

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043919**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.05

(21) Номер заявки
202092473

(22) Дата подачи заявки
2019.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/662* (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ CD73

(31) **62/664,841; 62/737,647; 62/757,714;
62/777,697; 62/810,790**

(32) **2018.04.30; 2018.09.27; 2018.11.08;
2018.12.10; 2019.02.26**

(33) **US**

(43) **2021.04.12**

(86) **PCT/US2019/030068**

(87) **WO 2019/213174 2019.11.07**

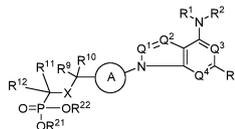
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОРИК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Ду Сяохуэй, Экстерович Джон,
Фантин Валерия Р., Сунь Дацин, Е
Цюпин, Мур Джаред, Заворотинская
Татьяна, Бланк Брайан Р., Рью Йосуп,
У Кэцзя, Чжу Люшэн, Фам Джонни,
Кавай Хироюки (US)**

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

(56) **WO-A1-2015164573
EP-A1-0477454
US-A1-20090274686
WO-A1-2017120508
US-A1-20040229839
WO-A1-2018183635**

(57) В изобретении описаны ингибиторы CD73, представляющие собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, и фармацевтические композиции, содержащие соединения. Соединения и композиции применимы для лечения рака, инфекций и нейродегенеративных заболеваний.



Формула (II)

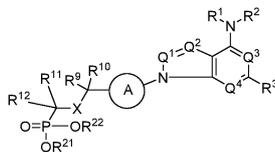
B1**043919****043919****B1**

Предпосылки изобретения

В настоящей области техники существует необходимость в эффективном лечении рака.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер



Формула (II)



где кольцо А представляет собой

Q^1 представляет собой N и Q^2 представляет собой CW или Q^1 представляет собой N и Q^2 представляет собой N;

Q^3 и Q^4 независимо представляют собой N или CW; при условии, что по меньшей мере один из Q^3 или Q^4 представляет собой N;

каждый W представляет собой водород;

A представляет собой -O-;

X представляет собой -O-;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), или C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_8 циклоалкил); где каждый алкил, циклоалкил, и арил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил;

R^3 представляет собой галоген, -OR^b, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, или C_1 - C_6 гидроксиалкил; где каждый алкил и алкинил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{3a} ;

каждый R^{3a} независимо представляет собой -OR^b;

R^4 и R^7 представляют собой -OH;

R^5 и R^6 представляют собой водород;

R^8 представляет собой водород;

R^9 и R^{10} представляют собой водород;

R^{11} представляет собой -CN, -OR¹³, -S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶ или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил, независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11a} ;

R^{12} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{12a} ;

или R^{11} и R^{12} взяты вместе с образованием C_3 - C_8 циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11b} ;

каждый R^{11a} , R^{11b} и R^{12a} независимо представляет собой оксо (если возможно), галоген, -OR¹³, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -NR¹³C(=O)R¹⁴, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6 - C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где каждый алкил, алкинил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11c} ;

каждый R^{11c} независимо представляет собой -OR^b, -OC(=O)R^a, или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a} ;

каждый R^{14} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где каждый алкил и арил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a} ;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a} ;

каждый R^{13a} , R^{14a} и R^{15a} независимо представляет собой оксо (если возможно), галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил(5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гете-

роатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы), C_1-C_6 алкил(C_3-C_8 циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-CN$, $-OR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом;

R^{21} и R^{22} представляют собой водород;

каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, C_3-C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6-C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-OH$, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 галогеналкилом; каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, C_3-C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота,

кислорода и серы, C_6-C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-OH$, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 галогеналкилом; и каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, C_3-C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6-C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-OH$, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 галогеналкилом;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогеном, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 галогеналкилом. Заявленные соединения применимы в качестве ингибиторов CD73.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанное выше соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, и фармацевтический приемлемый наполнитель.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования CD73, причем способ включает приведение в контакт CD73 с указанным соединением формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта, поддающегося лечению путем ингибирования CD73, причем способ включает введение субъекту указанного выше соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта, поддающегося лечению путем ингибирования CD73, причем способ включает введение субъекту указанной выше фармацевтической композиции. При этом рак представляет собой рак легкого, меланому, рак молочной железы, рак яичника, рак толстой и прямой кишки, рак желудка, рак желчного пузыря, рак предстательной железы, рак почки, лимфому или множественную миелому.

Предложенные способы лечения могут дополнительно включать введение второго терапевтического средства. При этом второе терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство или средство для иммунотерапии. Настоящее изобретение также относится к способу лечения инфекции у субъекта, поддающегося лечению путем ингибирования CD73, причем способ включает введение субъекту указанного выше соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Настоящее изобретение также относится к применению указанного выше соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для лечения рака, поддающегося лечению путем ингибирования CD73. При этом рак представляет собой рак легкого, меланому, рак молочной железы, рак яичника, рак толстой и прямой кишки, рак желудка, рак желчного пузыря, рак предстательной железы, рак почки, лимфому или множественную миелому.

Подробное описание изобретения

CD73 представляет собой заякоренный посредством гликозилфосфатидинозитола (GPI) белок клеточной поверхности, который катализирует гидролиз АМФ до аденозина и функционирует совместно с CD39, который превращает АТФ в АМФ. Образующийся в результате аденозин функционирует как сигнальная молекула, которая активирует рецепторы P1, экспрессируемые на клеточной поверхности во многих различных тканях. Четыре сопряженных с G-белком рецептора P1 или аденозиновых рецептора были клонированы и названы A1, A2A, A2B и A3. Аденозин оказывает влияние на широкий спектр физиологических процессов, включая нервную функцию, кровоток в сосудах и иммунные реакции. Таким образом, этот метаболит, среди прочего, осуществляет регуляцию функции ЦНС, сердечно-сосудистой и иммунной системы.

Все больше данных свидетельствует о том, что взаимодействия между опухолевыми клетками и их микроокружением являются принципиально значимыми при онкогенезе. Пуринергическая передача сигнала, при которой CD73 играет ключевую роль, выступает важным фактором при прогрессировании рака. В последние годы стало ясно, что аденозин является одной из наиболее важных иммуносупрессорных регуляторных молекул в микроокружении опухоли и способствует ускользанию от иммунного ответа и прогрессированию опухоли.

CD73 является ключевой белковой молекулой в процессе развития рака. Было обнаружено, что CD73 сверхэкспрессируется во многих линиях раковых клеток и типах опухолей, включая, например, рак молочной железы, рак толстой и прямой кишки, рак яичника, рак желудка, рак желчного пузыря и формы рака, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом.

Регуляция экспрессии CD73 в опухолях осуществляется посредством ряда механизмов. При раке молочной железы отрицательная регуляция экспрессии CD73 осуществляется посредством эстрогенового рецептора (ER). Таким образом, CD73 экспрессируется на высоком уровне у пациентов с ER-негативным раком молочной железы. Было показано, что фактор-1 α , индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), также осуществляет регуляцию транскрипции CD73. Кроме того, на уровне CD73 влияют факторы воспаления, такие как IFN- γ . Экспрессия CD73 также подвергается эпигенетической регуляции посредством метилирования CpG-островков в клеточных линиях и клинических образцах опухолей.

Было обнаружено, что помимо того, что сверхэкспрессия CD73 является прогностическим биомаркером у пациентов с раком, она также функционально связана с резистентностью к терапии. Повышенные уровни CD73 прежде всего были связаны с резистентностью к ряду химиотерапевтических средств, включая винкристин и доксорубин.

Также было показано, что CD73 вовлечен в развитие резистентности к иммунотерапии. Эта эктонуклеотидаза участвует в процессе ускользания опухоли от иммунного ответа за счет ингибирования активации, клонального размножения и хоминга опухолеспецифических T-клеток (в частности, T-хелперных и цитотоксических T-клеток); ухудшения уничтожения опухолевых клеток цитолитическими эффекторными T-лимфоцитами; управления, посредством перичеселлюлярного образования аденозина, супрессорной способностью клеток Treg и Th17; усиления превращения макрофагов 1 типа в макрофаги 2 типа, содействующие развитию опухоли; и содействия накоплению MDSC.

Было показано, что низкомолекулярные ингибиторы и моноклональные антитела, нацеленные на CD73, обладают противоопухолевой активностью в ряде моделей опухолей у иммунокомпетентных, но не иммунодефицитных мышей. В совокупности результаты этих исследований свидетельствуют о том, что терапевтическая активность антител к CD73 зависит от их способности вызывать иммунные ответы *in vivo*.

В случае антител, которые блокируют PD-1, PD-L1 и CTLA-4, был показан впечатляющий объективный ответ у пациентов с раком. Из последних данных видно, что mAb к CD73 значительно усиливает активность как mAb к CTLA-4, так и mAb к PD-1 в нескольких моделях опухоли у мышей. Помимо блокады контрольных точек, CD73-опосредованная продукция аденозина может способствовать резистентности к дополнительным методам иммунотерапии, включая CAR-T-клетки и противораковые вакцины.

Нарушение активности CD73 представляет собой стратегию восстановления чувствительности опухолей к терапии. Основываясь на связи между CD73 и резистентностью к терапии, сочетание лечения антителами к CD73 с химиотерапией или иммунотерапией является эффективным подходом для повышения их активности у пациентов с раком с высокими уровнями CD73. В некоторых случаях экспрессия CD73 служит биомаркером для идентификации пациентов, которым может помочь комбинированная терапия с антителами к CD73.

В некоторых случаях пара CD39/CD73 смещает АТФ-зависимую провоспалительную активность клеток в сторону аденозин-опосредованного противовоспалительного состояния. В ряде исследований были показаны изменения в активности ветви CD39/CD73 во время инфекций, индуцированных различными микроорганизмами. В головном мозге мышей, инфицированных *Toxoplasma gondii*, также наблюдали повышение уровня экспрессии CD73, которая содействует реализации жизненного цикла паразита за счет продукции аденозина. Таким образом, фармакологическая блокада CD73 представляет собой многообещающий терапевтический подход к лечению токсоплазмоза человека.

Повышенный уровень экспрессии и активности CD39 и CD73 наблюдали в эндотелиальных клетках, инфицированных цитомегаловирусом (CMV). Повышение локальной продукции аденозина, ассо-

цированное с положительной регуляцией эктонуклеотидаз, создает иммуносупрессорное и антитромботическое микроокружение, которое облегчает проникновение вирусов в клетки-мишени.

В некоторых случаях ингибиторы CD73, обуславливая снижение продукции аденозина, находят применение в качестве противовирусных средств. Повышенный уровень экспрессии/активности CD39 и CD73 на поверхности лимфоцитов индивидуумов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), указывает на роль эктонуклеотидаз в дисфункции иммунной системы, ассоциированной с этим заболеванием. Более того, в разных когортах ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдали увеличенную долю Treg, экспрессирующих CD39, а также положительную корреляцию между экспрессией CD39 на поверхности Treg и прогрессированием заболевания. Также было показано, что у ВИЧ-положительных пациентов наблюдалось более высокое количество CD39+ Treg, и что их Teff характеризовались повышенной чувствительностью *in vitro* к супрессорному эффекту аденозина, который был связан с повышенным уровнем экспрессии иммуносупрессорных рецепторов A2A.

В центральной нервной системе аденозин играет ключевую роль в управлении множеством нервных функций. За счет активации рецепторов P1, аденозин вовлечен в различные физиологические и патологические процессы, такие как регуляция сна, общее состояние бодрствования и активности, локальная возбудимость нейронов и сопряжение мозгового кровообращения с потребностью в энергии. В некоторых случаях манипулирование продукцией аденозина посредством ингибиторов CD73 является пригодным для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, и психических расстройств, таких как шизофрения и аутизм.

Определения.

Используемые в настоящем описании и в приложенной формуле изобретения формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если в контексте четко не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает в себя множество таких средств и ссылка на "клетку" включает в себя ссылку на одну или более клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в настоящей области техники и так далее. Если диапазоны использовали в настоящем описании для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предусмотрено, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Термин "приблизительно", если относится к числу или области числовых значений, означает, что число или область числовых значений упоминается как приближенное выражение в пределах колебаний показаний эксперимента (или в пределах статистической ошибки экспериментов) и, таким образом, число или область числовых значений в некоторых случаях будет варьировать от 1% до 15% указанного числа или области числовых значений. Не предусмотрено, что термин "содержащий" (и связанные термины, такие как "содержать" или "содержит" или "обладающий" или "включая в себя") исключает то, что в других определенных вариантах осуществления, например, вариант осуществления любой композиции вещества, композиции, способа или процесса или т.п., описанных в настоящем изобретении, "состоит из" или "в основном состоит из" описанных признаков.

Как использовали в описании и приложенной формуле изобретении, если конкретно не указано иное, следующие термины обладали значением, указанным ниже.

"Алкил" относится к необязательно замещенному с неразветвленной цепью или необязательно замещенному с разветвленной цепью насыщенному углеводородному монадикалу, содержащему от одного до приблизительно десяти атомов углерода или от одного до шести атомов углерода. Примеры включают в себя без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил и более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и т.п. Где бы не упоминалось в настоящем описании, область числовых значений, такая как "C₁-C₆ алкил", означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина "алкил", где область числовых значений не указана. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₉ алкил, C₁-C₈ алкил, C₁-C₇ алкил, C₁-C₆ алкил, C₁-C₅ алкил, C₁-C₄ алкил, C₁-C₃ алкил, C₁-C₂ алкил или C₁ алкил. Если конкретно не указано в настоящем описании, алкильная группа является необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилем и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил является необязательно замещенным оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил является необязательно замещенным оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил является необязательно замещенным галогеном.

"Алкенил" относится к необязательно замещенному с неразветвленной цепью или необязательно замещенному с разветвленной цепью углеводородному монадикалу, содержащему одну или более

двойных связей углерод-углерод и содержащему от двух до приблизительно десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до приблизительно шести атомов углерода. Группа может быть или в цис- или транс-конформации возле двойной(ых) связи(ей) и следует понимать, что она включает в себя оба изомера. Примеры включают в себя без ограничения этинил ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-пропенил ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), изопропенил [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], бутенил, 1,3-бутадиенил и т.п. Всякий раз, когда встречается в настоящем документе, область числовых значений, такая как " $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил", означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина "алкенил", где область числовых значений не указана. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_9$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкенил или C_2 алкенил. Если конкретно не указано в настоящем описании, алкенильная группа является необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил является необязательно замещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил является необязательно замещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил является необязательно замещенным галогеном.

"Алкинил" относится к необязательно замещенному с неразветвленной цепью или необязательно замещенному с разветвленной цепью углеводородному монорадикалу, содержащему одну или более тройных связей углерод-углерод и содержащему от двух до приблизительно десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до приблизительно шести атомов углерода. Примеры включают в себя без ограничения этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и т.п. Всякий раз, когда встречается в настоящем документе, область числовых значений, такая как " $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил", означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина "алкинил", где область числовых значений не указана. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_9$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкинил или C_2 алкинил. Если конкретно не указано в настоящем описании, алкинильная группа является необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил является необязательно замещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил является необязательно замещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил является необязательно замещенным галогеном.

"Алкилен" относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если конкретно не указано в настоящем описании, алкиленовая группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен является необязательно замещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен является необязательно замещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен является необязательно замещенным галогеном.

"Алкокси" относится к радикалу формулы $-\text{OR}_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено. Если конкретно не указано в настоящем описании, алкоксигруппа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкокси является необязательно замещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкокси является необязательно замещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкокси является необязательно замещенным галогеном.

"Арил" относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей водород, от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать в себя конденсированные (если конденсированы с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, арил связан через атом ароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой 6-10-членный арил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой 6-членный арил. Арильные радикалы включают в себя без ограничения арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, асимм-индацена, симм-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеиадена, пирена и трифенилена. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил. Если конкретно не указано в настоящем описании, арил может быть необязательно заме-

щенным, например, галогеном, amino, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления арил является необязательно замещенным галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления арил является необязательно замещенным галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. Согласно некоторым вариантам осуществления арил является необязательно замещенным галогеном.

"Циклоалкил" относится к стабильному, частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать в себя конденсированные (если конденсированы с арильным или гетероарильным кольцом, циклоалкил связан через атом неароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями. Иллюстративные циклоалкилы включают в себя без ограничения циклоалкилы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода (C₃-C₁₅ циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода (C₃-C₁₀ циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода (C₃-C₈ циклоалкил), от трех до шести атомов углерода (C₃-C₆ циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода (C₃-C₅ циклоалкил) или от трех до четырех атомов углерода (C₃-C₄ циклоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой 5-6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают в себя, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают в себя, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептан. Частично насыщенные циклоалкилы включают в себя, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если конкретно не указано в настоящем описании, циклоалкил является необязательно замещенным, например, оксо, галогеном, amino, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил является необязательно замещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил является необязательно замещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил является необязательно замещенным галогеном.

"Гало" или "галоген" относится к бром, хлору, фтору или йоду. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

"Гетероциклоалкил" относится к стабильному 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. Если конкретно не указано в настоящем описании, гетероциклоалкильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать в себя конденсированные (если конденсированы с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через атом неароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают в себя без ограничения азиридилил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин гетероциклоалкил также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая в себя без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не отмечено иное, гетероциклоалкилы содержат от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Является понятным, что при упоминании числа атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не такое же, что и общее число атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т.е. скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца). Если конкретно не указано в настоящем описании, гетероциклоалкил является необязательно замещенным, например, оксо, галогеном, amino, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил является необязательно замещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN,

-CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил является необязательно замещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил является необязательно замещенным галогеном.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остатку молекулы при атоме углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C₁-C₆ гетероалкил, где гетероалкил содержит от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, например, кислород, азот (например, -NH-, -N(алкил)-), сера или их комбинации, где гетероалкил присоединен к остатку молекулы при атоме углерода гетероалкила. Примерами таких гетероалкилов являются, например, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ или -CH(CH₃)OCH₃. Если конкретно не указано в настоящем описании, гетероалкил является необязательно замещенным, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил является необязательно замещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил является необязательно замещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил является необязательно замещенным галогеном.

"Гетероарил" относится к 5-14-членному радикалу кольцевой системы, содержащей атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать в себя конденсированные (если конденсированы с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, гетероарил связан через атом ароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. Примеры включают в себя без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пирразолил, пирозинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хинолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если конкретно не указано в настоящем описании, гетероарил является необязательно замещенным, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил является необязательно замещенным галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил является необязательно замещенным галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил является необязательно замещенным галогеном.

"Гидроксиалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более -OH, например, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипентил, дигидроксиметил, дигидроксипропил, дигидроксипропил, дигидроксипропил, дигидроксипентил и т.п.

"Оксо" относится к =O.

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что далее описанное событие или условие может происходить или не происходить и что описание включает в себя случаи, в которых указанное событие или условие происходит, и случаи, в которых не происходит. Например, "необязательно замещенный алкил" означает или "алкил", или "замещенный алкил", как определено выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, -CH₂CH₃), полностью замещенной (например, -CF₂CF₃), монозамещенной (например, -CH₂CH₂F) или замещенной на уровне где-либо посередине полностью замещенного и монозамещенного (например, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂, и т.п.). Специалистам настоящей области техники будет понятно, что по отношению к любой группе, содержащей один или более заместителей, не предусмотрено, что такие группы вносят любое замещение или примеры замещений (например, замещенный алкил включает в себя необязательно замещенные циклоалкильные группы, которые в свою очередь определены как включающие в себя необязательно замещенные алкильные группы, теоретически до бесконечности), которые простран-

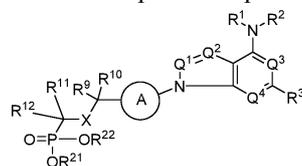
ственно непрактичны и/или синтетические не осуществимы. Таким образом, любые описанные заместители обычно следует понимать как характеризующиеся максимальной молекулярной массой приблизительно 1000 Да и более типично вплоть до приблизительно 500 Да.

Термины "ингибировать", "блокировать", "подавлять" и их грамматические варианты в настоящем документе применяются взаимозаменяемо и относятся к любому статистически значимому снижению биологической активности, включая полное блокирование активности. Согласно некоторым вариантам осуществления "ингибирование" относится к снижению биологической активности на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90% или приблизительно 100%. Следовательно, если термины "ингибирование" или "подавление" применяются для описания, например, эффекта в отношении ферментативной активности CD73, то такой термин относится к способности раскрытого в настоящем документе соединения к статистически значимому снижению 5'-нуклеотидазной активности CD73 (катализирующего гидролиз аденозинмонофосфата, АМФ, до аденозина), по сравнению с CD73-опосредованной 5'-нуклеотидазной активностью в необработанной (контрольной) клетке. В некоторых случаях клетка, которая экспрессирует CD73, представляет собой встречающуюся в природе клетку или клеточную линию (например, раковую клетку) или клетку или клеточную линию, полученную рекомбинантным способом путем введения в клетку-хозяина нуклеиновой кислоты, кодирующей CD73. Согласно некоторым аспектам раскрытые в настоящем документе соединения обеспечивают статистически значимое снижение 5'-нуклеотидазной активности растворимой формы CD73 в биологической жидкости. Согласно одному аспекту раскрытое в настоящем документе соединение ингибирует CD73-опосредованную 5'-нуклеотидазную активность по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на приблизительно 100%, как определено, например, с помощью способов, описанных в примерах, и/или способов, известных в данной области.

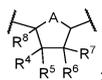
Используемые в настоящем документе термины "лечение", или "осуществление лечения", или "временное облегчение", или "уменьшение интенсивности" использовали взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благоприятных или требуемых результатов, включая в себя без ограничения терапевтический эффект и/или профилактический эффект. Под "терапевтическим эффектом" понимают устранение или уменьшение интенсивности основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается за счет устранения или уменьшения интенсивности одного или более физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще страдает основным нарушением. Для профилактического эффекта композиции согласно некоторым вариантам осуществления вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщаемому об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был установлен.

Соединения.

В настоящем изобретении описаны соединения, которые представляют собой ингибиторы CD73. Такие соединения и композиции, содержащие эти соединения, применимы для лечения рака. Согласно настоящему изобретению предусмотрено соединение, характеризующееся структурной формулой (II) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер



Формула (II)



где кольцо А представляет собой

Q^1 представляет собой N и Q^2 представляет собой CW или Q^1 представляет собой N и Q^2 представляет собой N;

Q^3 и Q^4 независимо представляют собой N или CW; при условии, что по меньшей мере один из Q^3 или Q^4 представляет собой N;

каждый W представляет собой водород;

А представляет собой -O-;

Х представляет собой -O-;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), или C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_8 циклоалкил); где каждый алкил, циклоалкил, и арил независимо необяза-

тельно замещен одним, двумя или тремя R^{1a} ; каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил;

R^3 представляет собой галоген, $-OR^b$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, или C_1 - C_6 гидроксипалкил; где каждый алкил и алкинил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{3a} ;

каждый R^{3a} независимо представляет собой $-OR^b$; R^4 и R^7 представляют собой $-OH$;

R^5 и R^6 представляют собой водород;

R^8 представляет собой водород;

R^9 и R^{10} представляют собой водород;

R^{11} представляет собой $-CN$, $-OR^{13}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил, независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11a} ;

R^{12} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{12a} ;

или R^{11} и R^{12} взяты вместе с образованием C_3 - C_8 циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11b} ;

каждый R^{11a} , R^{11b} и R^{12a} независимо представляет собой оксо (если возможно), галоген, $-OR^{13}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6 - C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где каждый алкил, алкинил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11c} ;

каждый R^{11c} независимо представляет собой $-OR^b$, $-OC(=O)R^a$, или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a} ;

каждый R^{14} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где каждый алкил и арил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a} ;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a} , каждый R^{13a} , R^{14a} и R^{15a} независимо представляет собой оксо (если возможно), галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил(5-14-членный гетероарил), содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы), C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_8 циклоалкил) или C_1 - C_6 алкил(3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-CN$, $-OR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом;

R^{21} и R^{22} представляют собой водород;

каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6 - C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-OH$, C_1 - C_6 алкилом или C_1 - C_6 галогеналкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6 - C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-OH$, C_1 - C_6 алкилом или C_1 - C_6 галогеналкилом; и каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-

3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C₆-C₁₀ арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, -ОН, C₁-C₆ алкилом или C₁-C₆ галогеналкилом;

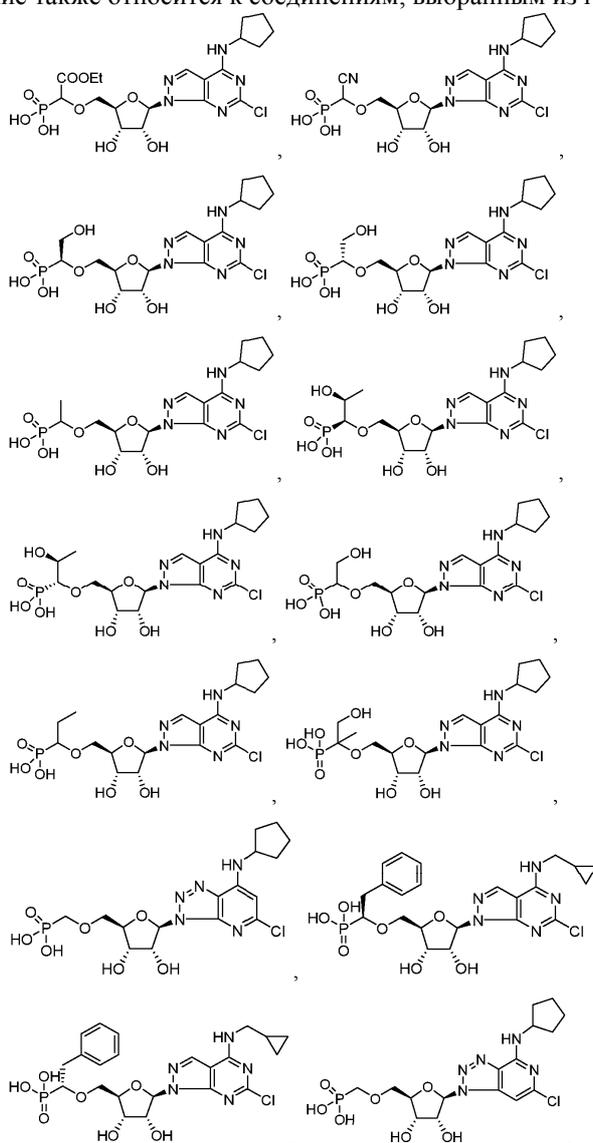
или R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогеном, C₁-C₆ алкилом или C₁-C₆ галогеналкилом.

