклюзионной цитомегалии, цитомегаловирусной инфекции, синдрома "пляшущих глаз и пляшущих ног", болезни Денди-Уокера, пальцев Доусона, синдрома де Морсье, паралича Дежерин-Клюмпке, деменции, дерматомиозита, диабетической невропатии, диффузного склероза, вегетативной дистонии, дисграфии, дислексии, видов дистонии, эпилептической энцефалопатии младенческого возраста, синдрома пустого турецкого седла, энцефалита,

грыж головного мозга, энцефалотригеминального ангиоматоза, эпилепсии, спинального паралича Эрба, идиопатического дрожания, болезни Фабри, болезни Фара, потери сознания, наследственного спастического паралича, фебрильных судорог, синдрома Фишера, наследственной атаксии Фридрейха, лобно-височной деменции и других "таупатий", болезни Гоше, синдрома Герстманна, гигантоклеточного артериита, гигантоклеточной инклюзионной болезни, глобоидно-клеточной лейкодистрофии, синдрома Гийена-Барре, HTLV-I-ассоциированной миелопатии, болезни Галлервордена-Шпатца, повреждения головы, головной боли, одностороннего лицевого спазма, наследственной спастической параплегии, наследственной полиневропатической атаксии, синдрома коленчатого узла, опоясывающего герпеса, болезни Хираяма, HIV-ассоциированных деменции и невропатии (также неврологических проявлений СПИД), голопроэнцефалии, болезни Хантингтона и других заболеваний, связанных с полиглутаминовым повтором, гидроанэнцефалии, гидроцефалии, гиперкортицизма, гипоксии, иммуноопосредованного энцефаломиелита, миозита с включенными тельцами, синдрома недержания пигмента, болезни накопления фталевой кислоты в раннем возрасте, ювенильной формы болезни Рефсума, судорог младенческих, воспалительной миопатии, внутричерепных кист, внутричерепной гипертензии, синдрома Жубера, синдрома Кирнса-Сейра, болезни Кеннеди, энцефалопатии Кинсбурна, синдрома Клиппеля-Фейля, болезни Краббе, болезни Кугельберга-Веландера, куру, болезни Лафора, миастенического синдрома Ламберта-Итона, синдрома Ландау-Клеффнера, латерального медулярного синдрома (Валленберга), нарушения обучаемости, болезни Лея, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Леша-Найхана, лейкодистрофии, деменции с тельцами Леви, лиссэнцефалии, бодрствующей комы, болезни Лу Герига (т. е. заболевания двигательных нейронов или амиотрофического бокового склероза), заболевания люмбального диска, болезни Лайма — неврологических осложнений, болезни Мачадо-Джозефа, макроэнцефалии, мегалэнцефалии, синдрома Мелькерссона-Розенталя, болезни Меньера, менингита, болезни Менкеса, метахроматической лейкодистрофии, микроцефалии, мигрени, синдрома Миллера-Фишера, микроинсульта, митохондриальных миопатий, синдрома Мебиуса, атрофии мышечной ткани одной конечности, заболевания двигательных нейронов, болезни мойя-мойя, мукополисахаридозов, мультиинфарктной деменции, мультифокальной двигательной невропатии, рассеянного склероза и других демиелинизирующих нарушений, множественной системной атрофии с постуральной гипотензией, р-мышечной дистрофии, тяжелой миастении, миелинокластического диффузного склероза, ранней миоклонической энцефалопатии, миоклонии, миопатии, врожденной миотонии, нарколепсии, нейрофиброматоза, злокачественного