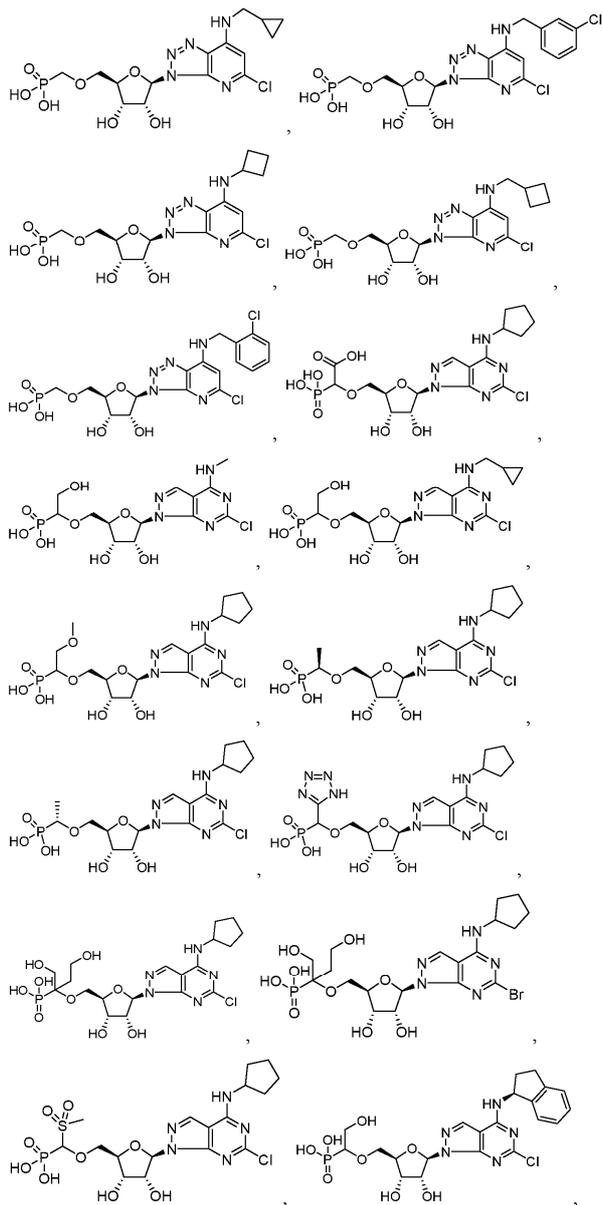
В предпочтительном варианте настоящего изобретения в вышеуказанной формуле (II) Q¹ представляет собой N; и Q² представляет собой CW. В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения в вышеуказанной формуле (II) Q³ представляет собой N и Q⁴ представляет собой N.

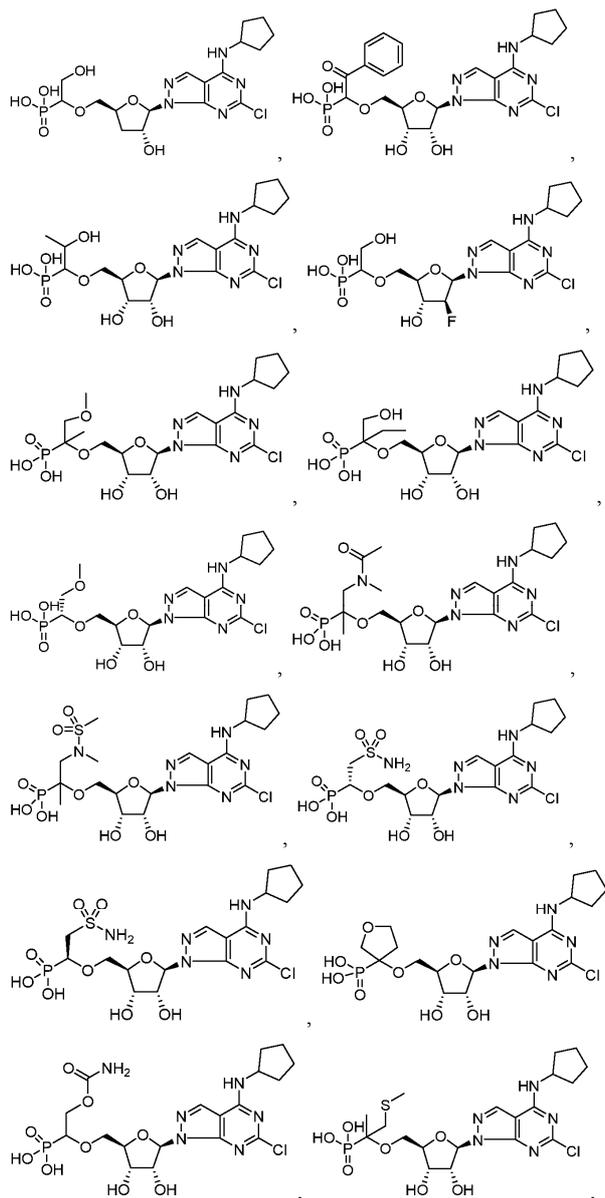
В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения в вышеуказанной формуле (II) R³ представляет собой галоген.

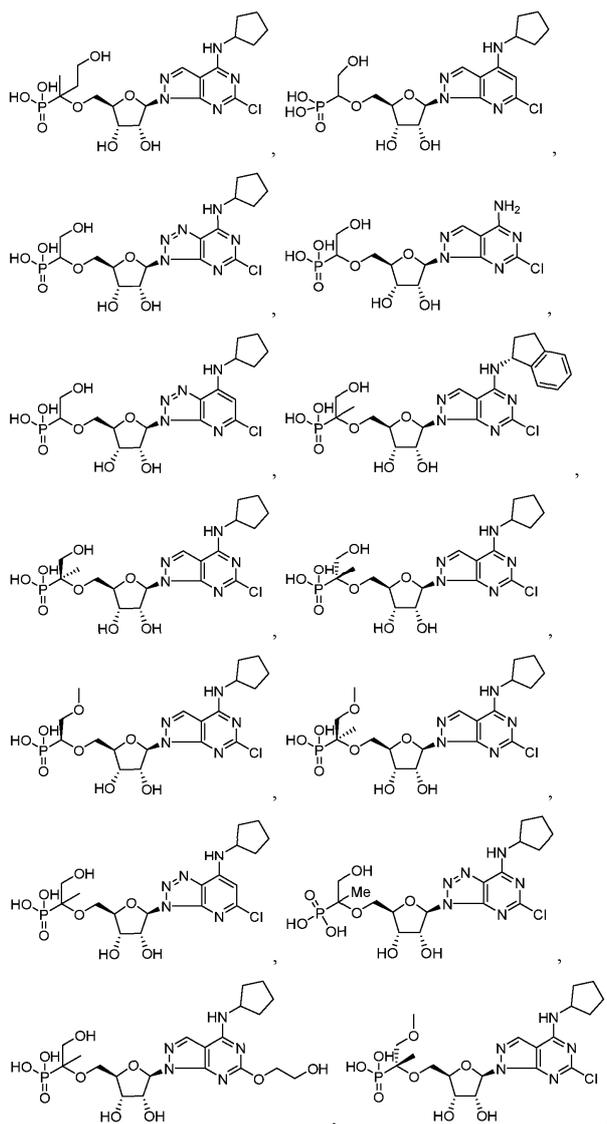
В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения в вышеуказанной формуле (II) R² представляет собой водород или C₁-C₆ алкил.

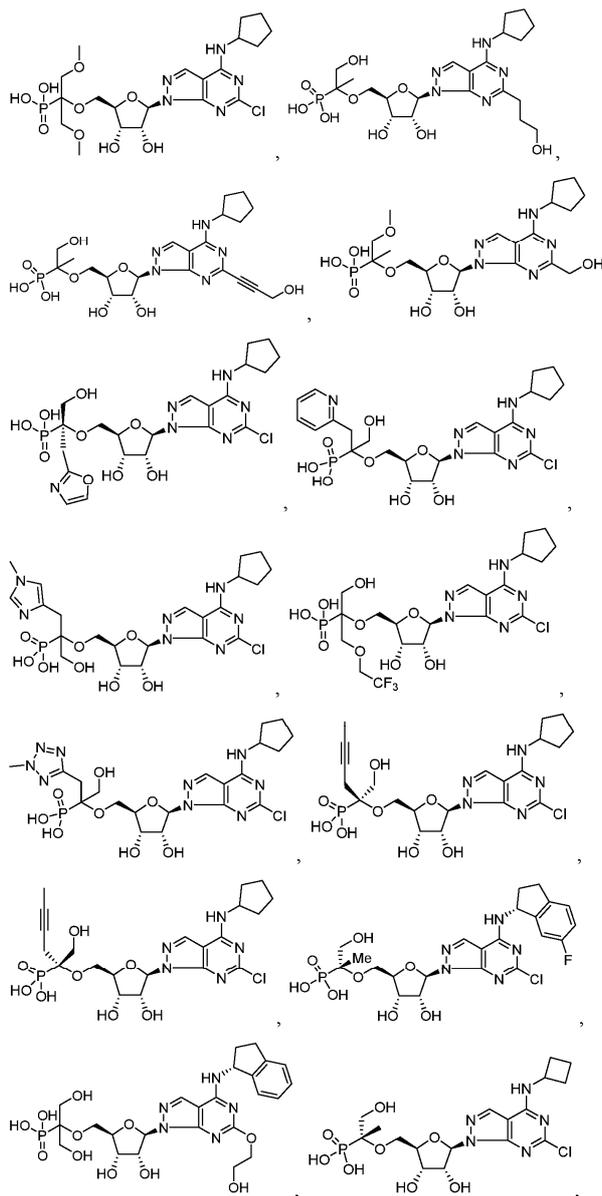
Настоящее изобретение также относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из

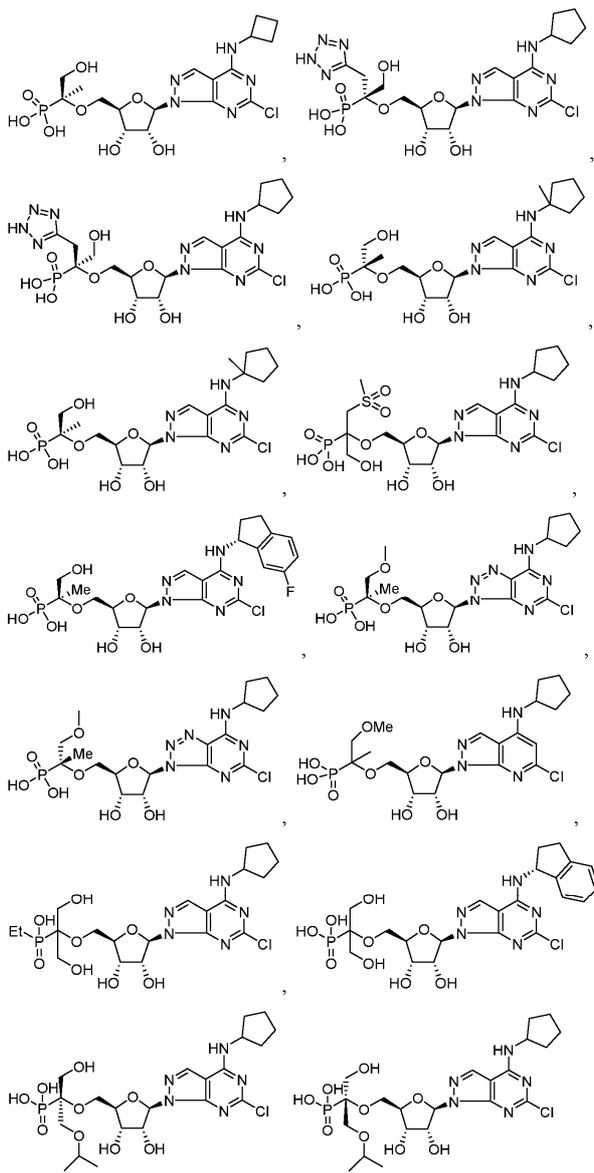


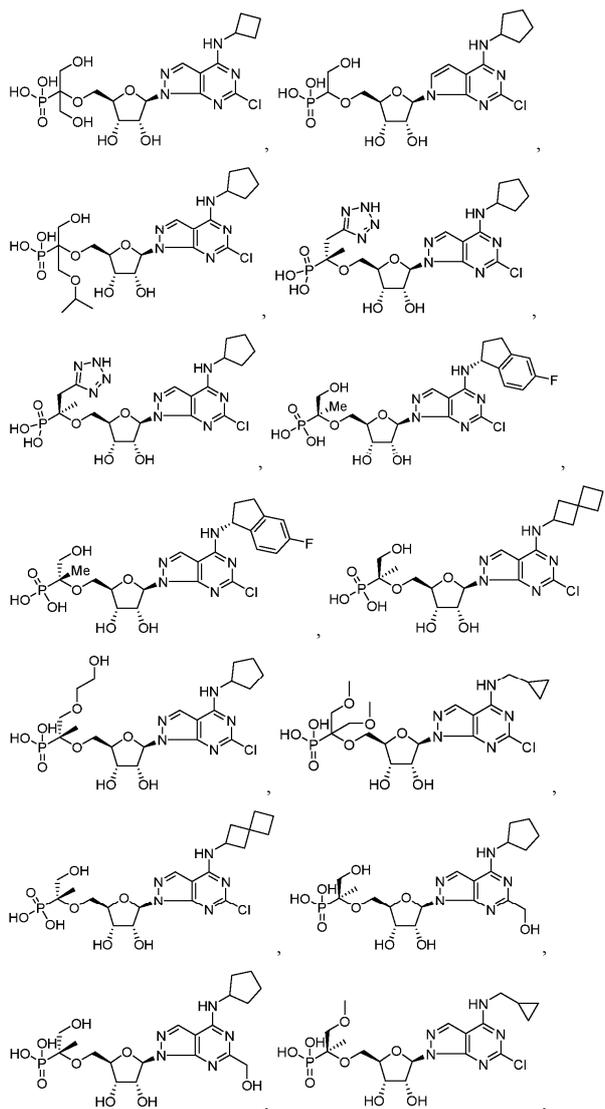


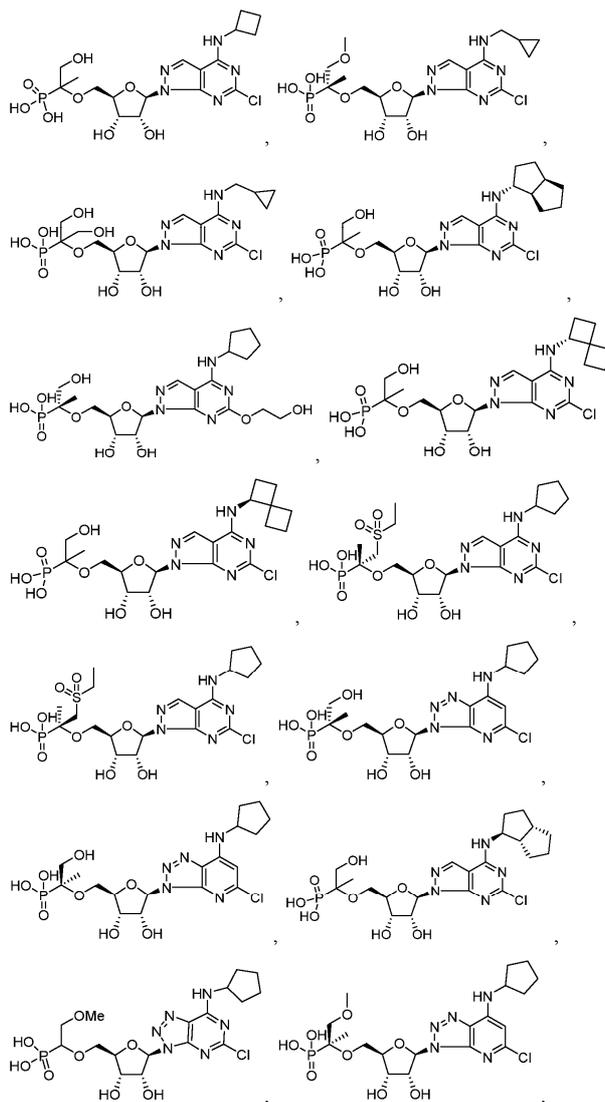


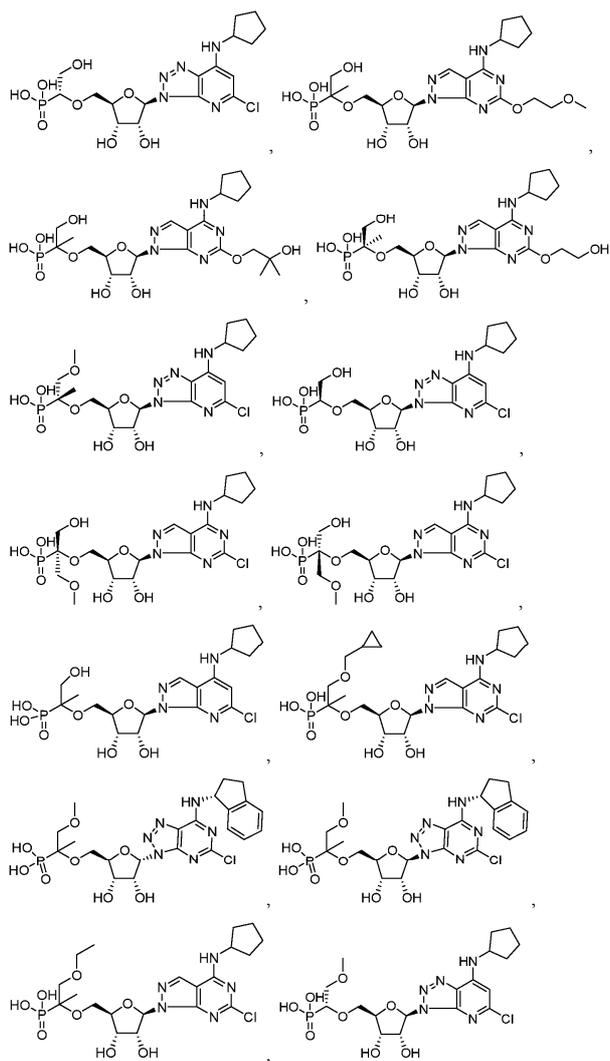




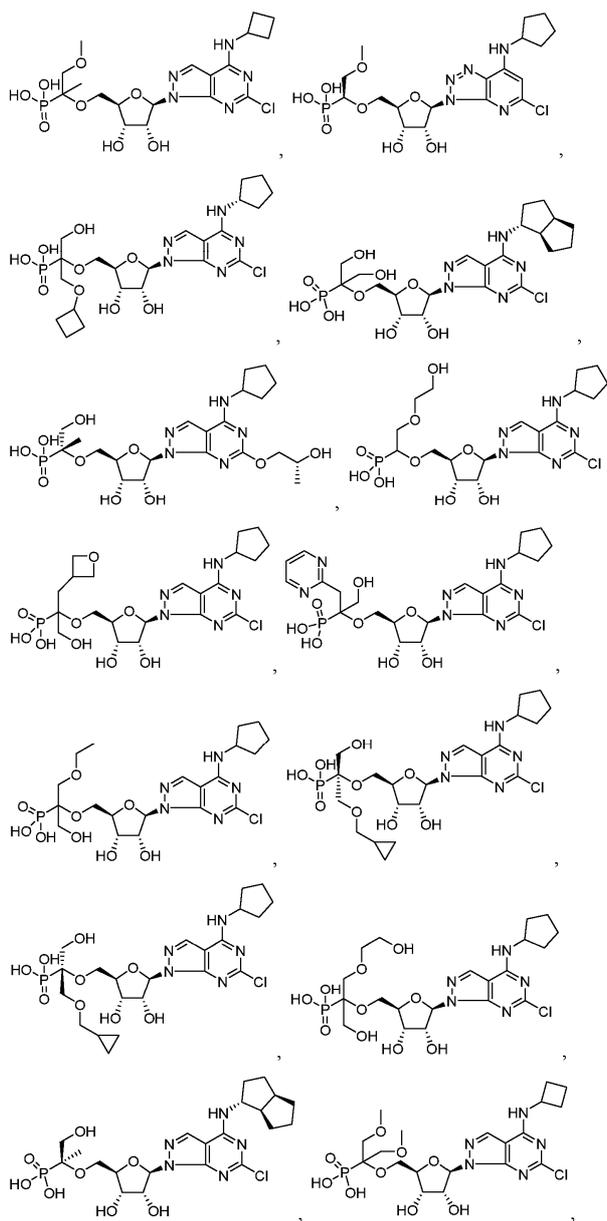


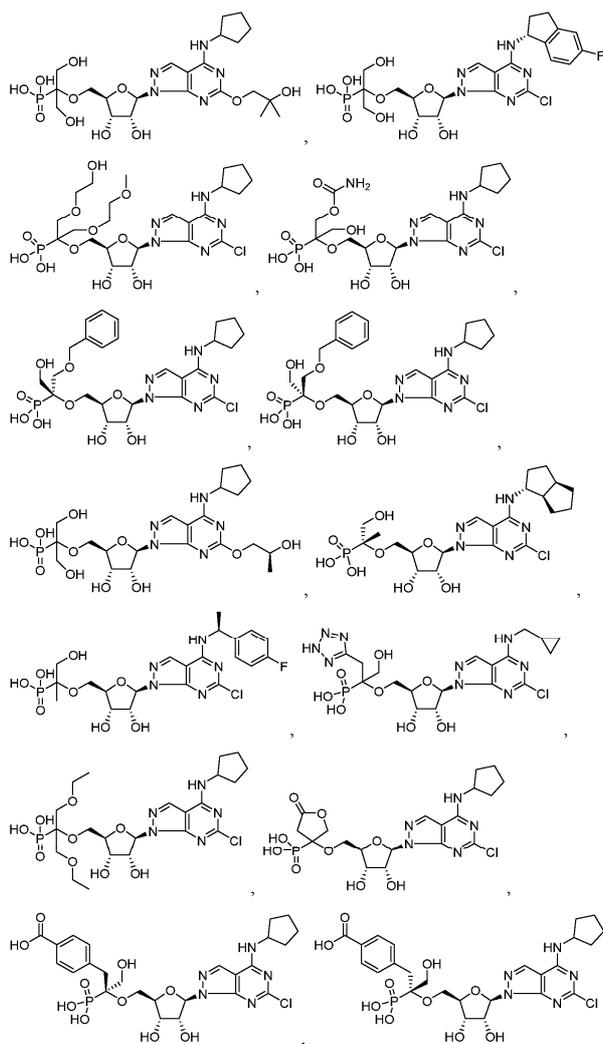


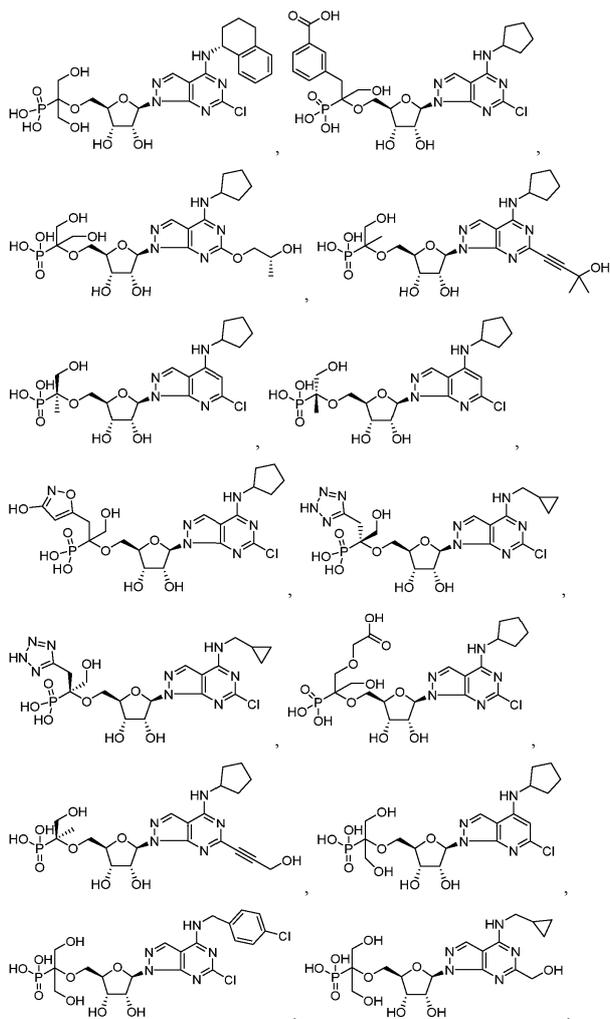


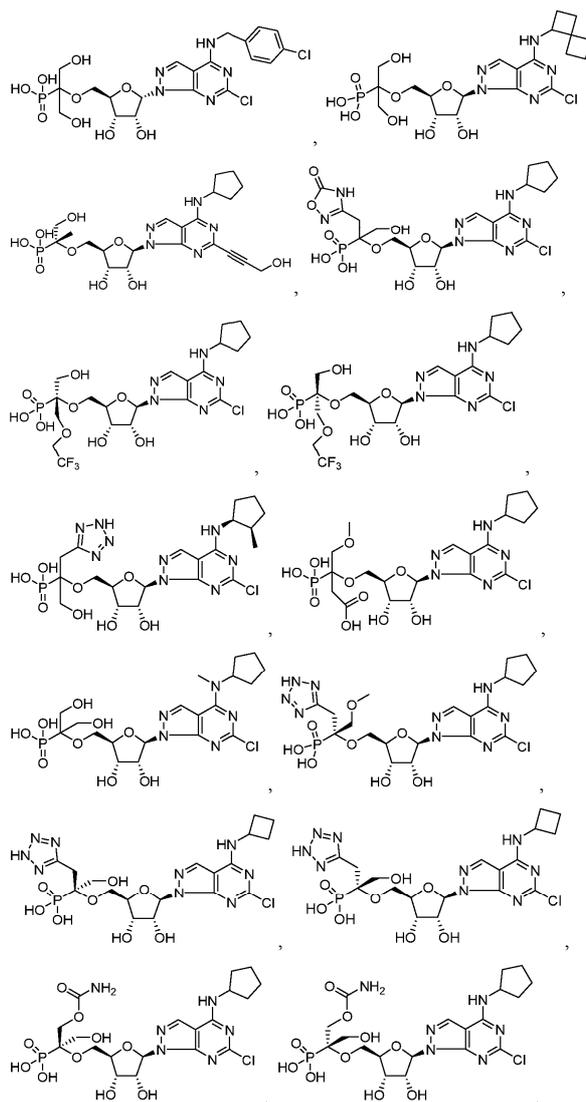


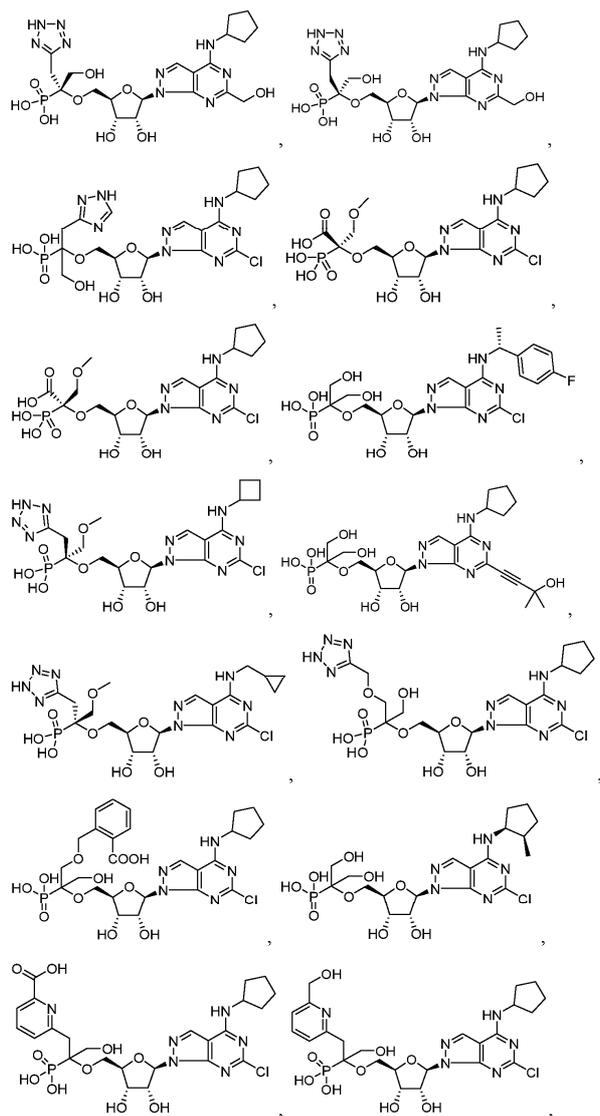
043919

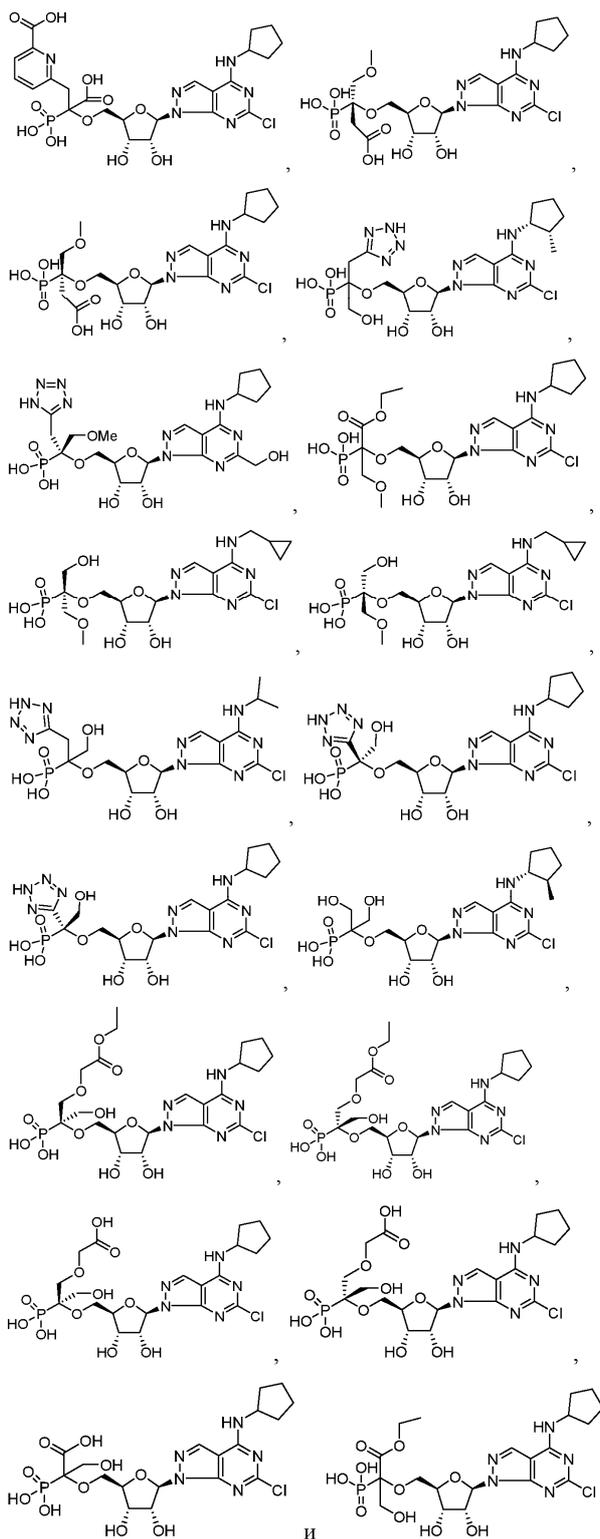












или его фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам.

Дополнительные формы раскрытых в изобретении соединений

Изомеры/стереоизомеры.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде геометрических изомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения содержат одну или более двойных связей. Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все цис, транс, син, анти, находящиеся с разных сторон (E) и с одной (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях описанные в настоящем изобретении соединения содержат один или более хиральных центров и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие

смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления соединений и представленных в настоящем изобретении способов смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные из простой препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, используются для описанных в настоящем изобретении применений. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений, с отделением диастереомеров и восстанавливая оптически чистые энантиомеры. Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительными являются распадающиеся комплексы. Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры характеризуются разными физическими свойствами (например, точки плавления, точки кипения, значения растворимости, реакционная способность и т.п.) и их разделяли с использованием таких различий. Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры разделяли методом хиральной хроматографии или предпочтительно методиками разделения/расщепления на основе различий в растворимости. Согласно некоторым вариантам осуществления оптически чистый энантиомер затем восстанавливали одновременно с расщепляющим средством.

Фармацевтически приемлемые соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения содержат кислотные или основные группы и, таким образом, реагируют с любым количеством неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления такие соли получали *in situ* в течение конечного выделения и очистки раскрытых в настоящем изобретении соединений или отдельным осуществлением взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделением образованной таким образом соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя такие соли, полученные путем осуществления взаимодействия описанных в настоящем изобретении соединений с неорганической, органической кислотой или неорганическим основанием, такие соли включали в себя ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксibenзоат, γ -гидроксibuтират, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат метафосфат, метансульфонат, метоксibenзоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропиолят, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себацат, сульфонат, тарtrat, тиоцианат, тозилатунлеконат и ксилолсульфонат.

Кроме того, описанные в настоящем изобретении соединения могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных путем осуществления взаимодействия свободной основной формы соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая в себя без ограничения неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т.п.; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, виннокаменная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбисцикло-[2,2,2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метилен-бис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота.

Согласно некоторым вариантам осуществления такие описанные в настоящем изобретении соединения, которые содержат группу свободной кислоты, реагируют с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат, сульфат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком

или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Приводимые в качестве примера соли включают в себя соли щелочных или щелочноземельных металлов, таких как соли лития, натрия, калия, кальция и магния и алюминия и т.п. Иллюстративные примеры оснований включают в себя гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$ и т.п.

Приводимые в качестве примера органические амины, применимые для образования основно-аддитивных солей, включают в себя этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т.п. Следует понимать, что описанные в настоящем изобретении соединения также включают в себя кватернизацию любой из основных азотсодержащих групп, которые они содержат. Согласно некоторым вариантам осуществления такой кватернизацией получали воду или растворимые в масле или диспергируемые продукты.

Получение соединений/

Соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем изобретении, получали согласно методикам органического синтеза, известных специалистам настоящей области техники, начиная от коммерчески доступных химических веществ и/или из соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получали из стандартных коммерческих источников, включая

Acros Organics

(Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Подходящая справочная литература и трактаты, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в настоящем изобретении, или представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например,

«Synthetic Organic Chemistry», John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., «Organic Functional Group Preparations», 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, «Modern Synthetic Reactions», 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, «Heterocyclic Chemistry», 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, «Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure», 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992.

Дополнительная подходящая справочная литература и трактаты, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в настоящем изобретении, или представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например,

Fuhrhop, J. and Penzlin G. «Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials», Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R. V. «Organic Chemistry, An Intermediate Text» (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. «Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations» 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. «Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure» 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) «Modern Carbonyl Chemistry» (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. «Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups» (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. «Organic Chemistry» 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C., «Intermediate Organic Chemistry» 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; «Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia» (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; «Organic Reactions» (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; и «Chemistry of Functional Groups» John Wiley & Sons, in 73 volumes.

Конкретные и аналогичные реагенты необязательно устанавливаются через показатели известных химических веществ, полученных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также в онлайн базах данных (для подробностей можно связаться с American Chemical Society, Washington, D.C). Химические вещества, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получали специальными схемами синтеза, где многие из стандартных магазинов химикатов (например, изложенные выше) обеспечивают традиционные услуги по синтезу. Ссылкой на получение и выбор фармацевтических солей соединений, описанных в настоящем изобретении, является P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как изложено на схемах 1-7.

Схема 1

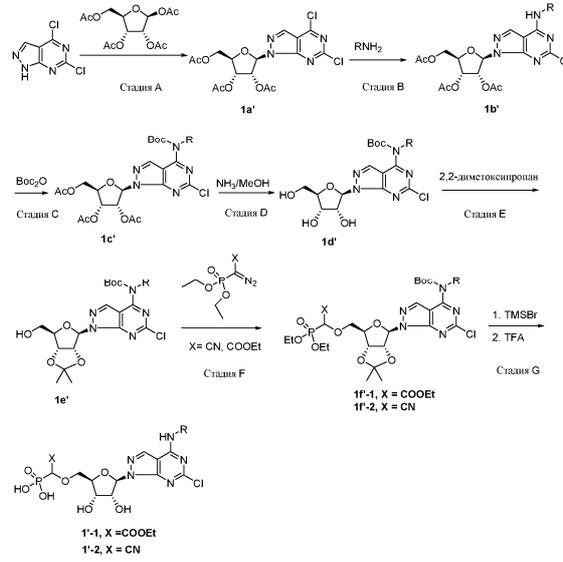


Схема 2

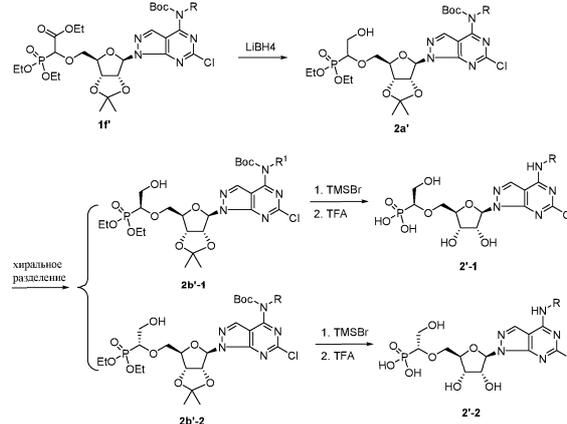


Схема 3

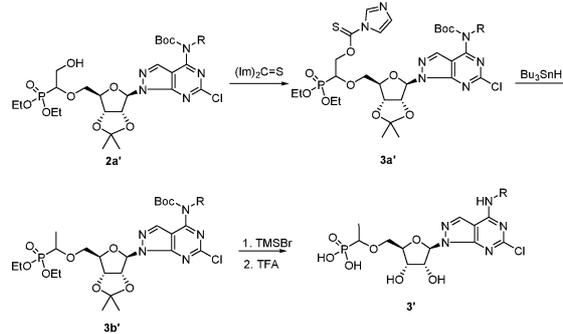


Схема 4

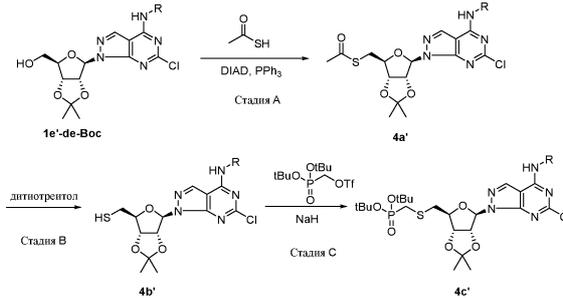


Схема 5

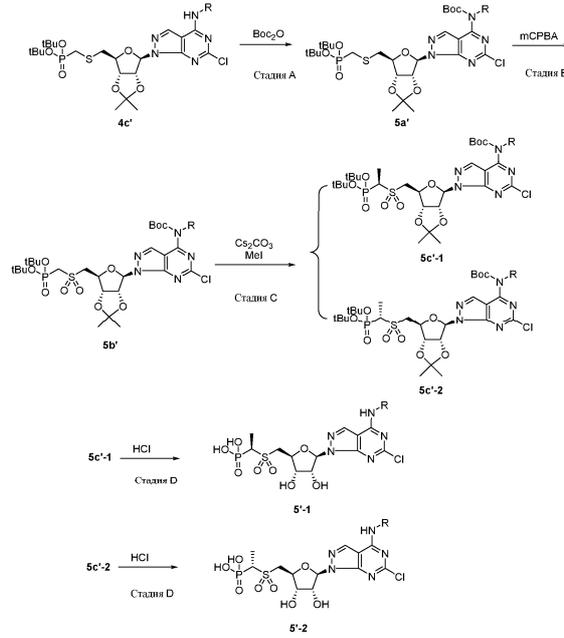


Схема 6

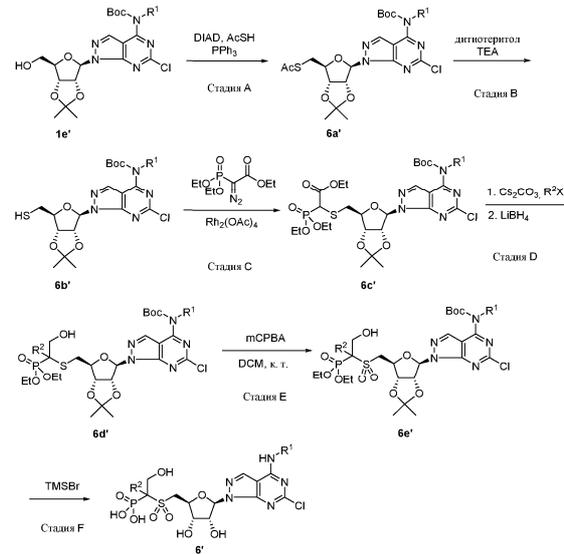
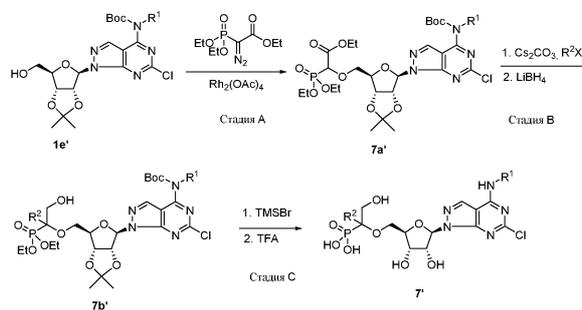


Схема 7



Фармацевтические композиции.

Согласно определенным вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение вводили в виде чистого химического вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение объединяли с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также упоминаемым в настоящем описании как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Соответствующим образом, в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное(ые) вещество(а)) является(ются) приемлемым(и) или подходящим(и), если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т.е. субъекта) композиции.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант.

Согласно определенным вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение является в основном чистым, поскольку оно содержит менее чем приблизительно 5% или менее чем приблизительно 1% или менее чем приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения, или побочных продуктов синтеза, которые были образованы, например, одной или более стадиями способа синтеза.

Фармацевтические композиции вводили способом, который подходит заболеванию, которое лечили (или предупреждали). Соответствующая доза, подходящая длительность и частота введения будет определена такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и режим лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенный исход болезни, такой как более частые полные или частичные ремиссии или более длительная без заболевания и/или общая выживаемость или уменьшение тяжести симптомов). Оптимальные дозы обычно определяли с применением экспериментальных моделей и/или клинических исследований. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

Пероральные дозировки типично находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг от одного до четырех раз или более в сутки.

Способы лечения.

Раскрытые в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант являются пригодными в качестве ингибиторов CD73 и, следовательно, пригодными в лечении заболеваний или нарушений, в развитии которых, как полагают, играет роль активность CD73. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

В настоящем документе раскрыты способы лечения субъекта с нарушением, опосредованным CD73, включающие стадию введения субъекту эффективного количества раскрытого в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Рак.

Было обнаружено, что CD73 сверхэкспрессируется во многих линиях раковых клеток и типах опухолей, включая рак молочной железы, рак толстой и прямой кишки, рак яичника, рак желудка и рак желчного пузыря, и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Все больше данных свидетельствует о том, что CD73 является ключевой белковой молекулой в процессе развития рака.

Более высокие уровни экспрессии CD73 ассоциированы с неоваскуляризацией, инвазивностью, резистентностью к химиотерапии и метастазированием опухоли, а также с более короткой продолжительностью выживания пациентов при раке. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения являются пригодными для снижения неоваскуляризации, инвазивности, резистентности к химиотерапии и метастазирования опухоли, а также для увеличения продолжительности выживания пациентов при раке. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе ингибиторы CD73 применяют для контроля неоваскуляризации, прогрессирования, резистентности к химиотерапии и метастазирования опухоли.

Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, стереоизомера или изотопного варианта.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой резистентный к химиотерапии рак, резистентный к лучевой терапии рак, резистентный к антигормональной терапии рак или рефрактерный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой повторно возникающий рак, персистирующий рак или рецидивный рак. Согласно другому представленному в настоящем документе варианту осуществления описан способ уменьшения частоты случаев рецидива рака. Также согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлен способ лечения резистентного к терапии рака. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой метастатический рак.

Согласно определенным вариантам осуществления рак, поддающийся лечению с помощью представленных в настоящем документе способов, включает без ограничения (1) формы лейкоза, включая без ограничения острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, формы острого миелоцитарного лейкоза, такие как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный лейкоз, эритролей-

коз и миелодиспластический синдром или его симптом (такой как анемия, тромбоцитопения, нейтропения, бицитопения или панцитопения), рефрактерная анемия (RA), RA с кольцевидными сидеробластами (RARS), RA с избытком бластов (RAEB), RAEB на стадии трансформации (RAEB-T), предлейкоз и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML); (2) формы хронического лейкоза, включая без ограничения хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; (3) истинную полицитемию; (4) формы лимфомы, включая без ограничения болезнь Ходжкина и неходжкинскую лимфому; (5) формы множественной миеломы, включая без ограничения вялотекущую множественную миелому, несекретирующую миелому, остеосклеротическую миелому, плазмноклеточный лейкоз, изолированную плазмоцитому и экстрамедуллярную плазмоцитому; (6) макроглобулинемию Вальденстрема; (7) моноклональную гаммапатию неясного генеза; (8) доброкачественную моноклональную гаммапатию; (9) болезнь тяжелых цепей; (10) формы саркомы костей и соединительной ткани, включая без ограничения саркому костей, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, гигантоклеточную саркому, фибросаркому кости, хордому, периостальную остеосаркому, формы саркомы мягких тканей, ангиосаркому (гемангиосаркому), фибросаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, метастатические формы рака, неврилемому, рабдомиосаркому и синовиальную саркому; (11) опухоли головного мозга, включая без ограничения глиому, астроцитому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, олигодендроглиому, неглиальную опухоль, акустическую неврину, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому и первичную лимфому головного мозга; (12) рак молочной железы, включая без ограничения аденокарциному, дольковую (мелкоклеточную) карциному, внутрипротоковую карциному, медуллярный рак молочной железы, слизеобразующий рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичные формы рака, болезнь Педжета и отечно-инфильтративный рак молочной железы; (13) рак надпочечников, включая без ограничения феохромоцитому и адренокортикальную карциному; (14) рак щитовидной железы, включая без ограничения папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; (15) рак поджелудочной железы, включая без ограничения инсулиному, гастриному, глюкагоному, випому, соматостатину и карциноидную опухоль или опухоль из островков поджелудочной железы; (16) опухоль гипофиза, включая без ограничения болезнь Кушинга, пролактиному, акромегалию и несахарный диабет; (17) рак глаза, включая без ограничения меланому глаза, такую как меланома радужной оболочки, меланома хориоидеи и меланома цилиарного тела, и ретинобластому; (18) рак влагалища, включая без ограничения плоскоклеточную карциному, аденокарциному и меланому; (19) рак вульвы, включая без ограничения плоскоклеточную карциному, меланому, аденокарциному, базальноклеточную карциному, саркому и болезнь Педжета; (20) формы рака шейки матки, включая без ограничения плоскоклеточную карциному и аденокарциному; (21) рак матки, включая без ограничения карциному эндометрия и саркому матки; (22) рак яичника, включая без ограничения карциному яичника, пограничную опухоль, герминогенную опухоль и стромальную опухоль; (23) рак пищевода, включая без ограничения плоскоклеточный рак, аденокарциному, аденокистозную карциному, мукоэпидермоидную карциному, аденосквамозную карциному, саркому, плазмоцитому, веррукозную карциному и овсяноклеточную (мелкоклеточную) карциному; (24) злокачественную опухоль желудка, включая без ограничения аденокарциному, грибовидную (полиповидную), язвенную, повернотно-распространяющуюся, диффузно-распространяющуюся, злокачественную лимфому, липосаркому, фибросаркому и карциносаркому; (25) рак толстой кишки; (26) рак прямой кишки; (27) рак печени, включая без ограничения гепатоцеллюлярную карциному и гепатобластому; (28) рак желчного пузыря, включая без ограничения аденокарциному; (29) формы холангиокарциномы, включая без ограничения папиллярную, нодулярную и диффузную; (30) рак легкого, включая без ограничения немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному (эпидермоидную карциному), аденокарциному, крупноклеточную карциному и мелкоклеточный рак легкого; (31) рак яичка, включая без ограничения герминому, семиному, анапластическую, классическую (типичную), сперматоцитарную, несеминомную опухоль, эмбриональную карциному, тератокарциному и хориокарциному (опухоль эндодермального синуса); (32) рак предстательной железы, включая без ограничения аденокарциному, лейомиосаркому и рабдомиосаркому; (33) рак почки; (34) рак полости рта, включая без ограничения плоскоклеточную карциному; (35) базальноклеточный рак; (36) рак слюнной железы, включая без ограничения аденокарциному, мукоэпидермоидную карциному и аденокистозную карциному; (37) рак глотки, включая без ограничения плоскоклеточный и веррукозный рак; (38) рак кожи, включая без ограничения базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному и меланому, повернотно-распространяющуюся меланому, нодулярную меланому, меланому типа злокачественного лентиго и акральную лентигинозную меланому; (39) злокачественную опухоль почки, включая без ограничения почечно-клеточный рак, аденокарциному, гипернефрому, фибросаркому и переходноклеточный рак (почечной лоханки и/или мочеточника); (40) опухоль Вильмса; (41) рак мочевого пузыря, включая без ограничения переходноклеточную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному и карциносаркому; (42) формы рака репродуктивной системы, такие как рак шейки матки, рак тела матки, рак яичника или рак яичка; (43) рак пищевода; (44) рак гортани; (45) формы рака головы и шеи (включая формы орального рака, рака носа, горла, гортани, придаточных пазух или слюнных желез); и другой рак, вклю-

чая без ограничения миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную опухоль, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовой железы, карциному сальной железы, папиллярную карциному и формы папиллярной аденокарциномы (см. Fishman et al., 1985, Medicine, 2^d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia и Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

Согласно определенным вариантам осуществления рак, поддающийся лечению с помощью представленных в настоящем документе способов, представляет собой злокачественное заболевание системы крови. Согласно определенным вариантам осуществления злокачественное заболевание системы крови представляет собой злокачественное новообразование из Т-клеток. Согласно определенным вариантам осуществления злокачественные новообразования из Т-клеток включают периферическую Т-клеточную лимфому без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточные лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), бластную NK-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, гепатолиенальную дельта-гамма-Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, формы NK/Т-клеточной лимфомы, назальный тип, или формы Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с лечением.