нейролептического синдрома, неврологических проявлений СПИД, неврологических осложнений волчанки, нейромиотонии, нейронального цероидного липофусциноза, нарушений миграции нейронов, болезни Ниманна-Пика, синдрома О'Салливан-МакЛеода, затылочной невралгии, скрытой дизрафии спинного мозга, синдрома Отахара, оливопонтocerebellарной атрофии, опсоклонус-миоклонуса, неврита зрительного нерва, ортостатической гипотензии, синдрома профессиональной перегрузки, парестезии, болезни Паркинсона, врожденной парамиотонии, паранеопластического синдрома, приступов судорог, синдрома Парри-Ромберга, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, периодических параличей, вегетативной невропатии, болезненной невропатии и невропатической боли, устойчивого вегетативного состояния, аутистических расстройств, светового чихательного рефлекса, болезни накопления фталевой кислоты, болезни Пика, защемления нерва, опухолей гипофиза, полимиозита, порэнцефалии, постполиомиелитного синдрома, постгерпетической невралгии, постинфекционного энцефаломиелита, постуральной гипотензии, синдрома Прадера-Вилли, первичного бокового склероза, прионных заболеваний, прогрессирующей гемифациальной атрофии, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, прогрессирующей склерозирующей полиодистрофии, прогрессирующего надглазничного паралича, ложной опухоли головного мозга, синдрома Рамсея-Ханта (I и II типы), энцефалита Расмуссена, рефлекторной симпатической дистрофии, болезни Рефсума, нарушений от повторяющихся движений, туннельного синдрома, синдрома беспокойных ног, ассоциированной с ретровирусом миелопатии, синдрома Ретта, синдрома Рейе, пляски святого Витта, болезни Сандгоффа, болезни Шильдера, шизэнцефалии, септо-оптической дисплазии, синдрома тряски младенца, опоясывающего лишая, синдрома Шая-Дрейджера, синдрома Шегрена, приступов апноэ во сне, синдрома Сотоса, мышечной спастичности, расщепления позвоночника, повреждения спинного мозга, опухолей спинного мозга, спинальной мышечной атрофии, синдрома скованного человека, инсульта, синдрома Стерджа-Вебера, подострого склерозирующего панэнцефалита, субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии, хореи Сиденгама, синкопе, сирингомиелии, поздней дискинезии, болезни Тея-Сакса, темпорального артериита, синдрома фиксированного спинного мозга, болезни Томсена, компрессионного синдрома верхней апертуры грудной клетки, невралгии тройничного нерва, паралича Годда, синдрома Туретта, транзиторной ишемической атаки, трансмиссивной губкообразной энцефалопатии, поперечного миелита, травматического повреждения головного мозга, тремора, тригеминальной невралгии, тропического спастического парапареза, туберозного склероза, васкулярной деменции (мультиинфарктной деменции), васкулита, в том числе

темпорального артериита, болезни фон Гиппеля-Линдау, синдрома Валленберга, болезни Верднига-Гоффманна, синдрома Веста, травмы от внезапного резкого движения головы, синдрома Вильямса, болезни Вилсона, амиотрофического бокового склероза и синдрома Цельвегера.

151. Способ лечения системной токсичности у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количество соединения по любому из пп. 1–124.

152. Способ лечения интерферопатии I типа (например, STING-ассоциированной васкулопатии с развитием в раннем детском возрасте (SAVI)) у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124.

153. Способ по п. 152, где интерферопатия представляет собой синдром Айкарди-Гутьерес (AGS).

154. Способ по п. 152, где интерферопатия представляет собой волчанку (например, наследственную форму волчанки).

155. Способ лечения инфекционного заболевания у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124.

156. Способ по п. 155, где инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию (например, инфекцию, вызванную грамположительными или грамотрицательными бактериями).

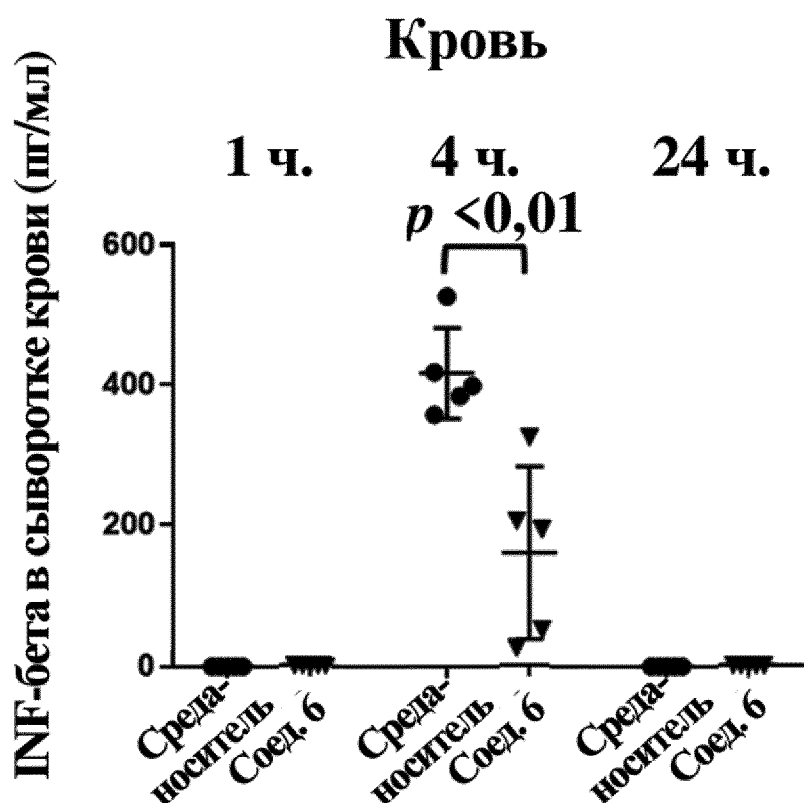
157. Способ по п. 155, где бактериальная инфекция вызвана *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, энтерококком, стойким к ванкомицину, или представляет собой сепсис.