Согласно определенным вариантам осуществления злокачественное заболевание системы крови представляет собой злокачественное новообразование из В-клеток. Согласно определенным вариантам осуществления злокачественные новообразования из В-клеток включают острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) высокого риска, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL) высокого риска, фолликулярную лимфому (FL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, нодулярную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, неберкиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток предшественников, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, миеломную болезнь, плазмцитому, медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз. Согласно определенным вариантам осуществления злокачественное новообразование из В-клеток представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). Согласно определенным вариантам осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из активированных В-клеток (ABC-DLBCL), DLBCL из В-клеток терминального происхождения (GBC-DLBCL), "double-hit" DLBCL (DH-DLBCL), или "triple-hit" DLBCL (TH-DLBCL).

Согласно определенным вариантам осуществления рак, поддающийся лечению с помощью представленных в настоящем документе способов, представляет собой рак легкого, меланому, рак молочной железы, рак яичника, рак толстой и прямой кишки, рак желудка, рак желчного пузыря или рак предстательной железы.

Комбинированная терапия.

В определенных случаях раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления польза, получаемая пациентом, повышается при введении одного из описанных в настоящем документе соединений со вторым терапевтическим средством (которое также включает программу лечения), которое также оказывает терапевтическую пользу.

Согласно одному конкретному варианту осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли вводят совместно со вторым терапевтическим средством, причем раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли и второе терапевтическое средство модулируют разные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащих лечению, обеспечивая тем самым большую общую пользу, в сравнении с таковой при введении любого терапевтического средства отдельно.

В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащих лечению, общая польза, получаемая пациентом, является просто аддитивным эффектом двух терапевтических средств, или пациент получает синергическую пользу.

Согласно определенным вариантам осуществления, если раскрытые в настоящем документе соединения вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, при составлении фармацевтической композиции и/или в рамках схем лечения будут использоваться разные терапевтически эффективные дозировки раскрытых в настоящем документе соединений. Терапевтически эффективные дозировки лекарственных средств и других средств для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяют способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы предупреждения/лечения, описанные в настоящем документе, охватывают

применение метрономного дозирования, т.е. обеспечение более частых, более низких доз с целью минимизации токсичных побочных эффектов. Согласно некоторым вариантам осуществления схема комбинированного лечения охватывает схемы лечения, при которых введение раскрытого в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемых солей начинают до, в ходе или после лечения описанным в настоящем документе вторым средством и продолжают до любого момента в ходе лечения вторым средством или после окончания лечения вторым средством. Она также включает варианты лечения, при которых раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли, подлежащие применению в комбинации, вводят одновременно или в разное время, и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в ходе периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в различные моменты времени, что облегчает ведение пациента.

Следует понимать, что режим дозирования для лечения, предупреждения или облегчения состояния(ий), в отношении которого(ых) требуется улучшение, модифицируют в соответствии с рядом факторов (например, заболевание, нарушение или состояние, от которых страдает субъект; возраст, вес, пол, рацион и медицинское состояние субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемый режим дозирования варьируется и, согласно некоторым вариантам осуществления, отклоняется от режимов дозирования, изложенных в настоящем документе.

Для описанных в настоящем документе вариантов комбинированной терапии дозировки совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа используемого дополнительного лекарственного средства, специфического используемого лекарственного средства, заболевания или состояния, подлежащих лечению, и т.д. Согласно дополнительным вариантам осуществления, в случае совместного введения со вторым терапевтическим средством представленное в настоящем документе соединение вводят либо одновременно со вторым терапевтическим средством, либо последовательно.

В вариантах комбинированной терапии несколько терапевтических средств (одно из которых является одним из описанных в настоящем документе соединений) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько терапевтических средств, исключительно в качестве примера, представлены в единой унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Раскрытые в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, а также варианты комбинированной терапии, применяют до, в ходе или после возникновения заболевания или состояния, и временные характеристики введения композиции, содержащей соединение, варьируются. Таким образом, согласно одному варианту осуществления описанные в настоящем документе соединения применяют в качестве профилактики и непрерывно вводят субъектам с предрасположенностью к развитию состояний или заболеваний с целью предупреждения возникновения заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят субъекту в ходе проявления или как можно скорее после появления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение вводят в кратчайший срок после выявления или появления подозрения на начало заболевания или состояния и на протяжении времени, необходимого для лечения указанного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени, требуемый для лечения, варьируется, и продолжительность лечения регулируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, согласно конкретным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение или состав, содержащий соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 лет.

Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой вспомогательное средство. Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой противораковое средство. Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой противорвотное средство. Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой противомикробное средство. Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой противовирусное средство. Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой антибактериальное средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации со вспомогательным средством. Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений усиливается в результате введения вспомогательного средства (т.е. само по себе вспомогательное средство характеризуется минимальной терапевтической пользой, но в комбинации с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для пациента усиливается).

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с противораковым средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления противораковое средство представляет собой блокирующую гормонотерапию. Блокирующая гормонотерапия включает применение средств, которые блокируют продукцию эстрогенов или блокируют эстрогеновые рецепторы. Согласно некоторым вари-

антам осуществления блокирующая гормонотерапия включает применение модуляторов эстрогеновых рецепторов и ингибиторов ароматазы. Модуляторы эстрогеновых рецепторов включают производные трифенилэтилена (например, тамоксифен, торемифен, дролоксифен, 3-гидрокситамоксифен, идоксифен, ТАТ-59 (фосфорилированное производное 4-гидрокситамоксифена) и GW5638 (карбоновокислое производное тамоксифена)); нестероидные модуляторы эстрогеновых рецепторов (например, ралоксифен, LY353381 (SERM3) и LY357489); стероидные модуляторы эстрогеновых рецепторов (например, ICI-182,780). Ингибиторы ароматазы включают стероидные ингибиторы ароматазы и нестероидные ингибиторы ароматазы. Стероидные ингибиторы ароматазы включают без ограничения эксеместан. Нестероидные ингибиторы ароматазы включают без ограничения анастрозол и летрозол.

Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения применяют в комбинации с одним или более видами пассивной иммунотерапии, включая без ограничения лекарственные средства на основе свободных моноклональных антител и лекарственные средства на основе конъюгированных моноклональных антител. Примеры лекарственных средств на основе свободных моноклональных антител, которые можно применять, включают без ограничения ритуксимаб, антитело к CD20-антигену; трастузумаб, антитело к белку HER2; алемтузумаб, антитело к CD52-антигену; цетуксимаб, антитело к белку EGFR; и бевацизумаб, который является антиангиогенным ингибитором белка VEGF.

Примеры конъюгированных моноклональных антител включают без ограничения меченное радиоактивным изотопом антитело ибритумомаб тиуксетан; меченное радиоактивным изотопом антитело тозитумомаб; и иммунотоксин гемтузумаб озогамидин, который содержит калихеамицин; BL22, конъюгат моноклонального антитела к CD22 и иммунотоксина; меченные радиоактивным изотопом антитела, такие как OncoScint (зарегистрированная торговая марка) и ProstaScint (зарегистрированная торговая марка); брентуксимаб ведотин; и адо-трастузумаб эмтанзин.

Дополнительные примеры терапевтических антител, которые можно применять, включают без ограничения абциксимаб, антитело к гликопротеиновому рецептору IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов; даклизумаб, иммуносупрессорное гуманизированное моноклональное антитело к CD25; эдреколомаб, мышечное IgG2a-антитело к антигену клеточной поверхности 17-1A; BEC2, мышечное антиидиотипическое (GD3-эпитоп) IgG-антитело; IMC-C225, химерное IgG-антитело к EGFR; VITAXIN (зарегистрированная торговая марка), гуманизированное антитело к интегрину α Vbeta-3; Campath 1H/LDP-03, гуманизированное IgG1-антитело к CD52; Smart M195, гуманизированное IgG-антитело к CD33; эпратузумаб, гуманизированное IgG-антитело к CD22; LymphoScan; визилизумаб; CM3, гуманизированное антитело к ICAM3; IDEC-114, приматизированное антитело к CD80; IDEC-131, гуманизированное антитело к CD40L; IDEC-151, приматизированное антитело к CD4; IDEC-152, приматизированное антитело к CD23; антитело SMART к CD3, гуманизированное IgG к CD3; 5G1.1, гуманизированное антитело к фактору комплемента 5 (C5); D2E7, гуманизированное антитело к TNF-альфа; CDP870, гуманизированный TNF-альфа-связывающий Fab-фрагмент; IDEC-151, приматизированное IgG1-антитело к CD4; MDX-CD4, IgG-антитело человека к CD4; CD20-стрептавидин (+биотин-иттрий-90); CDP571, гуманизированное IgG4-антитело к TNF-альфа; LDP-02, гуманизированное антитело к альфа-4/бета-7; OrthoClone OKT4A, гуманизированное IgG-антитело к CD4; ANTOVA (зарегистрированная торговая марка), гуманизированное IgG-антитело к CD40L; ANTEGREN (зарегистрированная торговая марка), гуманизированное IgG-антитело к VLA-4; и CAT-152, антитело человека к TGF-бета 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления второе терапевтическое средство для применения в комбинации с раскрытым в настоящем документе соединением или его фармацевтически приемлемыми солями включают одно или более из следующего: абиратерон; абареликс; адриамицин; актиномицин; ацивирин; акларубицин; акодозола гидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; алемтузумаб; аллопуринол; алитретиноин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; аминоклевулиновая кислота; амифостин; амсакрин; анастрозол; антрамицин; апрепитант; триоксид мышьяка; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетепан; азотомидин; батимастат; бендамустина гидрохлорид; бензодепан; бевацизумаб; бексаротен; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицин; блеомицина сульфат; бортезомиб; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; капцитабин; цедефингол; цетуксимаб; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; клофарабин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дазатиниб; даунорубицина гидрохлорид; дактиномицин; дарбэпозтин альфа; децитабин; дегареликс; денилейкин-дифтитокс; дексормаплатин; дексразоксана гидрохлорид; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазихон; доцетаксел; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дузомицин; эдтрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; элтромбопаг оламина; энлоплатин; энпромаст; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эпоэтин альфа; эрбулозол; эрлотиниба гидрохлорид; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина натрия фосфат; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; эверолимус; эксеместан; фазрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; филграстин; флюксурин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриecin натрия; фулвестрант; гифитиниб; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гемцитабин-цисплатин; гемтузумаб озогамидин; гозе-

релина ацетат; гистрелина ацетат; гидроксимочевина; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; имофосин; ибритумомаб тиуксетан; идарубицин; ифосфамид; иматиниба мезилат; имиквимод; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II, или IL2), интерферон альфа-2а; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1а; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; иксабепилон; ланреотида ацетат; лапатиниб; леналидомид; летрозол; лейпрорелина ацетат; лейковорин кальция; лейпрорелина ацетат; левамизол; липосомальный цитарабин; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; хлорметина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоксален; метоприн; метуредепа; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин С; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловая кислота; нандролон фенолпропионат; nélарабин; нилотиниб; нокодазол; нофетумомаб; ногаламицин; офатумумаб; опрелвекин; ормаплатин; оксалиплатин; оксисуран; паклитаксел; палифермин; палоносетрона гидрохлорид; памидронат; пэгфилграстим; пеметрексед динатрия; пентостатин; панитумумаб; пазопаниба гидрохлорид; пеметрексед динатрия; плериксафор; пралатрексат; пэгаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфирмер натрия; порфиромицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофурин; хинакрин; ралоксифена гидрохлорид; расбуриказа; двухвалентная вакцина на основе рекомбинантных антигенов HPV; четырехвалентная вакцина на основе рекомбинантных антигенов HPV; рибоприн; роглетимид; ритуксимаб; ромидепсин; ромиплостим; сафингол; сафингола гидрохлорид; сарграмостим; семустин; симтразен; сипулейцел-Т; сорафениб; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спирумустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; сунитиниба малат; тализомицин; тамоксифена цитрат; текогалан натрия; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темозоломид; темопорфин; темсиролимус; тенипозид; тероксирон; тестолактон; талидомид; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; топотекана гидрохлорид; торемифен; тозитумомаб и йод I-131 тозитумомаб; трастузумаб; трестолона ацетат; третиноин; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урациловый иприт; уредепа; валрубицин; вапреотид; вертепорфин; винбластин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; вориностат; ворозол; зениплатин; зиностатин; золедроновая кислота; и зорубицина гидрохлорид.

Согласно некоторым вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой алкилирующее средство. Примеры алкилирующих средств для применения в комбинации с раскрытым в настоящем документе соединением или его фармацевтически приемлемыми солями включают без ограничения азотистые иприты (например, хлорметин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.д.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфат), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.).

Другие средства, которые необязательно применяют в описанных в настоящем документе способах и композициях для лечения или предупреждения рака, включают координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин), замещенную антрацендионом (например, митоксантроном) мочевины (например, гидроксимочевину), производное метилгидразина (например, прокарбазин), агент, подавляющий синтез гормонов коры надпочечников (например, митотан, аминоклутетимид).

Согласно некоторым вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой иммунотерапевтическое средство. Примеры иммунотерапевтических средств для применения в комбинации с раскрытым в настоящем документе соединением или его фармацевтически приемлемыми солями включают без ограничения ингибиторы контрольных точек (например, антитела к PD1 и PD-L1 в качестве ингибиторов), противораковые вакцины (например, сипулейцел-Т), онколитические вирусы (например, талимоген лагерпарепвек), цитокины (например, IL-2 и INF-альфа), CAR-T-клетки.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации с противорвотными средствами для лечения тошноты или рвоты, которые возникают в результате применения раскрытого в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемых солей, противоракового(противораковых) средства(средств) и/или лучевой терапии. Противорвотные средства включают без ограничения: антагонисты рецепторов нейрокина-1, антагонисты 5HT₃-рецепторов (такие как ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон и затисетрон), агонисты GABA_B-рецепторов (такие как баклофен), кортикостероиды (такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон и т.п.), антагонисты дофамина (такие как, без ограничения, домперидон, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид), антигистаминные агенты (антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов, такие как, без ограничения, циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как, без ограничения, каннабис, Marinol, дронабинол) и другие средства (как, например, без ограничения, триметобензамид; имбирь, Emetrol, пропофол).

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации со средством, пригодным в лечении

анемии. Такое средство для лечения анемии представляет собой, например, активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (такой как эпоэтин-а).

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации со средством, пригодным в лечении нейтропении. Примеры пригодных в лечении нейтропении средств включают без ограничения гемopoэтический фактор роста, который осуществляет регуляцию продукции и функционирования нейтрофилов, такой как колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF) человека. Примеры G-CSF включают филграстим.

Согласно одному варианту осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли вводят млекопитающему в комбинации с нестероидным противовоспалительным лекарственным средством (NSAID). NSAID включают без ограничения: аспирин, салициловую кислоту, гентизиновую кислоту, холин-магний салицилат, салицилат холина, холин-магний салицилат, салицилат холина, салицилат магния, салицилат натрия, дифлунисал, карпрофен, фенпрофен, фенпрофен кальция, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, набуметон, кеторолак, кеторолака трометамин, напроксен, оксапрозин, диклофенак, этодолак, индометацин, сулиндак, толметин, меклофенамат, меклофенамат натрия, мефенамовую кислоту, пироксикам, мелоксикам, COX-2-специфические ингибиторы (такие как, без ограничения, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, CS-502, JTE-522, L-745 337 и NS398).

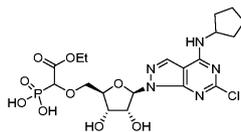
Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемые соли применяют в комбинации с лучевой терапией (или радиационной терапией). Лучевая терапия представляет собой лечение рака и других заболеваний с помощью ионизирующего излучения. Лучевую терапию необязательно применяют для лечения локализованных солидных опухолей, таких как формы рака кожи, языка, гортани, головного мозга, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, тела матки и/или шейки матки. Ее также необязательно применяют для лечения лейкоза и лимфомы (форм рака, возникающих из кровяных клеток и лимфатической системы соответственно).

Примеры

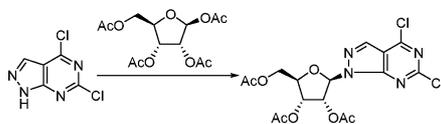
I. Химический синтез.

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в полученном виде от коммерческих поставщиков. Для синтетических преобразований, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную лабораторную посуду. Выходы не подвергались оптимизации. Значения времени реакции являются приблизительными и не подвергались оптимизации. Если не указано иное, то колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле.

Пример 1. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-этоксипропан-1-ил)фосфоновая кислота (1)

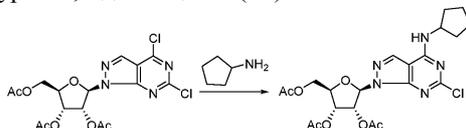


Стадия А. (2R,3R,4R,5R)-2-(Ацетоксиметил)-5-(4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилацетат (1a)



β -D-Рибофуранозы 1,2,3,5-тетраацетат (5,73 г, 17,99 ммоль) нагревали при 90°C в течение 10 мин, последовательно добавляли 4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (1,5 г, 17,99 ммоль) и SnCl₄ (60 мг). Затем смесь нагревали при 130°C при пониженном давлении в течение 15 мин, ее охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 5:1) с получением указанного соединения (1a) (2,4 г, 68%) в виде желтого твердого вещества.

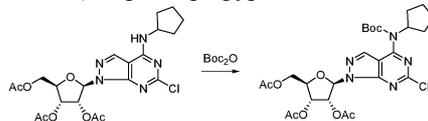
Стадия В. (2R,3R,4R,5R)-2-(Ацетоксиметил)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилацетат (1b)



В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение 1a (5,2 г, 11,63 ммоль), а затем этанол (53,24 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (2,43 мл, 17,44 ммоль), а затем циклопенти-

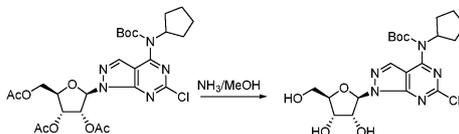
ламин (1,38 мл, 13,95 ммоль). Затем смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 15 мин, ее охлаждали до к.т., концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (20 - 45% EtOAc в гексанах, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (1b) (5,02 г, 87%) в виде белого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=496,1 [M+H]⁺.

Стадия С. (2R,3R,4R,5R)-2-(Ацетоксиметил)-5-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилацетат (1c)



К раствору соединения 1b (12,6 г, 25,4 ммоль) в MeCN (120 мл) добавляли триэтиламин (5,14 г, 50,9 ммоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (44,35 г, 203,6 ммоль) и 4-диметиламинопиримидин (0,31 г, 2,54 ммоль). Затем смесь оставляли перемешиваться всю ночь, ее концентрировали и разделяли между EtOAc (50 мл) и нас. NaHCO₃. Органический слой промывали солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат: 8:1) с получением указанного соединения (1c) (10,56 г, 70% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=596,72 [M+H]⁺.

Стадия D. трет-Бутил(6-хлор-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (1d)



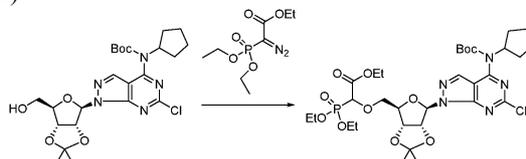
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение 1c (10,56 г, 17,78 ммоль), а затем аммиак (5,0 М в MeOH, 140 мл) в метаноле. Смесь перемешивали всю ночь, а затем концентрировали. Неочищенное масло очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (1d) (7,39 г, 89% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=470,3 [M+H]⁺.

Стадия E. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (1e)



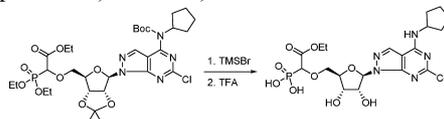
К раствору соединения 1d (7,39 г, 15,75 ммоль) и 2,2-диметоксипропана (4,92 г, 47,27 ммоль) в DMF (75 мл) добавляли TsOH·H₂O (0,6 г, 3,15 ммоль). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, ее охлаждали и гасили нас. NaHCO₃ (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Неочищенное масло очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат: 8:1) с получением указанного соединения (1e) (5,5 г, 68% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=510,4 [M+H]⁺.

Стадия F. Этил-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (1f)



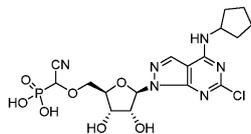
К раствору этил-2-диазо-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (13,5 г, 54,13 ммоль) и соединения 1e (5,5 г, 10,83 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли Rh₂(OAc)₄ (0,96 г, 2,17 ммоль) в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 95°C всю ночь, ее концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат: 5:1) с получением указанного соединения (1f) (6 г, 76% выход) в виде желтого масла, m/z (ESI, положительный ион)=732,2 [M+H]⁺.

Стадия G. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-этокси-2-оксоэтил)фосфоновая кислота (1)



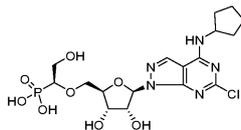
Указанное соединение получали из соединения 1f процедурой, подобной процедуре, описанной в примере 3, стадия С. m/z (ESI, положительный ион)=536,54 $[M+H]^+$.

Пример 2. (((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(циано)метил)фосфоновая кислота (2)

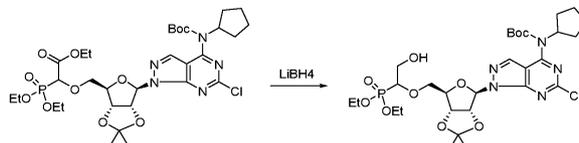


Указанное соединение получали из соединения 1e процедурами, подобным процедурам, описанным в примере 1, стадии F и G, с замещением диэтил(циано(диазо)метил)фосфоната этил-2-диазо-2-(диэтоксифосфорил)ацетатом на стадии F. m/z (ESI, положительный ион)=489,15 $[M+H]^+$.

Пример 3. ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидроксиэтил)фосфоновая кислота (3)

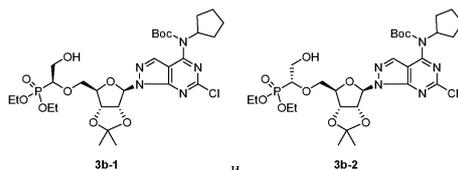


Стадия А. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1-(диэтоксифосфорил)-2-гидроксиэтокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (3a)



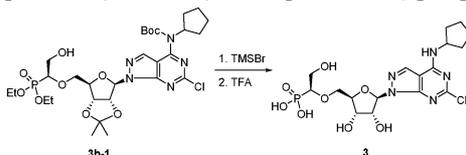
К раствору соединения 1f (3,0 г, 4,11 ммоль) в THF (40 мл) добавляли $LiBH_4$ (0,36 г, 16,44 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем гасили нас. NH_4Cl (10 мл). Раствор экстрагировали $EtOAc$ и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали. Неочищенное масло очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат: 2:1) с получением указанного соединения (3a) (1,75 г, 62% выход) в виде желтого масла, m/z (ESI, положительный ион)=690,4 $[M+H]^+$.

Стадия В. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((S)-1-(диэтоксифосфорил)-2-гидроксиэтокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (3b-1) и трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-1-(диэтоксифосфорил)-2-гидроксиэтокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (3b-2)



Соединение 3a (1,3 г, 1,89 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной HPLC (Chiralpak AD, 15% $EtOH$ в гексанах с 0,1% DEA) с получением указанного соединения (3b-1) (390 мг, изомер более быстрого элюирования) и соединения (3b-2) (525 мг, изомер более медленного элюирования). Стереохимия альфа-углеродного атома к фосфорному центру определена произвольно.

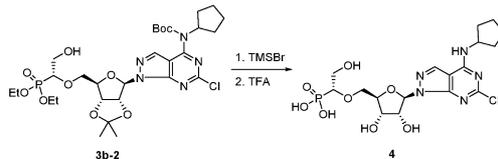
Стадия С. ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидроксиэтил)фосфоновая кислота (3)



К раствору соединения 3b-1 (390 мг, 0,57 ммоль) и TEA (2,29 г, 22,67 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли TMSBr (2,6 г, 17,1 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. В течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали сразу без дополнительной очистки.

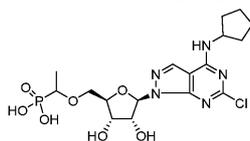
К раствору неочищенного продукта добавляли 50% TFA (15 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, ее разбавляли водой (6 мл) и MeCN (5 мл). Раствор очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой с получением указанного соединения (3) (115 мг, 41% выход), m/z (ESI, положительный ион)=494,3 $[M+H]^+$.

Пример 4. ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидроксиэтил)фосфоновая кислота (4)

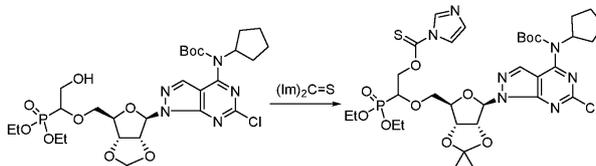


Указанное соединение получали из соединения 3b-2 процедурой, подобной процедуре, описанной в примере 3, стадия С. m/z (ESI, положительный ион)=693,9 [M+H]⁺.

Пример 5. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)этил)фосфоновая кислота (5)

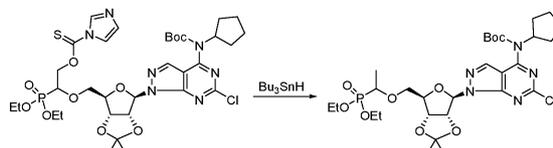


Стадия А. О-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)этил)-1H-имидазол-1-карбонилат (5a)



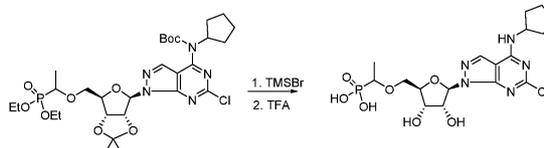
К раствору соединения 3a (450 мг, 0,65 ммоль) и TEA (66 мг, 0,65 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли (Im)₂C=S (1,17 г, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь, а затем гасили нас. NH₄Cl (10 мл). Смесь экстрагировали DCM и объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Неочищенное масло очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (5a) (260 мг, 56% выход) в виде желтого масла, m/z (ESI, положительный ион)=800,7 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил(6-хлор-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(1-(диэтоксифосфорил)этокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (5b)



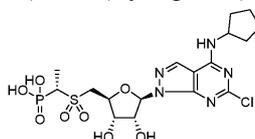
К раствору Bu₃SnH (110 мг, 0,39 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли раствор соединения 5a (260 мг, 0,33) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы. Затем смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч, ее концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (5b) (68 мг, 31% выход) в виде желтого масла, m/z (ESI, положительный ион)=674,6 [M+H]⁺.

Стадия С. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)этил)фосфоновая кислота (5)

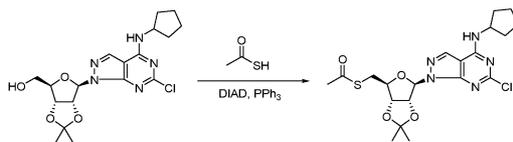


Указанное соединение получали из соединения 5b процедурой, подобной процедуре, описанной в примере 3, стадия С. m/z (ESI, положительный ион)=478,0 [M+H]⁺.

Пример 6. ((S)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)этил)фосфоновая кислота (6)

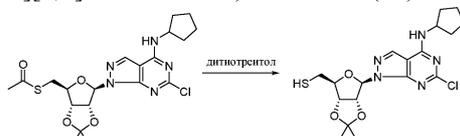


Стадия А. S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-Хлор-4-(циклопентил(метил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)этантоат (6a)



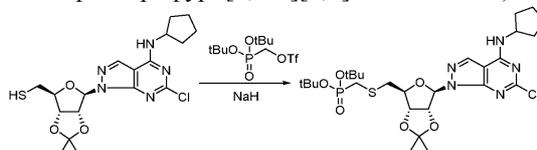
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,96 мл, 9,93 ммоль) и THF (50 мл), а затем трифенилфосфин (2600 мг, 9,93 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин и образовывался белый осадок. К смеси добавляли ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (N-Вос-незащищенный аналог соединения 1e) (1,85 г, 4,51 ммоль) и тиоуксусную кислоту (0,71 мл, 9,9 ммоль). Смесь затем перемешивали всю ночь и медленно оставляли нагреваться до к.т. Прозрачную смесь гасили триэтиламином (0,3 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (10-50% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением неочищенного продукта (6a) (2,9 г, 99% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, m/z (ESI, положительный ион)=468,1 [M+H]⁺.

Стадия В. ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метантиол (6b)



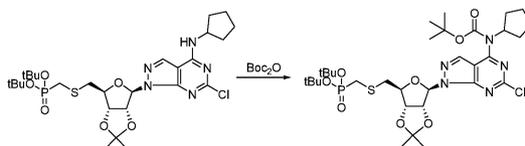
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение 6a (5,58 г, 11,9 ммоль) и метанол (132 мл), а затем триэтиламин (23,6 мл, 169 ммоль) и дитиотреитол (2300 мг, 14,9 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при к.т. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (10-50% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (6b) (3,78 г, 74% выход), m/z (ESI, положительный ион)=426,1 [M+H]⁺.

Стадия С. ди-трет-Бутил((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)тио)метил)фосфонат (6c)



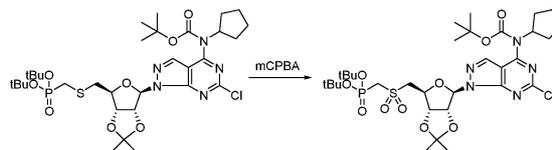
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли гидрид натрия (380 мг, 9,5 ммоль) и DMF (50 мл) и колбу охлаждали до 0°C. В эту колбу добавляли соединение 6b (3,68 г, 8,63 ммоль), растворяли в DMF (15 мл). Через 30 мин дитрет-бутоксифосфорилметила трифторметансульфонат (4,65 г, 11,2 ммоль), растворенный в DMF (4 мл), добавляли и смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили (нас. NH₄Cl) и экстрагировали (EtOAc). Объединенные органические слои сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (50-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (6c) (5,4 г, 99% выход), m/z (ESI, положительный ион)=630,2 [M+H]⁺.

Стадия D. трет-Бутил(6-хлор-1-(((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((ди-трет-бутоксифосфорил)метил)тио)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (6d)



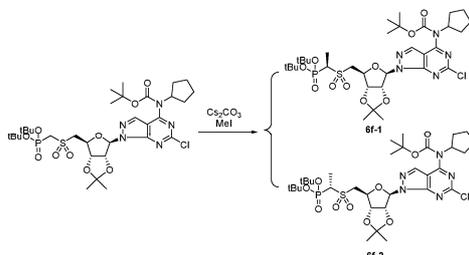
В высушенную в сушильном шкафу колбу с соединением 6c (5,4 г, 8,54 ммоль) добавляли MeCN (77 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (3,57 мл, 25,6 ммоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (5,89 мл, 25,63 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (104 мг, 0,850 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться всю ночь, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (6d) (5,6 г, 90% выход), m/z (ESI, положительный ион)=520,2 [M+H]⁺.

Стадия Е. трет-Бутил(6-Хлор-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((ди-трет-бутоксифосфорил)метил)сульфонил)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (6e)



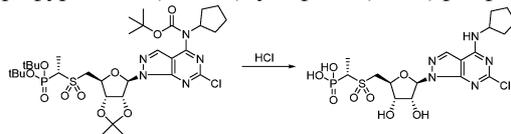
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение 6d (5,6 г, 7,7 ммоль), а затем DCM (100 мл). К этой смеси добавляли mCPBA (3,52 г, 15,3 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, ее гасили нас. NaHCO_3 и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (6e) (4,8 г, 6,3 ммоль, 82% выход), m/z (ESI, положительный ион)=552,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((R)-1-(ди-трет-бутоксифосфорил)этил)сульфонил)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (6f-1) и трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((S)-1-(ди-трет-бутоксифосфорил)этил)сульфонил)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (6f-2)



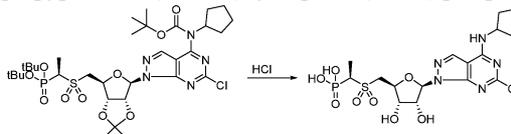
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение 6e (187 мг, 0,24 ммоль), а затем DMF (7,5 мл). К этому раствору добавляли карбонат цезия (168 мг, 0,52 ммоль) и раствор перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли метилиодид (0,03 мл, 0,52 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при 45°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разделяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали дополнительное время EtOAc. Объединенные органические слои сушили MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (6f-2) (56,7 мг, изомер более быстрого элюирования) и соединения (6f-1) (58 мг, соединение более медленного элюирования). m/z (ESI, положительный ион)=566,0 $[\text{M}-2\text{tBu}-\text{Voc}+4\text{H}]^+$. Stereoхимия альфа-углеродного атома к фосфорному центру определена произвольно.

Стадия G. ((S)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)этил)фосфоновая кислота (6)



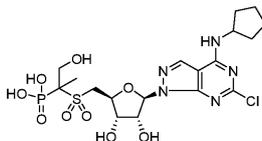
В сосуд, содержащий соединение 6f-2, добавляли гексафтор-2-пропанол (HFIPA) (2 мл, 19 ммоль), а затем воду (0,15 мл, 8,2 ммоль) и хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане, 0,15 мл, 0,59 ммоль). Затем смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, ее гасили нас. NH_4OH (0,2 мл). Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (0-65% ACN/ H_2O с 0,1% TFA) с получением TFA соли указанного соединения (6) (29 мг, 63% выход), m/z (ESI, положительный ион)=526,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7. ((R)-1-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)этил)фосфоновая кислота (7)

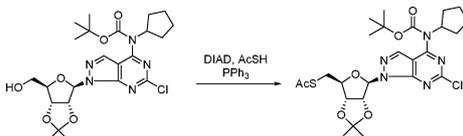


Указанное соединение получали из соединения 6f-1 процедурой, подобной процедуре, описанной в примере 6, стадия G. m/z (ESI, положительный ион)=526,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8. (2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)-1-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (8)

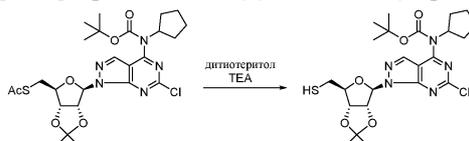


Стадия А. S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)этантоат (8a)



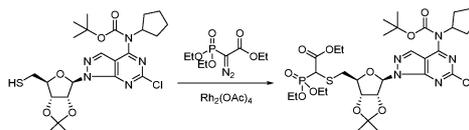
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли (Е)-диизопропила азодикарбоксилат (1,75 мл, 8,89 ммоль) и THF (45 мл), а затем трифенилфосфин (2,33 г, 8,89 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин и образовывался белый осадок. К смеси добавляли трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (1e) (2,06 г, 4,04 ммоль) и тиоуксусную кислоту (0,64 мл, 8,9 ммоль). Смесь затем перемешивали всю ночь и медленно оставляли нагреваться до к.т. Прозрачную смесь гасили триэтиламин (0,3 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (10-50%, EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (8a) (2,9 г, 79% чистоты, 100% выход), m/z (ESI, положительный ион)=568,2 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(меркаптометил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (8b)



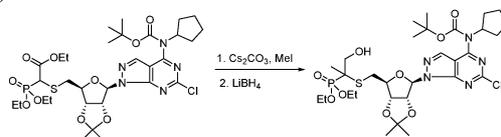
В колбу, содержащую соединение 8a (2,91 г, 4,04 ммоль), добавляли метанол (57 мл), а затем триэтиламин (8,0 мл, 57 ммоль). К этой смеси добавляли DL-дитиотриетол (778 мг, 5,04 ммоль). Через 2 ч смесь концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (0-30% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (8b) (1,87 г, 88,0% выход), m/z (ESI, положительный ион)=526,2 [M+H]⁺.

Стадия С. Этил-2-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)тио)-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (8с)



В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли 8b (515 мг, 0,98 ммоль), а затем 1-[дiazометил(этокси)фосфорил]оксидэтан этилацетат (274 мг, 1,03 ммоль) и диродия тетраацетат (8,65 мг, 0,02 ммоль). Эту смесь растворяли в толуоле (16 мл) и нагревали при 100°C всю ночь. Добавляли больше диродия тетраацетата (8,65 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C еще 2 ч. Смесь концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (8с) (483 мг, 66,0% выход) в виде смеси двух диастереомеров. m/z (ESI, положительный ион)=748,3 [M+H]⁺.

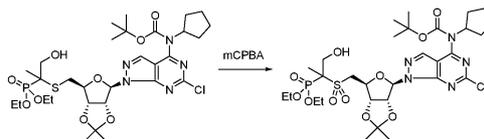
Стадия D. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)тио)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (8d)



В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение 8с (600 мг, 0,8 ммоль), а затем DMF (8 мл) и карбонат цезия (549 мг, 1,68 ммоль). К этой смеси добавляли метилйодид (0,1 мл, 1,7 ммоль). Затем раствор перемешивали всю ночь, ее охлаждали до к.т. и разделяли между водой и

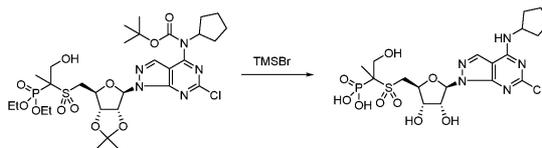
EtOAc. Водный слой экстрагировали дополнительное время EtOAc. Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту (377 мг, 0,490 ммоль) и THF (4,8 мл) добавляли боргидрид лития (10,8 мг, 0,49 ммоль). Через 30 мин реакцию гасили (нас. NH_4Cl) и экстрагировали (EtOAc). Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (8d) (139 мг, 39,0% выход) в виде смеси двух диастереомеров. m/z (ESI, положительный ион)=720,2 $[M+H]^+$.

Стадия Е. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(((2-диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил(циклопентил)карбамат (8e)



В сосуд добавляли соединение 8d (139 мг, 0,190 ммоль) и DCM (7 мл), а затем mCPBA (88,8 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем гасили нас. $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (8e) (128 мг, 88,2% выход) в виде смеси двух диастереомеров. m/z (ESI, положительный ион)=752,2 $[M+H]^+$.

Стадия F. (2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)-1-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (8)

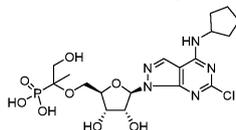


В сосуд добавляли соединение 8e (127 мг, 0,170 ммоль), а затем MeCN (2,8 мл). К этому раствору добавляли бром(триметил)силан (0,15 мл, 1,2 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться. Через 4 ч добавляли еще порцию бром(триметил)силана (0,15 мл, 1,2 ммоль). Еще через один час добавляли воду (0,40 мл) и смесь оставляли перемешиваться всю ночь. На следующее утро добавляли больше воды (0,40 мл) и реакцию завершали через 1 ч. Смесь гасили водным NH_4OH (0,5 мл) и концентрировали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (0-50% ACN/ H_2O с 0,1% TFA) с получением указанного соединения (8) (73,4 мг, 64,9% выход) в виде смеси двух диастереомеров. m/z (ESI, положительный ион)=556,1 $[M+H]^+$.

Примеры 9-14. Соединения примеров 9-14 синтезировали, как описано в примерах 1-8.

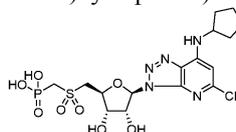
Прим.	Данные MS	Прим.	Данные MS
9	602,1 $[M+H]^+$	12	508,1 $[M+H]^+$
10	602 $[M+H]^+$	13	493,9 $[M+H]^+$
11	508,1 $[M+H]^+$	14	492 $[M+H]^+$

Пример 15. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (15)

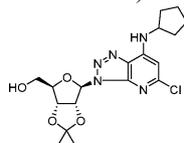


Указанное соединение получали из соединения 1e процедурами, подобным процедурам, описанным в примере 8, стадии C, D и F. m/z (ESI, положительный ион)=508,1 $[M+H]^+$.

Пример 16. (((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-Хлор-7-(циклопентиламино)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)метил)фосфоновая кислота (16)

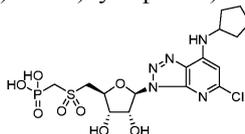


Стадия 1. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-Хлор-7-(циклопентиламино)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метанол (16а)



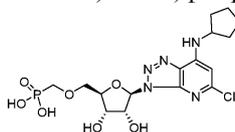
Указанное соединение получали из 5,7-дихлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина процедурами, подобным процедурам, описанным в примере 1, стадии А, В, D и Е, с замещением 5,7-дихлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина 4,6-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидином на стадии А.

Стадия В. (((((2S,3S,4R,5R)-5-(5-Хлор-7-(циклопентиламино)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)метил)фосфоная кислота (16)



Указанное соединение получали из соединения 16а подобно описанному в примере 6, стадии А-Е и G. m/z (ESI, положительный ион)=512,3 $[M+H]^+$.

Пример 17. (((((2R,3S,4R,5R)-5-(5-Хлор-7-(циклопентиламино)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)метил)фосфоная кислота (17)

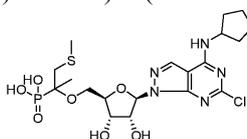


Указанное соединение получали из соединения 16а процедурами, подобным процедурам, описанным в примере 6, стадии С и G, с замещением соединения 16а соединением 6b на стадии С. m/z (ESI, положительный ион)=463,8 $[M+H]^+$.

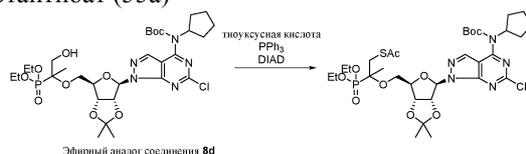
Примеры 18-54. Соединения примеров 18-54 синтезировали, как описано в примерах 1-8 и 15-17.

Прим.	Данные MS	Прим.	Данные MS
18	540,3 $[M+H]^+$	37	582,4 $[M+H]^+$
19	540,3 $[M+H]^+$	38	542 $[M+H]^+$
20	463,9 $[M+H]^+$	39	541,9 $[M+H]^+$
21	450,1 $[M+H]^+$	40	478,3 $[M+H]^+$
22	520,1 $[M+H]^+$	41	566 $[M-H]^-$
23	447,9 $[M-H]^-$	42	507,98 $[M+H]^+$
24	464 $[M+H]^+$	43	496,1 $[M+H]^+$
25	498,1 $[M+H]^+$	44	522,2 $[M+H]^+$
26	518,1 $[M-H]^-$	45	522,1 $[M+H]^+$
27	568,1 $[M+H]^+$	46	508,3 $[M+H]^+$
28	508,1 $[M+H]^+$	47	563,2 $[M+H]^+$
29	440,4 $[M+H]^+$	48	599,2 $[M+H]^+$
30	480,1 $[M+H]^+$	49	557 $[M+H]^+$
31	508,12 $[M+H]^+$	50	557 $[M+H]^+$
32	477,9 $[M+H]^+$	51	520,1 $[M+H]^+$
33	478,2 $[M+H]^+$	52	537,2 $[M+H]^+$
34	556,1 $[M+H]^+$	53	527,8 $[M+H]^+$
35	532,1 $[M+H]^+$	54	542,0 $[M+H]^+$
36	538,1 $[M+H]^+$		

Пример 55. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(метилтио)пропан-2-ил)фосфоная кислота (55)

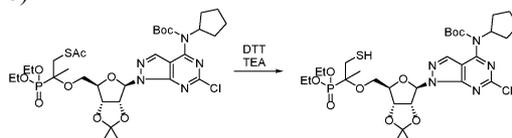


Стадия А. S-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)пропил)этантоат (55a)



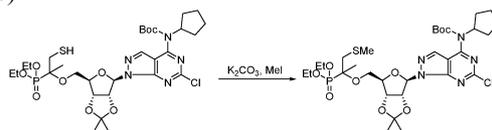
Высушенную колбу заполняли трифенилфосфином (685 мг, 2,61 ммоль) в THF (12 мл). Затем раствор охлаждали до 0°C, по каплям добавляли DIAD (0,51 мл, 2,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и образовывался белый осадок. В отдельной колбе растворяли трет-бутил-N-[1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1-диэтоксифосфорил-2-гидрокси-1-метил-этокси)метил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-хлор-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-циклопентилкарбамат (эфирный аналог соединения 8d) (800 мг, 1,14 ммоль) в THF (2 мл). Этот THF раствор добавляли в первую колбу, а затем добавляли тиюксусную кислоту (0,19 мл, 2,6 ммоль). Смесь перемешивали и медленно нагревали до к.т. всю ночь. Реакцию гасили Et₃N (0,3 мл), концентрировали и разделяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное масло очищали методом флэш-хроматографии (0-70% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (55a) (400 мг, 0,53 ммоль, 46% выход), m/z (ESI, положительный ион)=762,2 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-меркаптопропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (55b)



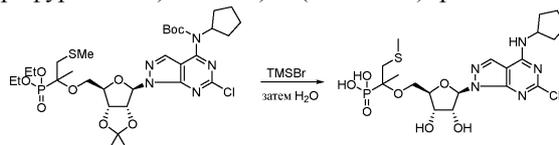
В колбу, содержащую соединение 55a (400 мг, 0,52 ммоль), добавляли метанол (7 мл), а затем триэтиламин (1,04 мл, 7,45 ммоль). К этой смеси добавляли DL-дителиотреитол (101 мг, 0,660 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, ее концентрировали и остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (55b) (245 мг, 0,340 ммоль, 65% выход), m/z (ESI, положительный ион)=720,2 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-(метилтио)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (55c)



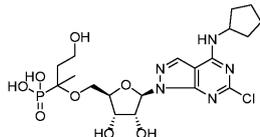
В высушенный в сушильном шкафу сосуд добавляли карбонат калия (14,4 мг, 0,1 ммоль), а затем добавляли раствор соединения 55b (35 мг, 0,046 ммоль) в ацетоне (0,5 мл). К этой смеси добавляли метилиодид (0,01 мл, 0,1 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, ее разделяли между нас. NaHCO₃ и EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (20-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (55c) (30 мг, 0,041 ммоль, 84% выход), m/z (ESI, положительный ион)=734,2 [M+H]⁺.

Стадия D. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(метилтио)пропан-2-ил)фосфоновая кислота (55)

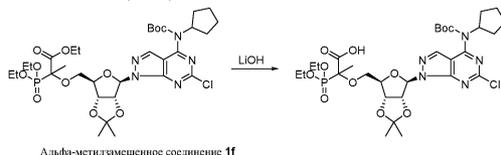


В сосуд добавляли соединение 55c (30 мг, 0,04 ммоль), а затем MeCN (0,75 мл). К этому раствору добавляли бром(триметил)силан (0,04 мл, 0,28 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при к.т. Через 4 ч добавляли воду (0,15 мл) и смесь оставляли перемешиваться еще 2 ч. Смесь гасили концентрированным NH₄OH (0,3 мл) и полученный раствор концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (0-65% ACN/H₂O, содержащий 0,1% TFA) с получением указанного соединения (55) (7,5 мг, 0,012 ммоль, 28% выход) в виде TFA соли, m/z (ESI, положительный ион)=538,1 [M+H]⁺.

Пример 56. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-гидроксибутан-2-ил)фосфоновая кислота (56)



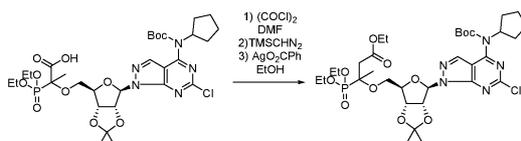
Стадия А. 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)пропановая кислота (56a)



Альфа-метилзамещенное соединение 1f

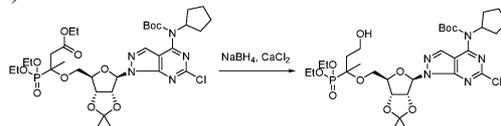
Колбу заполняли раствором α -метилзамещенного соединения 1f (642 мг, 0,86 ммоль) в THF (10 мл). Моногидрат гидроксида лития (72,2 мг, 1,72 ммоль) взвешивали в сосуде, а затем добавляли воду (0,9 мл). Свежеприготовленный раствор гидроксида лития добавляли к раствору исходного вещества. Затем смесь перемешивали при к.т. всю ночь, ее охлаждали в ледяной бане и значение pH доводили до 6 при помощи 1 М HCl. Почти нейтральный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного соединения (56a) (572 мг, 0,8 ммоль, 93% выход), m/z (ESI, положительный ион)=718,3 [M+H]⁺.