158. Способ по п. 155, где инфекционное заболевание представляет собой грибковую инфекцию.

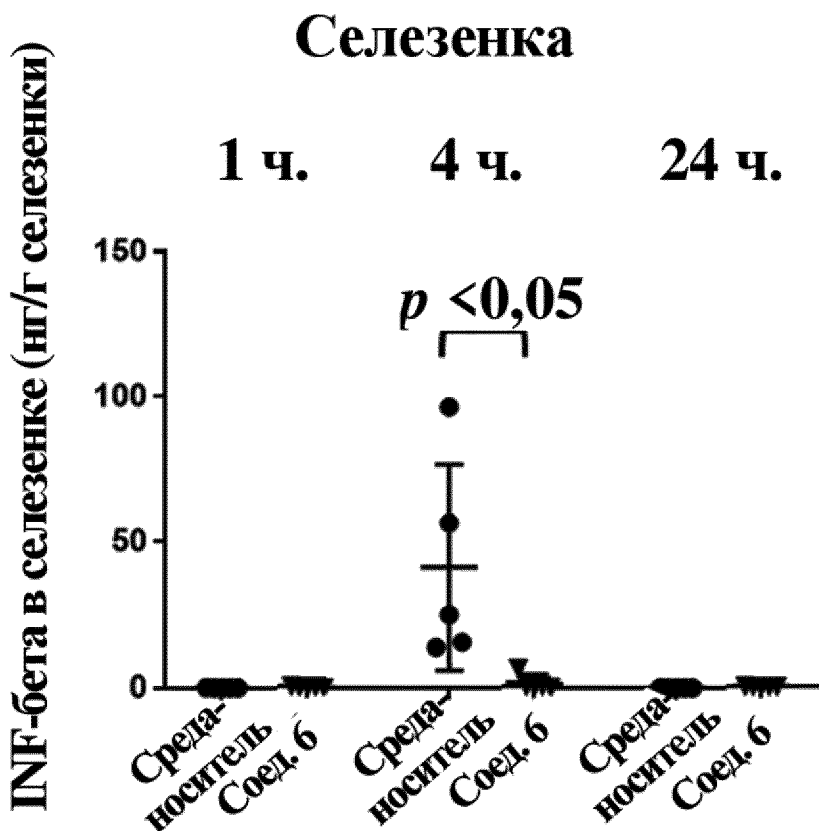
159. Способ по п. 158, где грибковая инфекция обусловлена плесенью, дрожжами или высшими грибами.

160. Способ по п. 155, где инфекционное заболевание представляет собой инфекцию паразитическими организмами.
161. Способ по п. 160, где инфекция паразитическими организмами обусловлена одноклеточным или многоклеточным паразитическим организмом, включающим *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayentanensis* и *Toxoplasma gondii*.
162. Способ по п. 155, где инфекционное заболевание представляет собой вирусную инфекцию.
163. Способ по п. 162, где вирусная инфекция представляет собой СПИД, птичий грипп, ветряную оспу, простой герпес, простуду, гастроэнтерит, лимфоидно-клеточную ангину, грипп, корь, паротит, фарингит, пневмонию, краснуху, SARS и инфекцию нижних или верхних дыхательных путей (например, респираторно-синцитиальный вирус).
164. Способ по п. 162, где вирусная инфекция представляет собой гепатит В.
165. Способ по п. 162, где вирусная инфекция представляет собой коронавирус (например, COVID-19).
166. Способ по любому из пп. 126–165, где соединение вводят парентерально (например, путем внутривенного, подкожного, внутрибрюшинного или внутримышечного введения) или внутритуморально.
167. Способ по п. 166, где соединение вводят внутрибрюшинно.
168. Способ по п. 166, где соединение вводят внутривенно.
169. Способ по п. 166, где соединение вводят внутритуморально.
170. Способ по любому из пп. 126–165, где соединение вводят перорально.