Стадия В. Этил-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-3-(диэтоксифосфорил)бутаноат (56b)



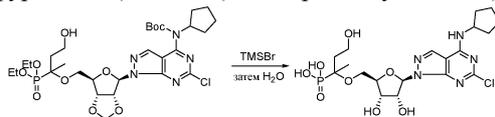
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение (56a) (413 мг, 0,58 ммоль), а затем DCM (4,1 мл) в атмосфере N₂. Затем раствор охлаждали до 0°C, добавляли две капли DMF, а затем оксалилхлорид (0,29 мл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в 1:1 THF:MeCN (8 мл), полученный раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли триметилсилилдиазометан (2 М раствор, 0,43 мл, 0,86 ммоль). Затем смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч, ее гасили нас. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток азеотропировали толуолом и растворяли в EtOH (4 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли бензоат серебра (131 мг, 0,58 ммоль). Затем смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали всю ночь, коричневую смесь фильтровали через целит. Раствор экстрагировали EtOAc, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (35-70% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (56b) (42 мг, 0,055 ммоль, 9,6% выход), m/z (ESI, положительный ион)=760,3 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил(6-Хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-4-гидроксибутан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (56c)



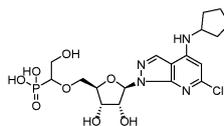
В колбу, содержащую соединение (56b) (62 мг, 0,08 ммоль), добавляли этанол (1 мл). Раствор затем охлаждали до 0°C и к раствору добавляли дихлорид кальция (18 мг, 0,16 ммоль), а затем одну порцию боргидрида натрия (6,2 мг, 0,16 ммоль). Смесь удаляли из ледяной бани и оставляли перемешиваться при к.т. всю ночь. Смесь гасили нас. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, а затем 0-10% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (56c) (11 мг, 0,015 ммоль, 19% выход) в виде масла, m/z (ESI, положительный ион)=718,3 [M+H]⁺.

Стадия D. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-гидроксибутан-2-ил)фосфоновая кислота (56)

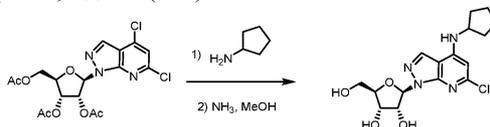


В сосуд добавляли соединение (56с) (11 мг, 0,02 ммоль), а затем MeCN (0,25 мл). К этому раствору добавляли бром(триметил)силан (0,01 мл, 0,1 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при к.т. Через 4 ч добавляли воду (0,05 мл) и смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Смесь гасили концентрированным NH₄OH (0,1 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (0-65% ACN/H₂O, содержащая 0,1% TFA, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (56) (3,3 мг, 0,0052 ммоль, 34% выход) в виде TFA соли, m/z (ESI, положительный ион)=522,2 [M+H]⁺.

Пример 57. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидроксиэтил)фосфоновая кислота (57)

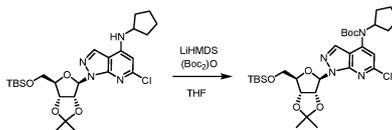


Стадия А. (2R,3R,4S,5R)-2-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-1-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (57а)



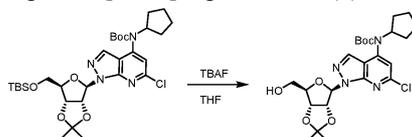
Герметизированную пробирку заполняли [(2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(4,6-дихлорпиразоло[3,4-b]пиримидин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]метилацетатом (0,64 г, 1,44 ммоль), а затем этанолом (7 мл). К этому раствору последовательно добавляли триметиламин (0,3 мл, 2,16 ммоль) и циклопентиламин (0,17 мл, 1,73 ммоль). Смесь закупоривали и оставляли перемешиваться и нагреваться при 110°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и переносили в круглодонную колбу, концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла. Неочищенное масло переносили в герметизированный сосуд. Растворитель удаляли из сосуда и дегазировали Ar. Затем аммиачный раствор (7 М NH₃ в THF, 5 мл, 34,5 ммоль) добавляли в сосуд и раствор оставляли перемешиваться всю ночь. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-8% MeOH/CH₂Cl₂; градиентное элюирование) с получением указанного соединения (57а) (250 мг, 47% выход) в виде грязно-белого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=369,1 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил(1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (57b)



Круглодонную колбу заполняли соединением 57а (290 мг, 0,55 ммоль), азеотропировали толуолом, промывали Ar и добавляли 5 мл THF. Раствор LiHMDS (1 М в THF, 1,3 мл, 1,3 ммоль) добавляли по каплям при к.т. и раствор оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли раствор Boc₂O (375 мг, 1,72 ммоль). Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере Ar в течение 2 ч, растворитель удаляли и неочищенный остаток разделяли между водой (25 мл) и CH₂Cl₂ (25 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного масла. Масло очищали методом хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексан) с получением указанного соединения (57b) (316 мг, 91% выход) в виде белого, пенящегося твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=623,3 [M+H]⁺.

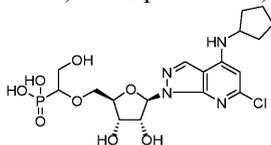
Стадия С. трет-Бутил(6-хлор-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (57с)



Круглодонную колбу заполняли соединением 57b (320 мг, 0,51 ммоль), дегазировали Ar и добавляли THF (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тетра-н-бутиламмония фторид (1 М в

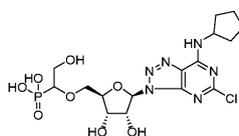
THF, 0,53 мл, 0,53 ммоль). Реакционный раствор оставляли нагреваться до к.т. и гасили насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного масла. Масло очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% ацетон/гексан, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (57с) (245 мг, 94% выход) в виде белого, пенящегося твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=509,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидроксиэтил)фосфоновая кислота (57)

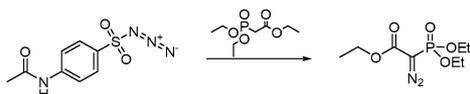


Указанное соединение получали из соединения 57с процедурами, подобными описанным в примере 1, стадия F, а затем стадии A и C в примере 3. m/z (ESI, положительный ион)=493,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 58. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-Хлор-7-(циклопентиламино)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидроксиэтил)фосфоновая кислота (58)

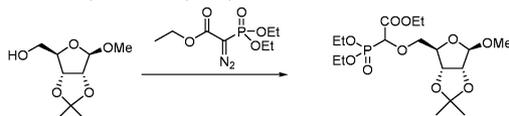


Стадия A. Этил-2-диазо-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (58а)



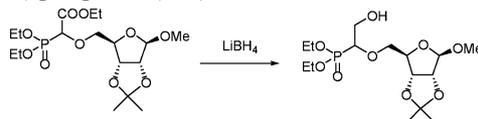
К смеси этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (187 г, 0,833 моль) и Cs_2CO_3 (339 г, 1,04 моль) в THF (1,5 л) частями добавляли 4-ацетамидобензолсульфонилазид (100 г, 0,416 моль) при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем разбавляли EtOAc /водой (1:1, 0,8 л). Затем раствор подкисляли до значения pH 2 при помощи 1 М HCl, водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/ EtOAc =1:1) с получением указанного соединения (58а) (86 г, 83% выход) в виде желтой жидкости, m/z (ESI, положительный ион)=250,89 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия B. Этил-2-(диэтоксифосфорил)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)ацетат (58b)



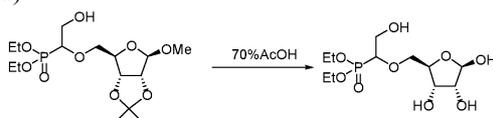
К раствору ((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (100 г, 0,49 моль) и соединения 58а (100 г, 0,4 моль) в толуоле (1л) добавляли димер ацетата родия (10,8 г). Реакционную смесь дегазировали и нагревали при $95-100^\circ\text{C}$ в течение 1,5 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к.т. и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат:=5:1) с получением указанного соединения (58b) (86,3 г, 41% выход) в виде масла, m/z (ESI, положительный ион)=448,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия C. Диэтил(2-гидрокси-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)этил)фосфонат (58с)



LiBH_4 (2 М в THF, 14 мл, 28 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 58b (3,0 г, 7 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - 5:1) с получением указанного соединения (58с) (2,7 г, 67% выход), m/z (ESI, положительный ион)=384,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D. Диэтил(2-гидрокси-1-(((2R,3S,4R,5R)-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)этил)фосфонат (58d)



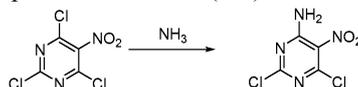
К раствору соединения 58с (2,5 г, 6,5 ммоль) добавляли 70% уксусную кислоту (25 мл) и смесь нагревали при 90°C всю ночь. Затем смесь охлаждали до к.т., ее концентрировали и неочищенный остаток (1,6 г) использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия E. (2S,3R,4R,5R)-5-((2-Ацетокси-1-(диэтоксифосфорил)этокси)метил)тетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетат (58e)



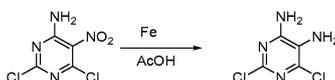
К раствору соединения 58d (5,2 г, 15,7 ммоль) и триэтиламина (12,73 г, 126 ммоль) в сухом DCM (15 мл) по каплям добавляли уксусный ангидрид (12,86 г, 126 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при к.т. всю ночь, добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением указанного соединения (58e) (4,0 г, 51% выход за две стадии).

Стадия F. 2,6-Дихлор-5-нитропиримидин-4-амин (58f)



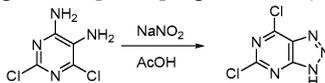
К раствору 2,4,6-трихлор-5-нитропиримидина (9,0 г, 39,4 ммоль) в THF (540 мл) по каплям добавляли аммиачный раствор (10,8 мл, 10н. в EtOH, 78,8 ммоль) при -70°C. Затем реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин, ее подкисляли AcOH (pH 4-5) и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Твердые вещества промывали EtOAc и органические вещества объединяли и концентрировали с получением указанного соединения (58f) (8,0 г, 97%), которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия G. 2,6-Дихлорпиримидин-4,5-диамин (58g)



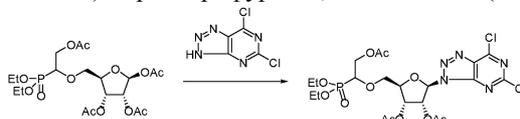
Смесь порошка железа (10,7 г, 191 ммоль), уксусной кислоты (24 мл) и этанола (30 мл) нагревали при 55°C в течение 0,5 ч. Раствор соединения 58f (8,0 г, 38,3 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли по каплям. Затем смесь перемешивали при 55°C в течение 20 мин, ее охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали, остаток разбавляли водой и раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат: от 5:1 до 3:1) с получением указанного соединения (58g) (4,4 г, 60,4%) в виде белого твердого вещества.

Стадия H. 5,7-Дихлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин (58h)



Суспензию 2,6-дихлорпиримидин-4,5-диамина (58g) (4,4 г, 24,58 ммоль) в воде (47 мл) нагревали и твердое вещество растворяли. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли уксусную кислоту (94 мл), а затем добавляли раствор нитрита натрия (3,05 г, 44,3 ммоль) в воде (47 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C еще 20 мин, а затем экстрагировали EtOAc. Органические вещества нейтрализовали, сушили и концентрировали, неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат: от 3:1 до 2:1) с получением указанного соединения (58h) (3,4 г, 72,8%) в виде желтого твердого вещества.

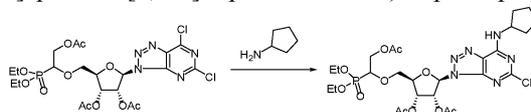
Стадия I. (2R,3R,4R,5R)-2-((2-Ацетокси-1-(диэтоксифосфорил)этокси)метил)-5-(5,7-дихлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилацетат (58i)



Колбу, заполненную соединением 58e (4,0 г, 0,8 ммоль), нагревали при 90°C в течение 10 мин, последовательно добавляли соединение 58h (1,52 г, 0,8 ммоль) и SnCl₄ (40 мг, 1%). Затем смесь нагревали

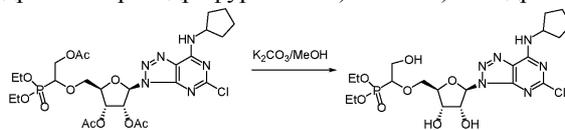
при 130°C в течение 15 мин при дистилляции при пониженном давлении, ее охлаждали до к.т., гасили водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=10:1 - 5:1) с получением неочищенного продукта (58i) (3,1 г, 62% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=628,0 [M+H]⁺.

Стадия J. (2R,3R,4R,5R)-2-((2-Ацетокси-1-(диэтоксифосфорил)этокси)метил)-5-(5-хлор-7-(циклопентиламино)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилацетат (58j)



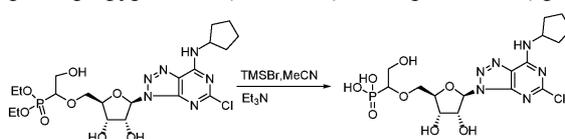
Смесь соединения 58i (2,2 г, 3,5 ммоль), циклопентанамина (446 мг, 5,25 ммоль) и триэтиламина (530 мг, 5,25 ммоль) в этаноле (40 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=8:1-3:1, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (58j) (2,2 г, 93% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=677,1 [M+H]⁺.

Стадия K. Диэтил(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(циклопентиламино)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидроксиэтил)фосфонат (58k)



Смесь соединения 58j (1,1 г, 1,62 ммоль), K₂CO₃ (673 мг, 4,88 ммоль) в MeOH (11 мл) перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли уксусную кислоту (585 мг). Смесь концентрировали и остаток экстрагировали EtOAc. Органические вещества промывали соевым раствором и концентрировали с получением указанного соединения (58k) (450 мг, 47,4% выход за две стадии) в виде белого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=551,0 [M+H]⁺.

Стадия L. (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-Хлор-7-(циклопентиламино)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидроксиэтил)фосфоновая кислота (58)

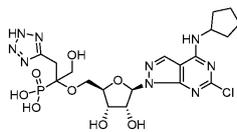


Триэтиламин (3,23 г, 31,9 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 58k (440 мг, 0,789 ммоль) в безводном ацетонитриле (20 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, добавляли по каплям TMSBr (3,66 г, 23,9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали. Остаток сразу очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (30-90% ACN/H₂O, содержащий 0,1% TFA) с получением указанного соединения (58) (150 мг, TFA соль, 31% выход) в виде грязно-желтого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=495,0 [M+H]⁺.

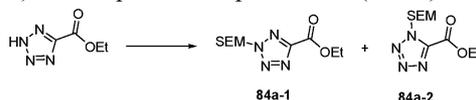
Примеры 59-83. Соединения примеров 59-83 синтезировали, как описано в примерах 1-8, 15-17 и 55-58.

Прим.	Данные MS	Прим.	Данные MS
59	425,8 [M+H] ⁻	72	538,1 [M+H] ⁺
60	493,8 [M+H] ⁺	73	570,1 [M+H] ⁺
61	556,4 [M+H] ⁻	74	570,1 [M+H] ⁺
62	508,0 [M+H] ⁻	75	494,1 [M+H] ⁺
63	508,0 [M+H] ⁻	76	508,1 [M+H] ⁺
64	508,0 [M+H] ⁻	77	570,0 [M+H] ⁻
65	522,1 [M+H] ⁻	78	556,8 [M+H] ⁻
66	508,0 [M+H] ⁻	79	508,0 [M+H] ⁻
67	509,1 [M+H] ⁻	80	532,1 [M+H] ⁺
68	531,9 [M-H] ⁻	81	535,2 [M+H] ⁺
69	522,04 [M+H] ⁺	82	523,1 [M+H] ⁺
70	506,09 [M+H] ⁺	83	560,1 [M+H] ⁺
71	577,3 [M+H] ⁺		

Пример 84. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота (84)

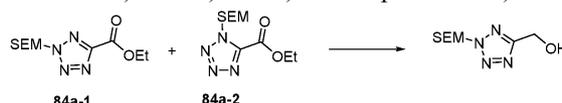


Стадия А. Этил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-карбоксилат (84a-1) и этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-карбоксилат (84a-2)



К перемешиваемому раствору этилтетразол-5-карбоксилата (2,0 г, 14,1 ммоль) в THF (60 мл) добавляли одну порцию гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 647 мг, 16,2 ммоль) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 15 мин. Смесь затем снова охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (2,84 мл, 16,2 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Воду добавляли в реакционную смесь и раствор экстрагировали (3 x EtOAc). Объединенные органические слои промывали (солевым раствором), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Очисткой остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле (87 г SiO₂, 5% - 40% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) получали смесь соединения 84a-1 и соединения 84a-2 (60:40, измеряли методом ¹H ЯМР, 2,88 г, 73%) в виде бесцветного масла.

Стадия В. (2-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)метанол (84b)



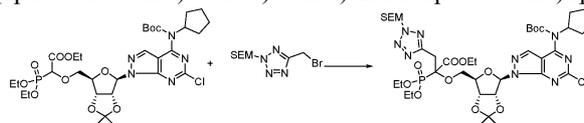
К перемешиваемому раствору этил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-карбоксилата (84a-1) и этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-карбоксилата (84a-2) (1,5 г, 5,51 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaBH₄ (417 мг, 11,0 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., ее гасили водой и экстрагировали (3 x EtOAc) и объединенный органический слой промывали (солевым раствором), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Очисткой остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле (120 г SiO₂, 5% - 60% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) получали указанное соединение (84b) (1,06 г, 84%) в виде бесцветного масла. Смесь соединения 84a-1 и соединения 84a-2 восстанавливали при помощи NaBH₄ с получением только одного региоизомера, и структура соединения 84b была произвольно заданной.

Стадия С. 5-(Бромметил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол (84c)



К перемешиваемому раствору соединения 84b (1,06 г, 4,60 ммоль) и трифенилфосфина (2,41 г, 9,20 ммоль) в DCM при -40°C добавляли одну порцию N-бромсукцинимид (1,64 г, 9,20 ммоль). Затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч, ее гасили нас. NaHCO₃ и полученную смесь нагревали до к.т. Раствор экстрагировали (3xDCM) и объединенный органический слой промывали (солевым раствором), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Очисткой остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле (87 г SiO₂, 0% - 20% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) получали указанное соединение (84c) (1,22 г, 90%) в виде бесцветного масла.

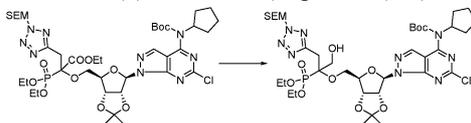
Стадия D. Этил-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)-3-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)пропаноат (84d)



К перемешиваемому раствору этил-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1f) (1,16 г, 1,58 ммоль) в THF (27 мл) при -15°C по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1,0 М в THF, 2,06 мл, 2,06 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 25 мин, добавляли тетрабутиламмония йодид (293 мг, 0,86 ммоль), а затем по каплям добавляли раствор 5-(бромметил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразола (84c) (1,16 г, 3,96 ммоль) в THF (3 мл) при -15°C. Смесь перемешивали при той же темпе-

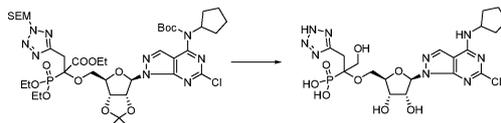
ратуре еще 3 ч, а затем гасили нас. NH_4Cl . Раствор разбавляли EtOAc и водой, экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали (солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Очисткой остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле (120 г SiO_2 , 5% - 40% ацетон/гексаны, градиентное элюирование) получали указанное соединение (84d) (1,07 г, 72%) в виде бесцветной камеди, m/z (ESI, положительный ион)=944,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия Е. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-((триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (84е)



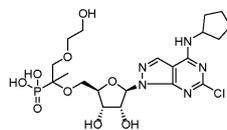
К перемешиваемому раствору соединения 84d (960 мг, 1,02 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли дигидрохлорид кальция (395 мг, 3,56 ммоль), а затем добавляли одну порцию NaBH_4 (135 мг, 3,56 ммоль) при 0°C . Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, смесь гасили 1н. HCl , разбавляли EtOAc и водой. Раствор экстрагировали (3x EtOAc) и объединенный органический слой промывали (солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Очисткой остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле (120 г SiO_2 , 1% - 5% MeOH/DCM, градиентное элюирование) получали указанное соединение (84е) (658 мг, 72%) в виде белого пенящегося твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=902,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота (84)

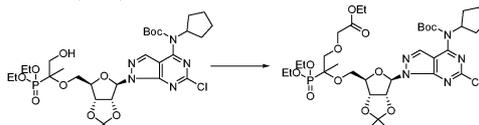


К раствору соединения 84е (49 мг, 0,054 ммоль) в MeCN (1,0 мл) добавляли бромтриметилсилан (0,071 мл, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем добавляли воду (0,2 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. всю ночь, раствор очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой с получением TFA соли указанного соединения в виде смеси двух диастереомеров (84) (60:40, измеряли методом ^1H ЯМР, 4,2 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР главного диастереомера (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (1H, d, $J=0,8$ Гц), 6,31 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 4,75 (1H, t, $J=4,6$ Гц), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,35-4,31 (1H, m), 4,13-4,03 (3H, m), 3,89 (1H, dd, $J=6,2, 12,6$ Гц), 3,62-3,53 (1H, dd, $J=15,8, 17,6$ Гц), 3,42 (1H, dd, $J=7,2, 15,6$ Гц), 2,13-2,06 (2H, m), 1,89-1,56 (6H, m); ^1H ЯМР второстепенного диастереомера (400 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (1H, d, $J=0,8$ Гц), 6,28 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 4,70 (1H, t, $J=6,0$ Гц), 4,59 (1H, t, $J=5,2$ Гц), 4,57-4,45 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J=5,2, 9,6$ Гц), 4,17 (1H, dd, $J=5,2, 9,6$ Гц), 4,06 (1H, dd, $J=4,2, 9,8$ Гц), 3,96 (1H, 7,6, 12,4 Гц), 3,84 (1H, dd, $J=6,6, 12,6$ Гц), 3,57 (1H, dd, $J=12,8, 15,6$ Гц), 3,47 (1H, dd, $J=8,8, 15,6$ Гц), 2,11-2,06 (2H, m), 1,89-1,57 (6H, m). m/z (ESI, положительный ион)=576,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 85. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(2-гидроксиэтокси)пропан-2-ил)фосфоновая кислота (85)



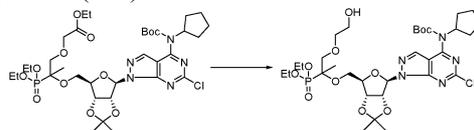
Стадия А. Этил-2-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)пропокси)ацетат (85а)



К раствору трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамата (эфирный аналог соединения 8d) (500 мг, 0,71 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли этилбромацетат (0,39 мл, 3,6 ммоль) при 0°C . К этому раствору добавляли одну порцию NaN (60% минерального масла, 85,2 мг, 2,13 ммоль). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, ее гасили нас. NH_4Cl . Раствор экстрагировали EtOAc и объединенные органические вещества промывали солевым раствором и сушили Na_2SO_4 . Взвесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали ме-

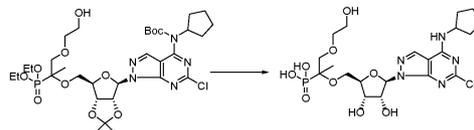
тодом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (85a) (337 мг, 0,43 ммоль, 60% выход) в виде пенящегося твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=860,3 $[M+H]^+$.

Стадия В. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-(2-гидроксиэтоксипропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (85b)



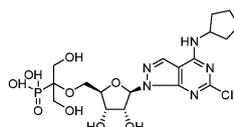
В высушенную в сушильном шкафу колбу, содержащую соединение 85a (337 мг, 0,43 ммоль), добавляли этанол (6,5 мл). К смеси добавляли дихлорид кальция (146 мг, 1,28 ммоль), а затем боргидрид натрия (48,4 мг, 1,28 ммоль) при 0°C. Затем смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1,5 ч, ее охлаждали до 0°C и гасили нас. NH_4Cl . Полученный раствор экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (60-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (85b) (230 мг, 0,31 ммоль, 72% выход) в виде белого пенящегося твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=748,2 $[M+H]^+$.

Стадия С. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(2-гидроксиэтоксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (85)

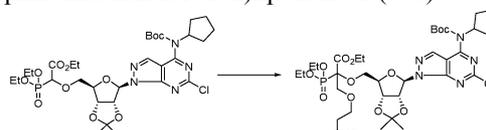


В сосуд добавляли соединение 85b (130 мг, 0,17 ммоль), а затем добавляли MeCN (2,7 мл). К этому раствору добавляли бром(триметил)силан (0,16 мл, 1,2 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Затем добавляли воду (0,54 мл) и смесь оставляли перемешиваться всю ночь. Смесь концентрировали с удалением MeCN и разбавляли MeOH (1,5 мл). Раствор очищали методом преп. HPLC (20-40% ACN/ H_2O с 0,1% TFA, градиентное элюирование) с получением TFA соли указанного соединения (85) (24 мг, 0,036 ммоль, 21% выход) в виде смеси диастереомеров. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,19-1,32 (m, 3H), 1,48-1,86 (m, 6H), 1,94-2,09 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 4H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,73-3,90 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 5,93-6,19 (m, 1H), 8,19-8,31 (m, 1H), 8,65-8,85 (m, 1H). m/z (ESI, положительный ион)=552,2 $[M+H]^+$.