ФИГ. 1



Все мыши получали SB11285 (2 мг/кг, i. p.)

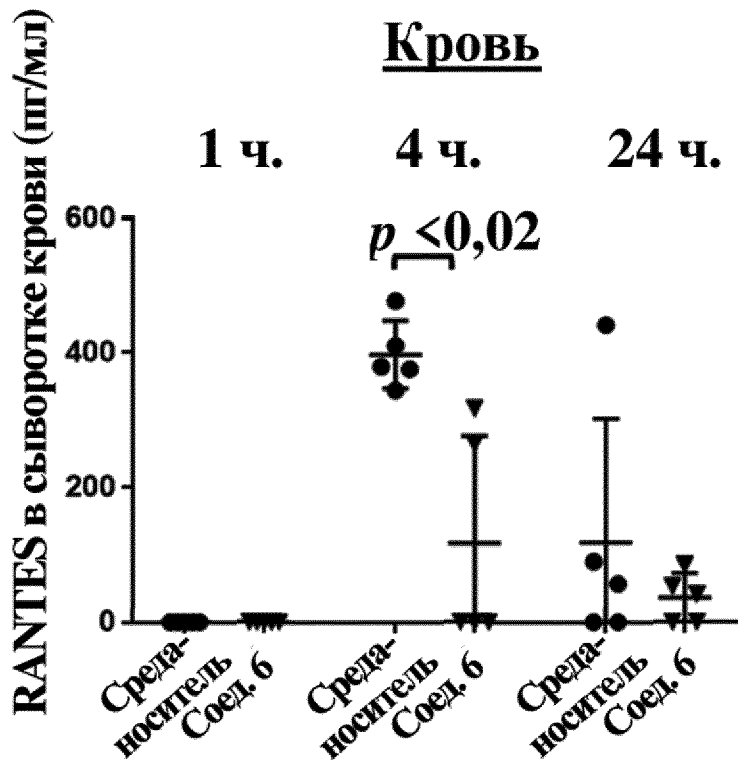


Все мыши получали SB11285 (2 мг/кг, i. p.)

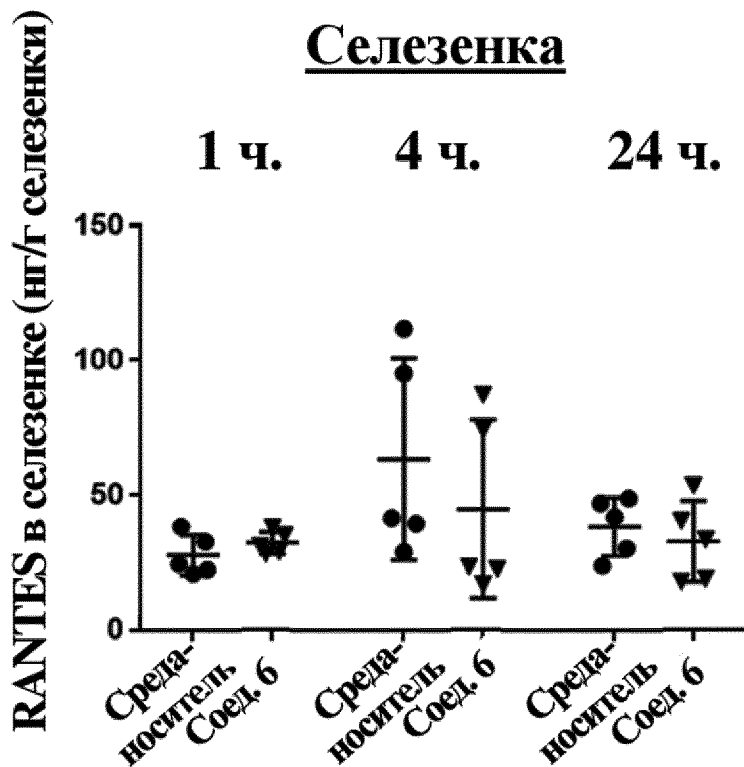
ФИГ. 1 ПРОД.



ФИГ. 2

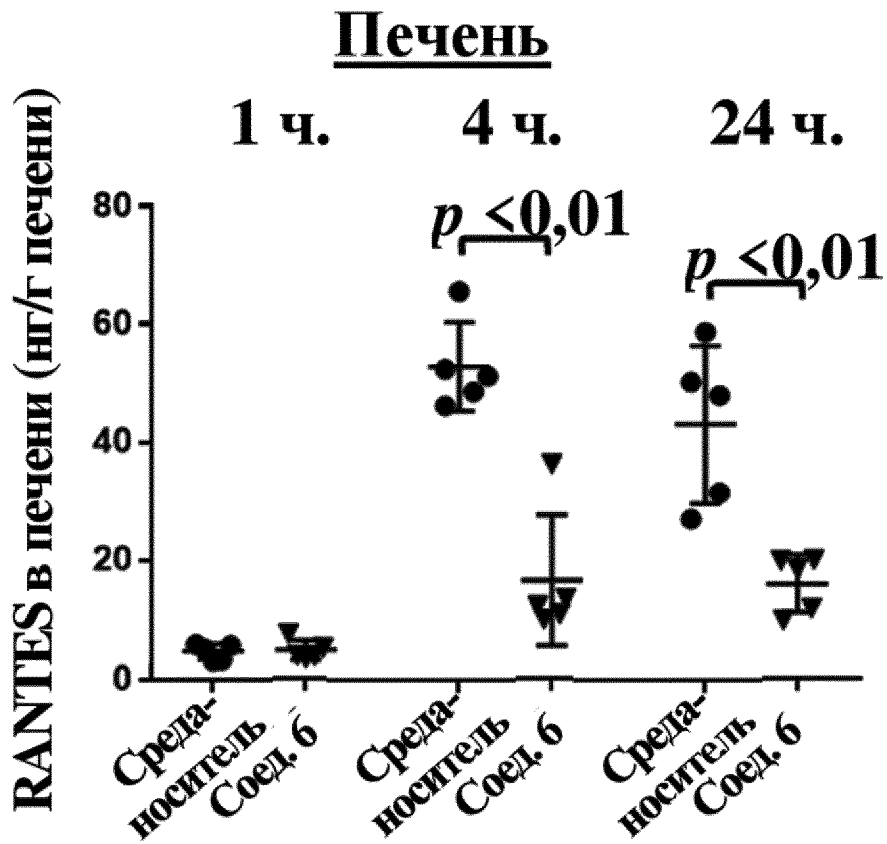


Все мыши получали SB11285 (2 мг/кг, i. p.)