Пример 86. [1-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-Хлор-4-(циклопентиламино)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]фосфоновая кислота (86)



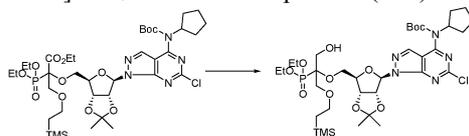
Стадия А. Этил-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[трет-бутоксикарбонил(циклопентил)амино]-6-хлорпиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси]-2-диэтоксифосфорил-3-(2-триметилсилилэтоксипропаноат (86a)



К раствору этил-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[трет-бутоксикарбонил(циклопентил)амино]-6-хлорпиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси]-2-диэтоксифосфорилацетата (1f) (1,6 г, 2,19 ммоль) в THF (44 мл) по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2,84 мл, 2,84 ммоль) при -15°C. После перемешивания при -15°C в течение 25 мин добавляли тетра-н-бутиламмония йодид (403,6 мг, 1,09 ммоль), сразу по каплям добавляли 2-(хлорметокси)этил(триметил)силан (1,18 мл, 6,56 ммоль). Затем раствор оставляли перемешиваться в течение 75 мин при такой температуре, его гасили нас. водн. NH_4Cl и потом разбавляли EtOAc. Смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 5 мин. К смеси добавляли деионизированную воду для растворения некоторых солей и слои разделяли. Органический слой промывали дополнительно нас. водн. NH_4Cl и объединенные водные слои затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-75%

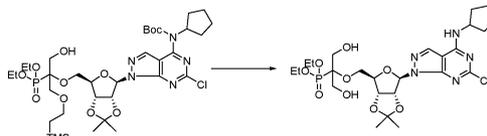
EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (86a) (1,454 г, 84%) в виде светло-желтого масла.

Стадия В. трет-Бутил-N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-диэтоксифосфорил-1-(гидроксиметил)-2-(2-триметилсилилэтокси)этокси]метил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-6-хлор-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-циклопентилкарбамат (86b)



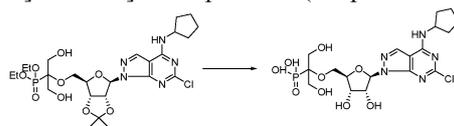
К раствору соединения 86a (1,45 г, 1,68 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли дихлорид кальция (769,45 мг, 6,73 ммоль) при 0°C, а затем боргидрид натрия (254,42 мг, 6,73 ммоль). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 4,5 ч перед помещением снова в ледяную баню. После охлаждения реакцию гасили 1н. HCl (35 мл), а затем разбавляли EtOAc (30 мл). Колбу оставляли перемешиваться при к.т. в течение 5 мин и органический слой промывали дополнительно 1н. HCl. Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические слои затем промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (86b) (1,11 г, 88%). m/z (ESI, положительный ион)=890,3 [M+H]⁺.

Стадия С. 2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[6-Хлор-4-(циклопентиламино)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси]-2-диэтоксифосфорилпропан-1,3-диол (86с)



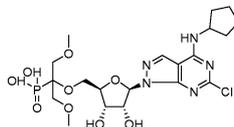
К раствору соединения 86b (920 мг, 1,12 ммоль) в DCM (56 мл) по каплям добавляли диэтилэфират трифторида бора (0,74 мл, 2,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. После перемешивания в течение 75 мин реакцию гасили триэтиламино (20 мл). Раствор разбавляли EtOAc (100 мл) и добавляли нас. вод. NaHCO₃ (100 мл). После разделения слоев водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-75% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование, а затем 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного соединения (86с) (469 мг, 67%) в виде грязно-белой пены, m/z (ESI, положительный ион)=620,2 [M+H]⁺.

Стадия D. [1-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-Хлор-4-(циклопентиламино)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]фосфоновая кислота (86)

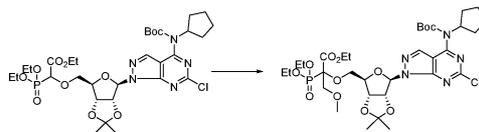


К раствору соединения 86с (460 мг, 0,74 ммоль) в MeCN (37 мл) добавляли триэтиламин (2,07 мл, 14,84 ммоль). Бром(триметил)силан (1,51 мл, 11,13 ммоль) затем по каплям добавляли к этой смеси при к.т. После перемешивания при к.т. в течение 5 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в деионизированной воде (12 мл), к которой добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). После перемешивания при к.т. в течение 75 мин раствор концентрировали при пониженном давлении с удалением всех летучих органических веществ. Оставшийся водный раствор разбавляли MeOH и полученный раствор затем очищали методом HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN/H₂O с 0,1% TFA, градиентное элюирование) с получением TFA соли указанного соединения (86) (229,5 мг, 48%) в виде грязно-белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 6,23 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,86 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,22 (q, J=4,0 Гц, 1H), 4,05 (dd, J=10,0, 3,2 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=10,0, 4,8 Гц, 1H), 3,96-3,84 (m, 4H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 4H). m/z (ESI, положительный ион)=524,1 [M+H]⁺.

Пример 87. 1-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-Хлор-4-(циклопентиламино)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]-2-метокси-1-(метоксиметил)этил]фосфоновая кислота (87)

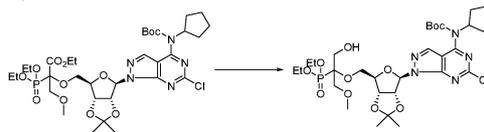


Стадия А. Этил-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)-3-метоксипропаноат (87a)



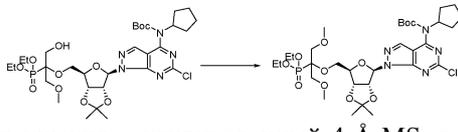
К раствору этил-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[трет-бутоксикарбонил(циклопентил)амино]-6-хлорпиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси]-2-диэтоксифосфилацетата (1f) (2,9 г, 3,96 ммоль) в THF (75 мл) по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (5,15 мл, 5,15 ммоль) при -15° . После перемешивания при -15° в течение 25 мин добавляли тетра-н-бутиламмония йодид (731,52 мг, 1,98 ммоль) сразу после добавления по каплям хлорметилметилового эфира (1,12 мл, 13,86 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться в течение 65 мин при этой температуре. Реакцию затем гасили нас. водн. NH_4Cl и последовательно разбавляли EtOAc . Смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 5 мин. К смеси добавляли деионизированную воду для растворения некоторых солей, а слои затем разделяли. Органический слой промывали дополнительно нас. водн. NH_4Cl и объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (3 \times). Объединенные органические слои затем промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-75% EtOAc /гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (87a) (2,8558 г, 91%) в виде желтого сиропа, m/z (ESI, положительный ион)=846,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В. трет-Бутил-N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-диэтоксифосфорил-1-(гидроксиметил)-2-метоксиэтоксиметил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-6-хлорпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-циклопентилкарбамат (87b)



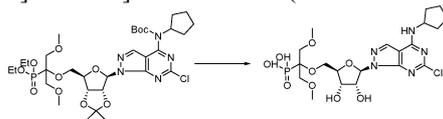
К раствору соединения 87a (1,61 г, 2,07 ммоль) в этаноле (34 мл), который был охлажден до 0°C с применением ледяной бани, добавляли дихлорид кальция (0,71 г, 6,22 ммоль), а затем боргидрид натрия (235,4 мг, 6,22 ммоль). Смесь нагревали до к.т., где ее перемешивали в течение 5 ч перед помещением обратно в ледяную баню. После охлаждения реакцию гасили 1н. HCl (30 мл), а затем разбавляли EtOAc (30 мл). Колбу удаляли из бани и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 20 мин. Органический слой промывали дополнительно 1н. HCl и объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (2 \times). Объединенные органические слои затем промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc /Hex, а затем 0-10% MeOH/DCM , градиентное элюирование) с получением указанного соединения (87b) (1,23 г, 87%) в виде белой пены, m/z (ESI, положительный ион)=734,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С. Бутил-N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-диэтоксифосфорил-2-метокси-1-(метоксиметил)этоксиметил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-6-хлорпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-циклопентилкарбамат (87c)



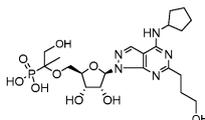
В круглодонную колбу, содержащую активированный 4 Å MS, добавляли раствор соединения 87b (1,1 г, 1,5 ммоль) в DCM (40 мл). К этому перемешиваемому раствору добавляли 1,8-бис(диметиламино)нафталин (2,01 г, 9,36 ммоль), а затем добавляли триметилоксония тетрафторборат (1,22 г, 7,84 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 7 ч, реакцию гасили нас. водн. NaHCO_3 (20 мл). Двухфазный раствор фильтровали с удалением MS, а MS промывали деионизированной водой и DCM . После разделения двух слоев органический слой промывали дополнительно нас. водн. NaHCO_3 (20 мл). Объединенные водные слои экстрагировали DCM (2 \times) и объединенные органические слои затем промывали 1н. HCl (2 \times). Водные слои объединяли и снова экстрагировали DCM (2 \times), а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc /гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (87c) (588,4 мг, 52%) в виде прозрачного бесцветного масла, m/z (ESI, положительный ион)=748,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D. [1-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-Хлор-4-(циклопентиламино)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]-2-метокси-1-(метоксиметил)этил]фосфоновая кислота (87)

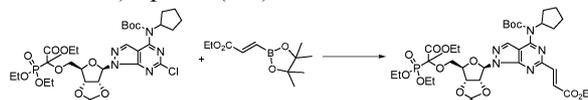


Указанное соединение получали из соединения 87с процедурами, подобными процедурам, описанным в примере 86, стадия D. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 6,20 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,86 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,54 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,47 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,16 (q, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,99 (dd, $J=10,0$, 4,8 Гц, 1H), 3,87 (dd, $J=10,2$, 5,8 Гц, 1H), 3,86-3,64 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,19-2,03 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 4H). m/z (ESI, положительный ион)=552,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 88. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Циклопентиламино)-6-(3-гидроксипропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (88)

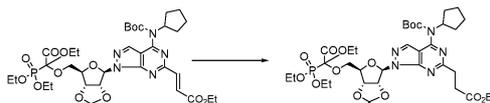


Стадия А. Этил (E)-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)циклопентил)амино)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-диэтоксифосфорил)-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)акрилат (88a)



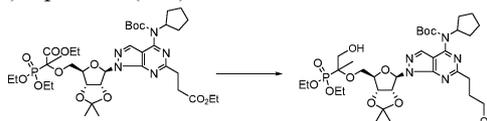
К раствору этил-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (альфа-метилзамещенное соединение 1f) (930 мг, 1,25 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли (E)-этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (565 мг, 2,5 ммоль), Na_2CO_3 (400 мг, 3,75 ммоль) и воду (15 мл). Затем смесь дегазировали N_2 трижды, добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 мг) и полученную смесь дегазировали еще 5 мин. Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч, охлаждали до к.т. гасили водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (88a) (600 мг, 59% выход) в виде желтого масла, m/z (ESI, положительный ион)=879,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В. Этил-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)циклопентил)амино)-6-(3-этокси-3-оксопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноат (88b)



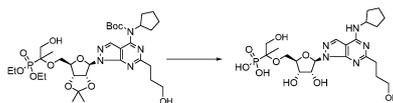
К раствору соединения 88a (500 мг, 0,62 ммоль) в MeOH (70 мл) добавляли 10% Pd-C (0,1 г). Затем смесь перемешивали при 1 атм. H_2 при к.т. в течение 3 ч, ее фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (88b) (360 мг, 0,44 ммоль, 72% выход) в виде желтого масла.

Стадия С. трет-Бутилциклопентил(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(3-гидроксипропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)карбамат (88с)



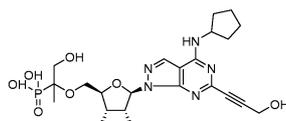
К раствору соединения 88b (360 мг, 0,44 ммоль) в THF (10 мл) добавляли LiBH_4 (1,8 мл, 2,0 М в THF) при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем гасили нас. NH_4Cl (5 мл). Раствор экстрагировали EtOAc и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали. Неочищенное масло очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (88с) (110 мг, 34% выход) в виде желтого масла, m/z (ESI, положительный ион)=727,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Циклопентиламино)-6-(3-гидроксипропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидроксипропан-2-илфосфоная кислота (88)

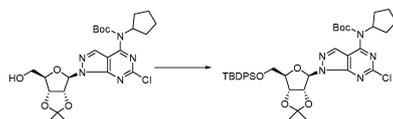


Указанное соединение получали из соединения 88с процедурами, подобными процедурам, описанным в примере 86, стадия D. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,34-8,26 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 3H), 3,63-3,51 (m, 3H), 2,95 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2,84 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 6H), 1,20 (d, J=13,2 Гц, 3H). m/z (ESI, положительный ион)=531,27 [M+H]⁺.

Пример 89. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Циклопентиламино)-6-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидроксипропан-2-илфосфоная кислота (89)

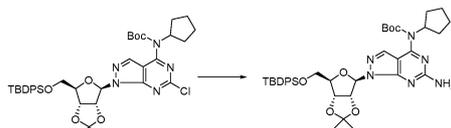


Стадия А. трет-Бутил(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (89a)



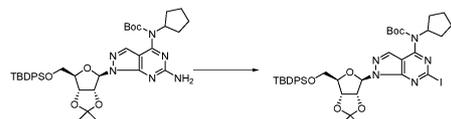
К раствору соединения 1e (2,25 г, 4,42 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли TBDPSCl (2,06 г, 7,5 ммоль), Et₃N (1,01 г, 10 ммоль) и DMAP (53,7 мг, 0,44 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. всю ночь, ее промывали водой (15 мл), насыщенным водным NaHCO₃ (15 мл) и соевым раствором (15 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (89a) (3,0 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=748,24 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил(6-амино-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (89b)



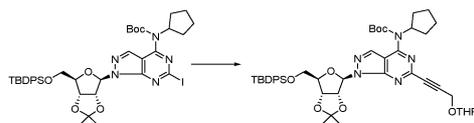
В реактор под высоким давлением добавляли соединение 89a (3,0 г, 40,1 ммоль), диоксан (90 мл) и NH₃ (300 мл, 5,0н. в метаноле). Реакционную смесь перемешивали при 87°C всю ночь и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (89b) (1,6 г, 55% выход) в виде белого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=729,17 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (89с)



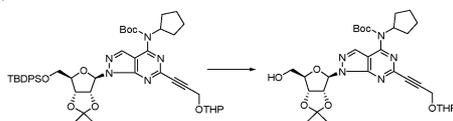
К раствору соединения 89b (5,9 г, 8,1 ммоль) в THF (70 мл) добавляли CuI (2,0 г, 10,5 ммоль), I₂ (2,67 г, 10,5 ммоль) и CH₂Cl₂ (2,89 г, 10,5 ммоль). Смесь дегазировали N₂ трижды, последовательно добавляли трет-бутилнитрил (3,34 г, 32,4 ммоль) и полученную смесь дегазировали еще 5 мин. Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводной Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (89с) (2,3 г, 34% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=909,26 [M+H]⁺.

Стадия D. трет-Бутил(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)проп-1-ин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (89d)



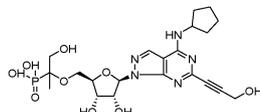
К раствору соединения 89с (1,5 г, 1,8 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли CuI (20 мг), 2-(проп-2-инилокси)тетрагидро-2H-пиран (0,326 г, 2,5 ммоль) и TEA (10 мл). Затем смесь дегазировали N_2 трижды, добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38 мг, 0,03 экв.) и полученную смесь дегазировали в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. К смеси добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (89d) (1,3 г, 85% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=851,43 $[M+H]^+$.

Стадия E. трет-Бутилциклопентил(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)проп-1-ин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)карбамат (89е)



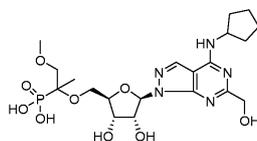
К раствору соединения 89d (1,3 г, 1,5 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,75 г, 2,4 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, ее гасили насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (89е) (0,69 г, 73% выход) в виде фиолетового твердого вещества, m/z (ESI, положительный ион)=613,31 $[M+H]^+$.

Стадия F. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Циклопентиламино)-6-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (89)

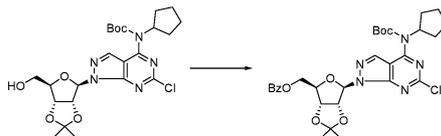


Указанное соединение получали из соединения 89е процедурами, подобным процедурам, описанным в примере 8, стадии C, D и F. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,31-8,19 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 3H), 4,34-4,17 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,52-3,47 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 6H), 1,18 (d, $J=14$ Гц, 3H). m/z (ESI, положительный ион)=527,18 $[M+H]^+$.

Пример 90. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Циклопентиламино)-6-(гидроксиметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метоксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (90)

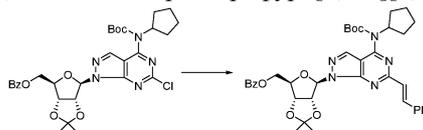


Стадия A. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (90a)



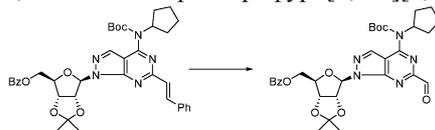
К раствору соединения 1е (5,0 г, 9,8 ммоль), триэтиламина (2,98 г, 29,5 ммоль) и DMAP (300 мг, 2,5 ммоль) в DCM (100 мл) по каплям добавляли $BzCl$ (2,07 г, 14,7 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали всю ночь. Смесь промывали водн. $NaHCO_3$. Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (90a) (5,2 г, 87% выход).

Стадия В. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-((Е)-стирил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (90b)



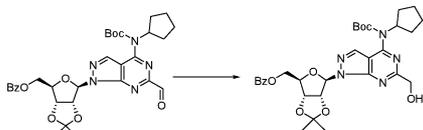
Pd(PPh₃)₄ (987 мг, 0,85 ммоль) добавляли к смеси соединения 90a (5,2 г, 8,48 ммоль), (Е)-стирилбороновой кислоты (1,88 г, 12,7 ммоль) и Na₂CO₃ (2,7 г, 25,4 ммоль) в THF (120 мл) и воде (40 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота всю ночь. Затем смесь охлаждали до к.т., ее разбавляли водой и экстрагировали этилацетат. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (90b) (5 г, 86% выход), m/z (ESI, положительный ион)=688,8 [M+H]⁺.

Стадия С. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-формил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (90c)



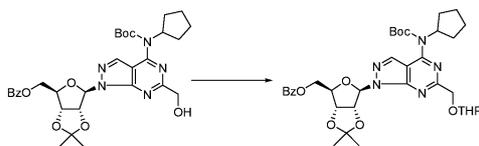
К раствору соединения 90b (5 г, 7,34 ммоль) и 2,6-лутидина (1,57 г, 14,7 ммоль) в THF (200 мл) и воде (100 мл) добавляли NaIO₄ (9,43 г, 44,1 ммоль), а затем добавляли K₂OsO₄·2H₂O (67 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали нас. Na₂S₂O₃, солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (90c) (4 г, 90% выход), m/z (ESI, положительный ион)=629,9 [M+Na]⁺.

Стадия D. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-(гидроксиметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (90d)



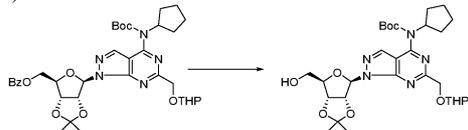
NaBH₄ (375 мг, 9,88 ммоль) добавляли к раствору соединения 90c (4 г, 6,59 ммоль) в метаноле (100 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, ее концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (90d) (3,8 г, 95% выход), m/z (ESI, положительный ион)=610,0 [M+H]⁺.

Стадия E. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-Бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (90e)



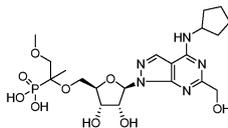
PPTS (470 мг, 1,87 ммоль) добавляли к раствору соединения 90d (3,8 г, 6,2 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (5,2 г, 62 ммоль) в DCM (120 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. всю ночь, ее промывали нас. NaHCO₃. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (90e) (4 г, 92% выход), m/z (ESI, положительный ион)=694,6 [M+H]⁺.

Стадия F. трет-Бутил-циклопентил (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)карбамат (90f)



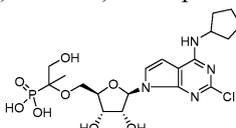
K₂CO₃ (1,19 г, 8,66 ммоль) добавляли к раствору соединения 90e (4 г, 5,84 ммоль) в метаноле (150 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, ее выливали в солевой раствор и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения 90f (3 г, 88% выход), m/z (ESI, положительный ион)=590,2 [M+H]⁺.

Стадия G. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Циклопентиламино)-6-(гидроксиметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метоксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (90)



Указанное соединение получали из соединения 90f процедурами, подобными процедурам, описанным в примере 8, стадии С и D, а затем стадии С и D в примере 87. ^1H ЯМР (D_2O , 400 МГц) δ 8,24-8,48 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 3H), 4,43 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,22-1,16 (dd, $J=14,8$ Гц, 6,4 Гц, 3H). m/z (ESI, положительный ион)=517,8,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 91. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-Хлор-4-(циклопентиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (91)



Стадия А. 2-Хлор-N-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (91a)



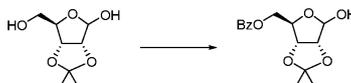
Смесь 2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5 г, 26,74 ммоль), циклопентанамина (3,41 г, 40,11 ммоль) и триэтиламина (5,4 г, 53,48 ммоль) в этаноле (50 мл) нагревали с обратным холодильником всю ночь. Смесь концентрировали досуха, остаток обрабатывали водой (50 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного соединения (91a) (6 г, 95% выход), m/z (ESI, положительный ион)=237,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В. (3aR,6R,6aR)-6-(Гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ол (91b)



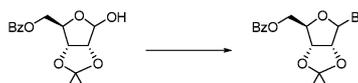
Концентрированную верную кислоту (0,3 мл) добавляли к суспензии D-рибозы (12,5 г, 90 ммоль) в ацетоне (125 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. В течение 90 мин с получением прозрачного раствора, который затем нейтрализовали насыщенным водным карбонатом натрия. Смесь фильтровали над целитом, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (91b) (16 г), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия С. ((3aR,4R,6aR)-6-Гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (84с)



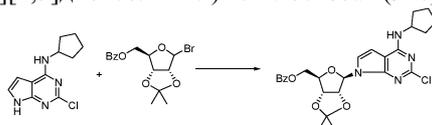
К раствору соединения 91b (16 г, 90 ммоль) в пиридине (60 мл) по каплям добавляли BzCl (12,9 г, 91 ммоль) при 0°C . Затем смесь перемешивали при к.т. всю ночь, ее концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали EtOAc и раствор промывали 5% водн. лимонной кислотой. Органический слой сушили и концентрировали в вакууме, а остаток очищали методом колоночной хроматографии (20% EtOAc /петролейный эфир) с получением указанного соединения (91c) (12 г, 49% выход за две стадии), m/z (ESI, положительный ион)=316,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Стадия D. ((3aR,4R,6aR)-6-Бром-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (91d)



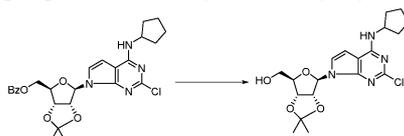
К раствору соединения 91c (3,3 г, 11,22 ммоль) в сухом DCM (60 мл) по каплям добавляли TMSBr (5,15 г, 33,66 ммоль) при 0°C . Затем смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч, ее концентрировали в вакууме при к.т. Остаток использовали на следующей стадии сразу.

Стадия Е. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2-Хлор-4-(циклопентиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (91e)



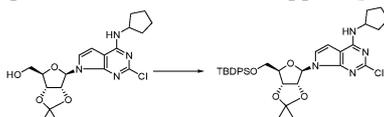
К суспензии соединения 91a (608 мг, 2,58 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 155 мг, 3,86 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, раствор соединения 91d (1,1 г, 3,09 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) добавляли к раствору выше. Реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь, а затем выливали в нас. NH₄Cl. Раствор экстрагировали EtOAc и органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (91e) (1 г, 76% выход), m/z (ESI, положительный ион)=535,1 [M+Na]⁺.

Стадия F. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2-Хлор-4-(циклопентиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (91f)



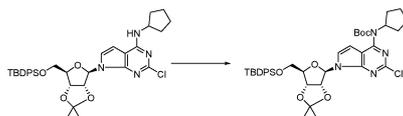
K₂CO₃ (248 мг, 1,85 ммоль) добавляли к раствору соединения 91e (460 мг, 0,90 ммоль) в MeOH (10 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, ее гасили уксусной кислотой и концентрировали досуха. Остатки очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (91f) (350 мг, 95% выход), m/z (ESI, положительный ион)=430,7 [M+Na]⁺.