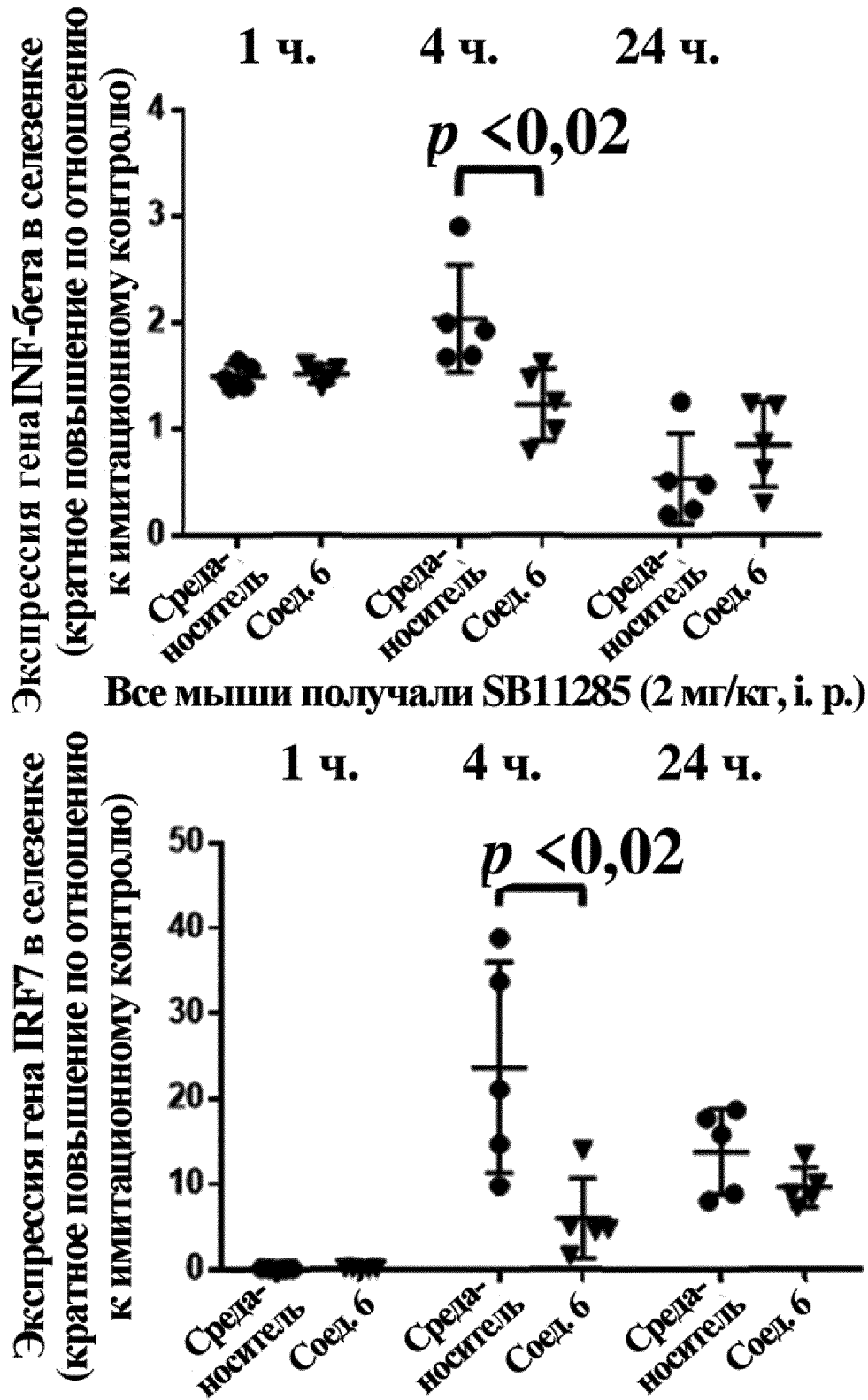
Все мыши получали SB11285 (2 мг/кг, i. p.)

ФИГ. 2 ПРОД.

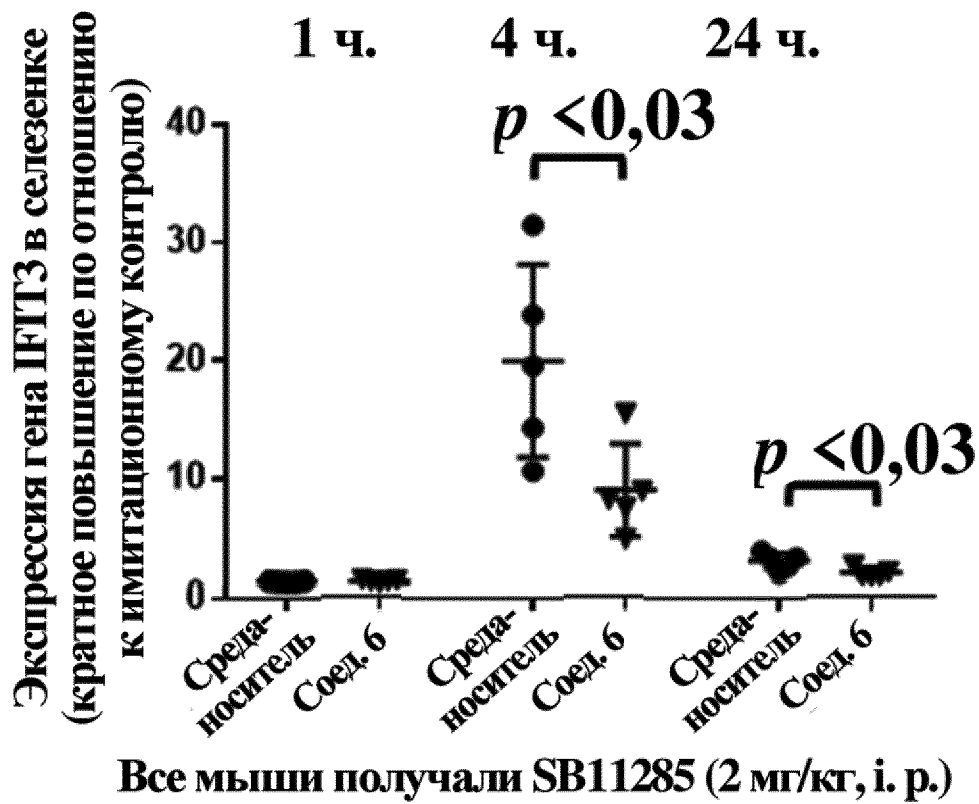
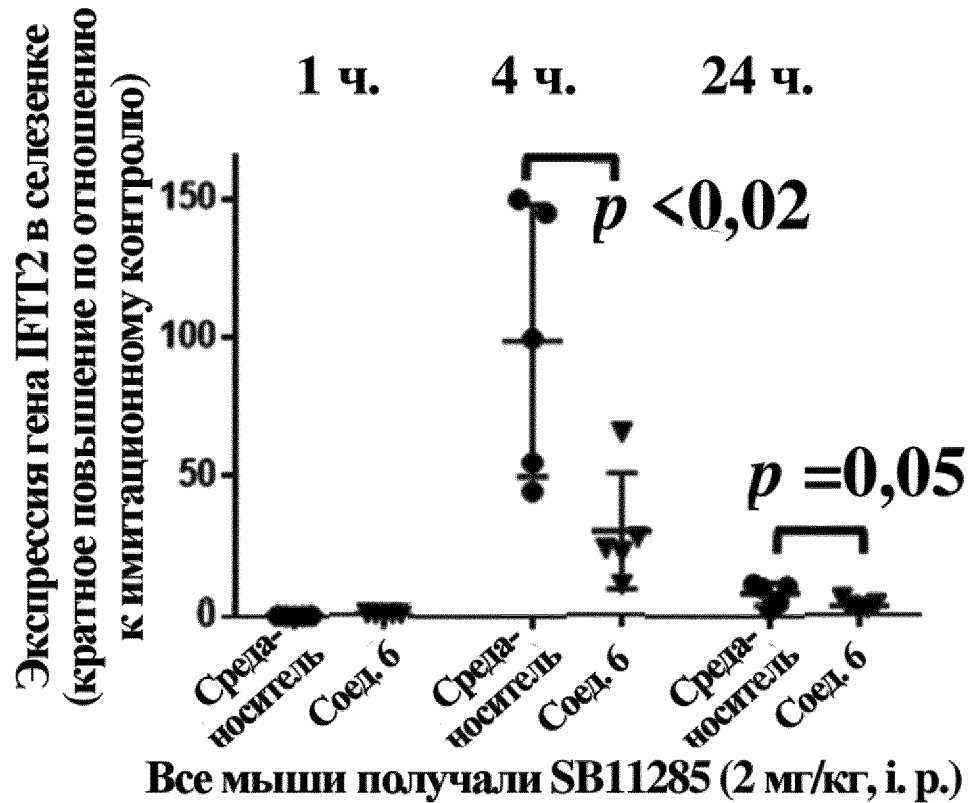


Все мыши получали SB11285 (2 мг/кг, i. p.)

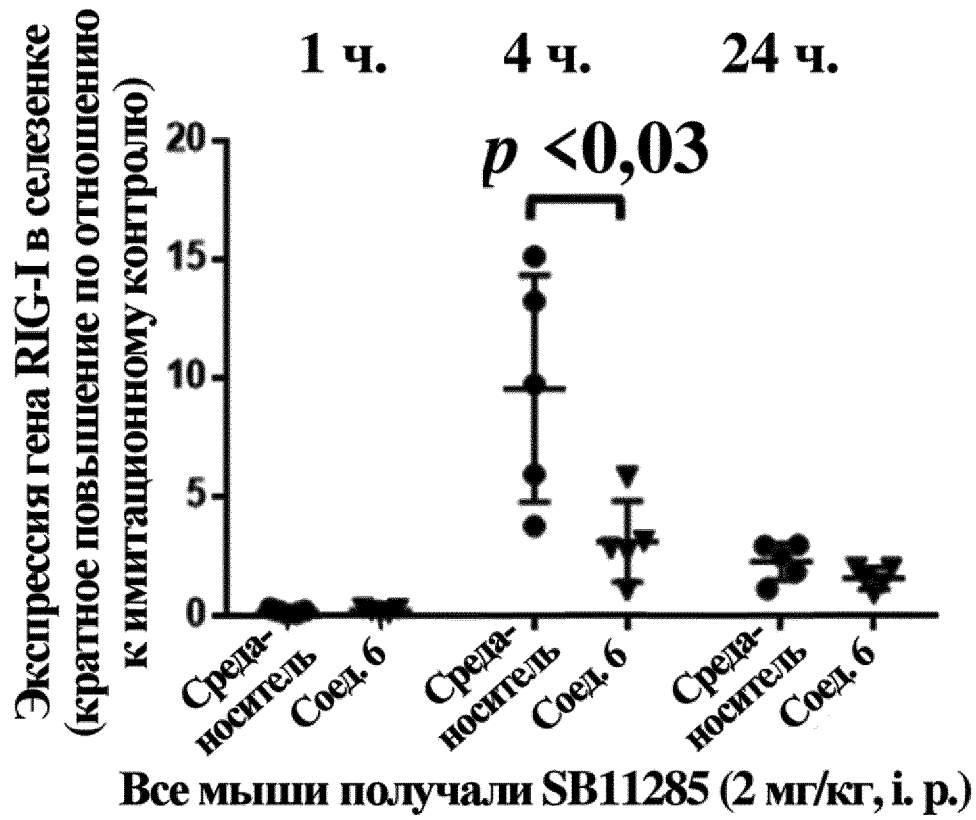
ФИГ. 3



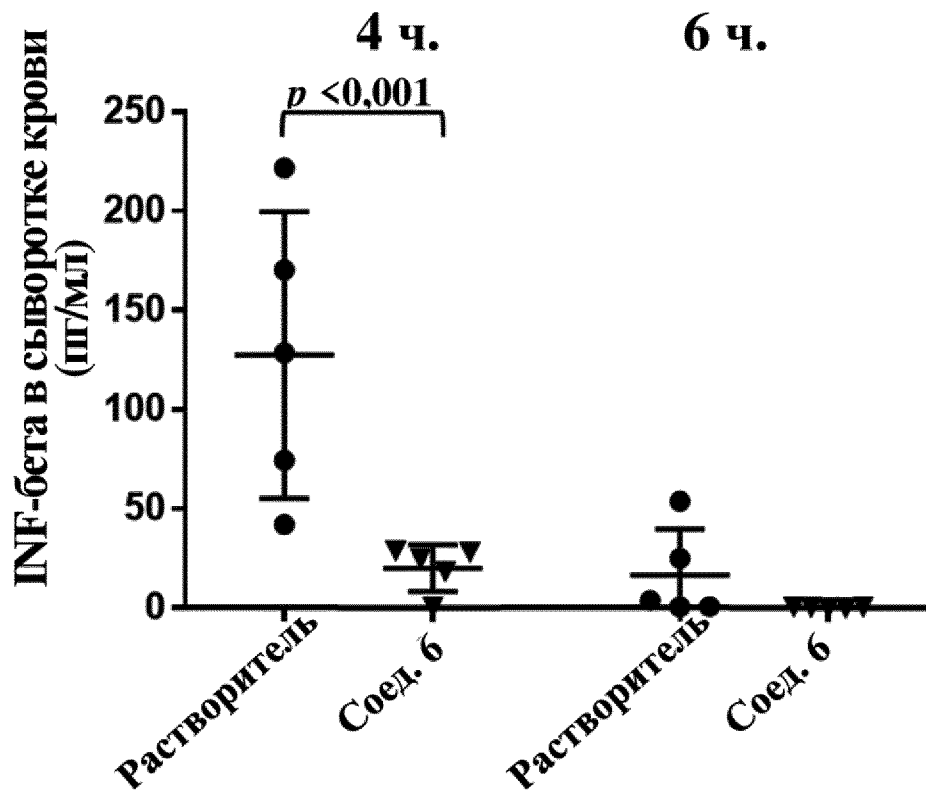
ФИГ. 3 ПРОД.



ФИГ. 3 ПРОД.



ФИГ. 4



Все мыши получали 2'3'-cGAMP (10 мг/кг, i. p.)