Стадия G. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2-хлор-N-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (91g)



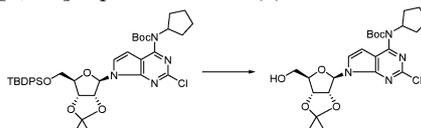
TBDPSCl (405 мг, 1,47 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 91f (400 мг, 0,98 ммоль) и имидазола (200 мг, 2,94 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали всю ночь. Реакционную смесь выливали в воду и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (91g) (500 мг, 86% выход), m/z (ESI, положительный ион)=646,54 [M+H]⁺.

Стадия H. трет-Бутил(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (91h)



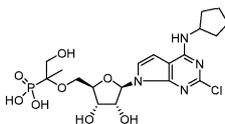
Вос₂O (506,2 мг, 2,32 ммоль) добавляли к раствору соединения 91g (500 мг, 0,84 ммоль), триэтиламина (258 мг, 2,55 ммоль) и DMAP (19 мг, 0,15 ммоль) в DMF (10 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 суток, ее выливали в воду и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (91h) (140 мг, 24% выход).

Стадия I. трет-Бутил(2-хлор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (91i)



TBAF (98 мг, 0,38 ммоль) добавляли к раствору соединения 91h (140 мг, 0,19 ммоль) в THF (10 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. всю ночь, ее выливали в воду и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (91i) (90 мг, 95% выход), m/z (ESI, положительный ион)=508,7 [M+H]⁺.

Стадия J. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-Хлор-4-(циклопентиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (91)



Указанное соединение получали из соединения 91i процедурами, подобными описанным в примере 8, стадии С, D и F. ¹H ЯМР (D₂O, 400 МГц) δ 7,31-7,30 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,55 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,27 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,88-3,58 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 6H), 1,30-1,26 (d, J=14,4 Гц, 3H). m/z (ESI, положительный ион)=506,91 [M+H]⁺.

Примеры 92-248. Соединения примеров 92-248 синтезировали, как описано в примерах 1-8, 15-17, 55-58 и 84-91.

Прим.	Данные MS	Прим.	Данные MS	Прим.	Данные MS
92	575,0 [M+H] ⁺	144	493,94 [M+H] ⁺	196	562,2 [M+H] ⁺
93	585,3 [M+H] ⁺	145	547,9 [M+H] ⁺	197	562,2 [M+H] ⁺
94	588,1 [M+H] ⁺	146	562,2 [M+H] ⁺	198	582,1 [M+H] ⁺
95	606,1 [M+H] ⁺	147	534,3 [M+H] ⁺	199	528,0 [M+H] ⁺
96	590,2 [M+H] ⁺	148	521,97 [M+H] ⁺	200	523,2 [M+H] ⁺
97	546,2 [M+H] ⁺	149	494,2 [M+H] ⁺	201	580,0 [M+H] ⁺
98	546,1 [M+H] ⁺	150	538,1 [M+H] ⁺	202	506,2 [M+H] ⁺
99	574,0 [M+H] ⁺	151	538,1 [M+H] ⁺	203	580,0 [M+H] ⁺
100	598,2 [M+H] ⁺	152	507,2 [M+H] ⁺	204	550,2 [M+H] ⁺
101	494,3 [M+H] ⁺	153	561,9 [M+H] ⁺	205	528,0 [M+H] ⁺
102	494,3 [M+H] ⁺	154	571,1 [M+H] ⁺	206	592,2 [M+H] ⁺
103	576,1 [M+H] ⁺	155	571,1 [M+H] ⁺	207	606,1 [M+H] ⁺
104	576,2 [M+H] ⁺	156	535,9 [M+H] ⁺	208	606,1 [M+H] ⁺
105	522,1 [M+H] ⁺	157	507,9 [M+H] ⁺	209	590,2 [M+H] ⁺
106	522,1 [M+H] ⁺	158	522,1 [M+H] ⁺	210	566,2 [M+H] ⁺
107	586,1 [M+H] ⁺	159	507,9 [M+H] ⁺	211	537,9 [M+H] ⁺
108	574,2 [M+H] ⁺	160	508,1 [M+H] ⁺	212	590,2 [M+H] ⁺
109	523,0 [M+H] ⁺	161	507,9 [M+H] ⁺	213	562,2 [M+H] ⁺
110	523,2 [M+H] ⁺	162	511,0 [M+H] ⁺	214	562,2 [M+H] ⁺
111	521,1 [M+H] ⁺	163	578,2 [M+H] ⁺	215	567,1 [M+H] ⁺
112	552,1 [M+H] ⁺	164	564,0 [M+H] ⁺	216	567,1 [M+H] ⁺
113	572,0 [M+H] ⁺	165	547,8 [M+H] ⁺	217	572,2 [M+H] ⁺
114	566,2 [M+H] ⁺	166	538,1 [M+H] ⁺	218	572,2 [M+H] ⁺
115	566,2 [M+H] ⁺	167	564,1 [M+H] ⁺	219	575,2 [M+H] ⁺
116	510,1 [M+H] ⁺	168	586,1 [M+H] ⁺	220	552,1 [M+H] ⁺
117	493,0 [M+H] ⁺	169	552,1 [M+H] ⁺	221	552,1 [M+H] ⁺
118	566,2 [M+H] ⁺	170	578,2 [M+H] ⁺	222	578,1 [M+H] ⁺
119	560,0 [M+H] ⁺	171	578,2 [M+H] ⁺	223	576,3 [M+H] ⁺
120	560,0 [M+H] ⁺	172	568,2 [M+H] ⁺	224	572,0 [M+H] ⁺
121	574,2 [M+H] ⁺	173	547,9 [M+H] ⁺	225	576,2 [M+H] ⁺
122	574,2 [M+H] ⁺	174	537,8 [M+H] ⁺	226	606,1 [M+H] ⁺
123	534,1 [M+H] ⁺	175	578,2 [M+H] ⁺	227	657,9 [M+H] ⁺
124	552,1 [M+H] ⁺	176	590,0 [M+H] ⁺	228	537,8 [M+H] ⁺
125	538,3 [M+H] ⁺	177	626,1 [M+H] ⁺	229	629,2 [M+H] ⁺
126	534,1 [M+H] ⁺	178	567,1 [M+H] ⁺	230	615,3 [M+H] ⁺
127	503,9 [M+H] ⁺	179	614,2 [M+H] ⁺	231	643,2 [M+H] ⁺
128	503,9 [M+H] ⁺	180	614,1 [M+H] ⁺	232	566,2 [M+H] ⁺
129	505,9 [M+H] ⁺	181	564,0 [M+H] ⁺	233	566,2 [M+H] ⁺
130	494,3 [M+H] ⁺	182	547,9 [M+H] ⁺	234	590,2 [M+H] ⁺
131	507,9 [M+H] ⁺	183	561,7 [M+H] ⁺	235	586,2 [M+H] ⁺
132	509,8 [M+H] ⁺	184	562,0 [M+H] ⁺	236	580,2 [M+H] ⁺
133	548,1 [M+H] ⁺	185	580,2 [M+H] ⁺	237	524,1 [M+H] ⁺
134	534,1 [M+H] ⁺	186	534,1 [M+H] ⁺	238	524,2 [M+H] ⁺
135	534,1 [M+H] ⁺	187	628,0 [M+H] ⁺	239	550,1 [M+H] ⁺
136	534,1 [M+H] ⁺	188	628,2 [M+H] ⁺	240	562,2 [M+H] ⁺
137	584,1 [M+H] ⁺	189	586,2 [M+H] ⁺	241	562,2 [M+H] ⁺
138	584,1 [M+H] ⁺	190	628,2 [M+H] ⁺	242	538,1 [M+H] ⁺
139	507,9 [M+H] ⁺	191	564,0 [M+H] ⁺	243	610,2 [M+H] ⁺
140	507,8 [M+H] ⁺	192	556,1 [M+H] ⁺	244	610,2 [M+H] ⁺
141	548,1 [M+H] ⁺	193	506,9 [M+H] ⁺	245	582,3 [M+H] ⁺
142	509,1 [M+H] ⁺	194	506,8 [M+H] ⁺	246	582,1 [M+H] ⁺
143	521,92 [M+H] ⁺	195	591,1 [M+H] ⁺	247	538,2 [M+H] ⁺
				248	566,2 [M+H] ⁺

II. Биологическая оценка.

Пример А1. Биохимический анализ.

Условия протекания реакции для анализа.

Объем для анализа: 70 мкл.

Реакционный объем: 50 мкл.

CD73: 0,3208 нМ.

АМФ: 15 мкМ.

Буфер для анализа: 25 мМ Tris-HCL, pH 7,4, 0,01% Brij-35, 0,01% BSA, 5 мМ MgCl₂.

Процедура анализа.

Применяли 384-луночный прозрачный планшет.

Выполняли титрование дозы тестируемых соединений в буфере для анализа, 10-точечное титрование с интервалом 1/2 log в двух повторах, начиная с 100 мкМ.

В каждую лунку добавляли 25 мкл CD73 с получением конечной концентрации 320 пМ.

Инкубировали при RT в течение 15 мин.

В каждую лунку добавляли 25 мкл АМФ с получением конечной концентрации 15 мкМ.

Инкубировали при RT в течение 10 мин.

Добавляли 10 мкл малахитового зеленого в качестве реагента А, инкубировали при RT в течение 10 мин.

Добавляли 10 мкл малахитового зеленого в качестве реагента В, инкубировали при RT в течение 45 мин.

Считывание показателей поглощения на планшет-ридере Envision с применением фильтра возбуждения: Су5, 620 нм.

Способность раскрытых в настоящем документе соединений ингибировать активность CD73 определяли количественно, и определяли соответствующие значения IC_{50} . В табл. 2 представлены значения биохимической IC_{50} для раскрытых в настоящем документе соединений.

Таблица 2

Прим.	Биохимическая IC_{50}	Прим.	Биохимическая IC_{50}	Прим.	Биохимическая IC_{50}
1	A	84	A	154	A
2	B	85	A	155	A
3	A	86	A	156	A
4	A	87	A	157	A
5	A	88	A	158	A
6	A	89	A	159	A
7	A	90	A	160	A
8	A	91	A	161	A
9	B	92	A	162	A
10	A	93	A	163	A
11	A	94	B	164	A
12	A	95	A	165	A
13	A	96	A	166	A
14	A	97	A	167	A
15	A	98	A	168	A
16	A	99	A	169	A
17	B	100	A	170	A
20	B	101	A	171	A
21	A	102	A	172	A
22	A	103	A	173	A
23	A	104	A	174	A
24	A	105	A	175	A
25	A	106	A	176	A
26	A	107	A	177	A
27	A	108	A	178	A
28	A	109	A	179	A
29	A	110	A	180	A
30	A	111	A	181	A
31	A	112	B	182	A
32	A	113	A	183	A
33	A	114	A	184	A
34	B	115	A	185	A
35	A	116	A	186	A
36	A	117	A	187	B
37	A	118	A	188	B
38	B	119	A	189	A
39	A	120	A	190	A
40	A	121	A	191	A
41	B	122	A	192	A
42	A	123	A	193	A
53	A	124	A	194	A
54	A	125	A	195	A
55	A	126	A	196	A
56	A	127	A	197	A
57	A	128	A	198	A
58	A	129	A	199	A
59	B	130	A	200	A
60	A	131	A	201	A
61	A	132	A	202	A
62	A	133	A	203	A
63	A	134	A	204	A
64	A	135	A	205	A
65	A	136	A	206	A
66	A	137	A	207	A
67	A	138	A	208	A
68	A	139	A	209	A
69	A	140	A	210	A
70	B	141	A	211	A
71	C	142	A	212	A
72	A	143	A	213	A
73	A	144	A	214	A
74	A	145	A	215	A
75	A	146	A	216	A
76	A	147	A	217	A
77	A	148	A	218	A
78	A	149	A	219	A
79	A	150	A	220	B
80	B	151	A	221	A
81	C	152	A	222	A
82	A	153	A	224	A
83	A			227	A
				228	A

A: $IC_{50} \leq 100$ нМ;

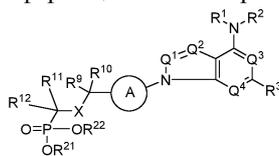
B: 100 нМ $< IC_{50} \leq 1$ мкМ;

C: 1 мкМ $< IC_{50}$;

NT: не тестировали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер



Формула (II)



где кольцо А представляет собой

Q^1 представляет собой N и Q^2 представляет собой CW или Q^1 представляет собой N и Q^2 представляет собой N;

Q^3 и Q^4 независимо представляют собой N или CW; при условии, что по меньшей мере один из Q^3 или Q^4 представляет собой N;

каждый W представляет собой водород;

A представляет собой -O-;

X представляет собой -O-;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил) или C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_8 циклоалкил); где каждый алкил, циклоалкил и арил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил;

R^3 представляет собой галоген, $-OR^b$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 гидроксиалкил; где каждый алкил и алкинил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{3a} ;

каждый R^{3a} независимо представляет собой $-OR^b$;

R^4 и R^7 представляют собой -OH;

R^5 и R^6 представляют собой водород;

R^8 представляет собой водород;

R^9 и R^{10} представляют собой водород;

R^{11} представляет собой $-CN$, $-OR^{13}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11a} ;

R^{12} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{12a} ; или

R^{11} и R^{12} взяты вместе с образованием C_3 - C_8 циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, каждый независимо замещен одним, двумя или тремя R^{11b} ;

каждый R^{11a} , R^{11b} и R^{12a} независимо представляет собой оксо (если возможно), галоген, $-OR^{13}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6 - C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где каждый алкил, алкинил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11c} ;

каждый R^{11c} независимо представляет собой $-OR^b$, $-OC(=O)R^a$ или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a} ;

каждый R^{14} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{10} арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где каждый алкил и арил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a} ;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; где каждый алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a} ;

каждый R^{13a} , R^{14a} и R^{15a} независимо представляет собой оксо (если возможно), галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), C_1 - C_6 алкил(5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы), C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_8 циклоалкил) или C_1 - C_6 алкил(3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя

или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом;

R^{21} и R^{22} представляют собой водород;

каждый R^a независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, выбранных из кислорода, азота, серы или их комбинации, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо (если возможно), галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом; или

R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом.

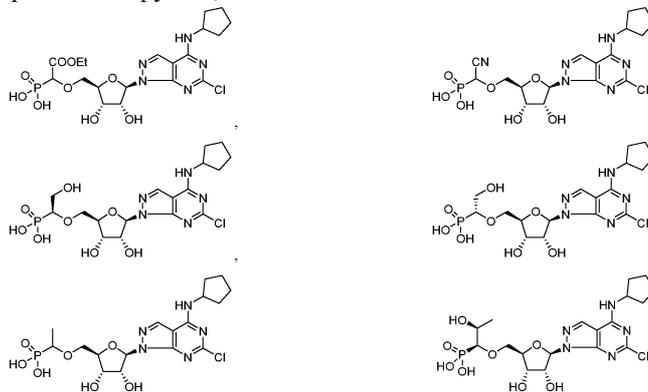
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где Q^1 представляет собой N и Q^2 представляет собой CW.

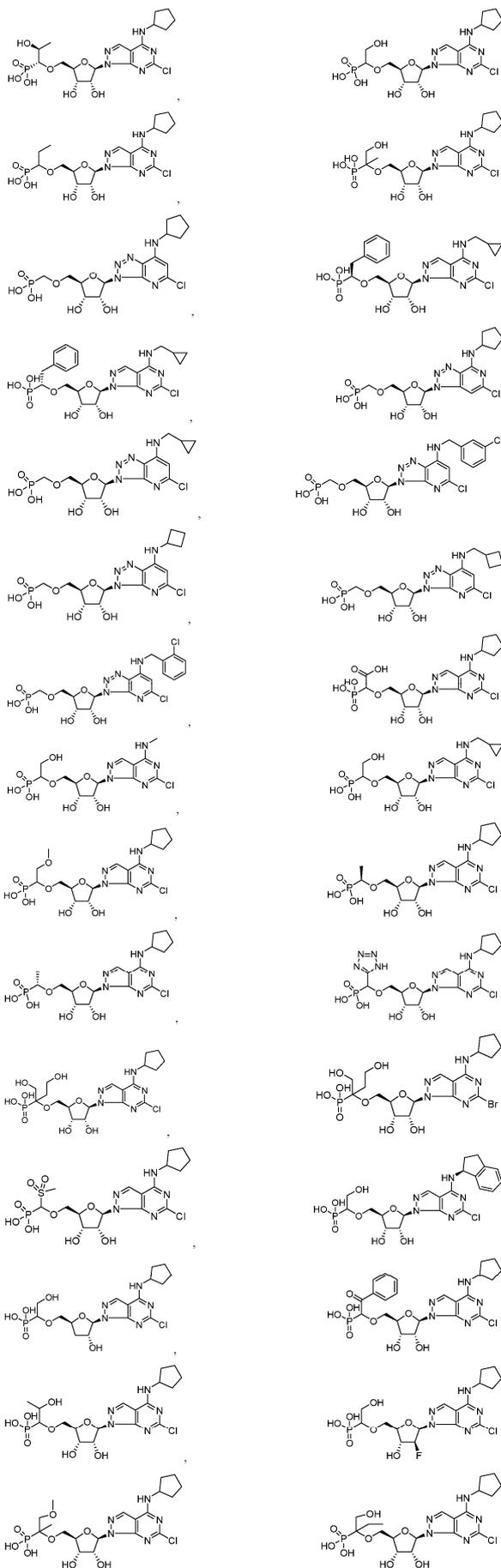
3. Соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где Q^3 представляет собой N и Q^4 представляет собой N.

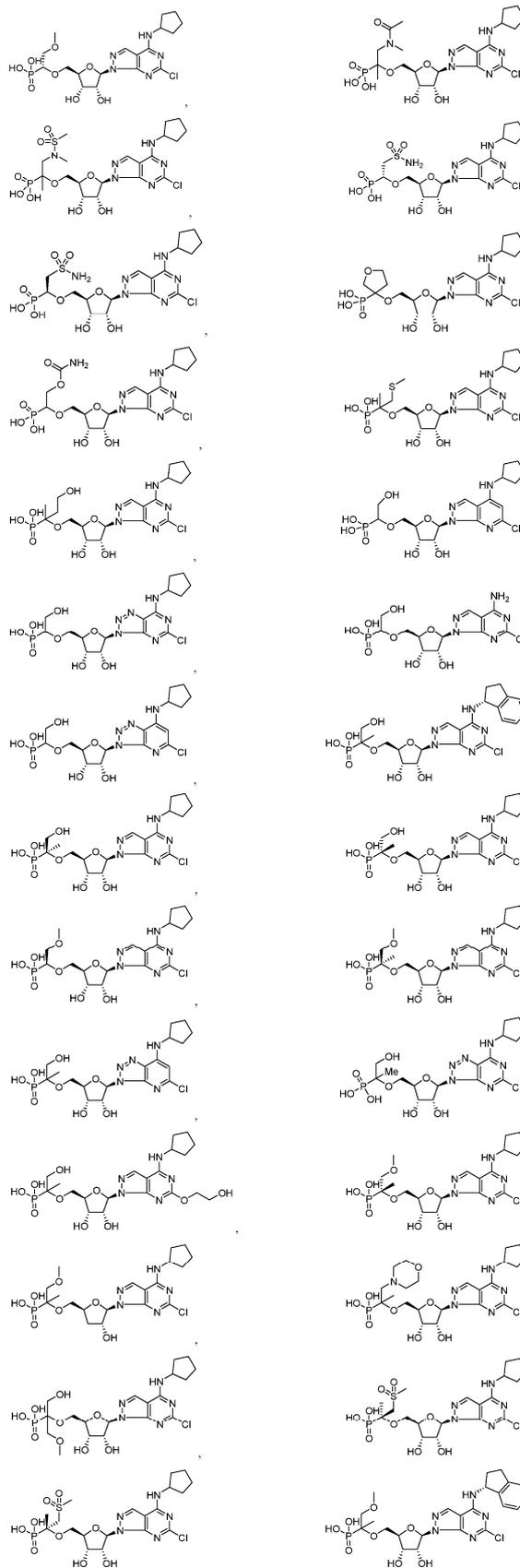
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^3 представляет собой галоген.

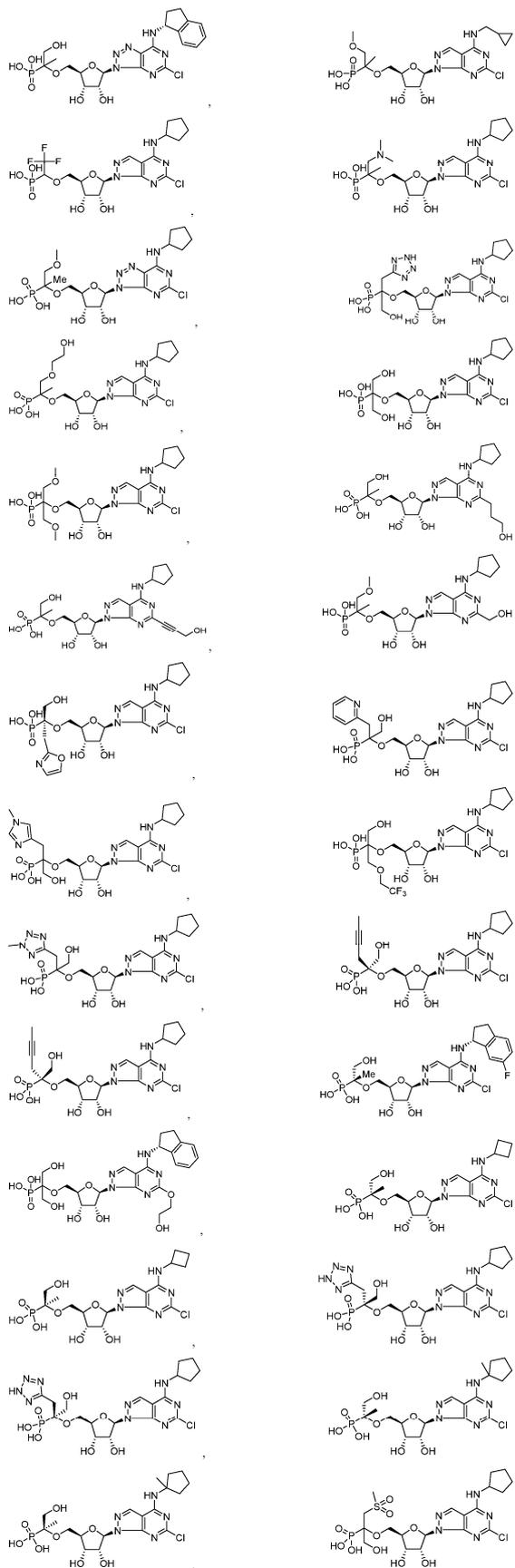
5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, где R^2 представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

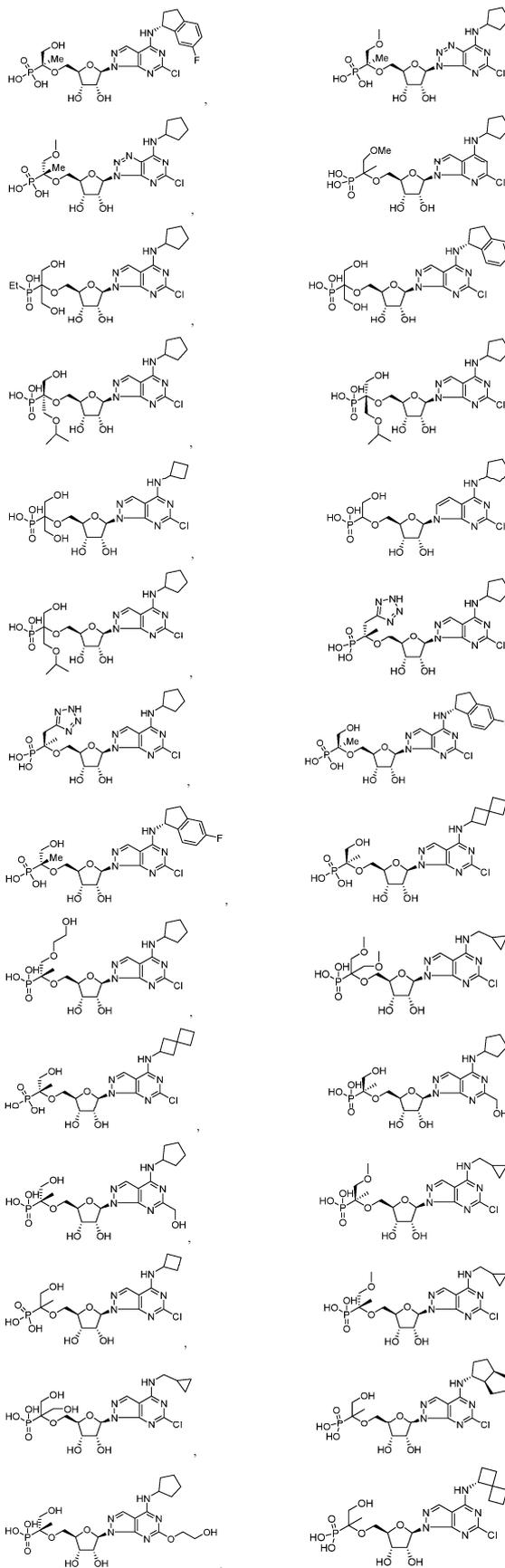
6. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

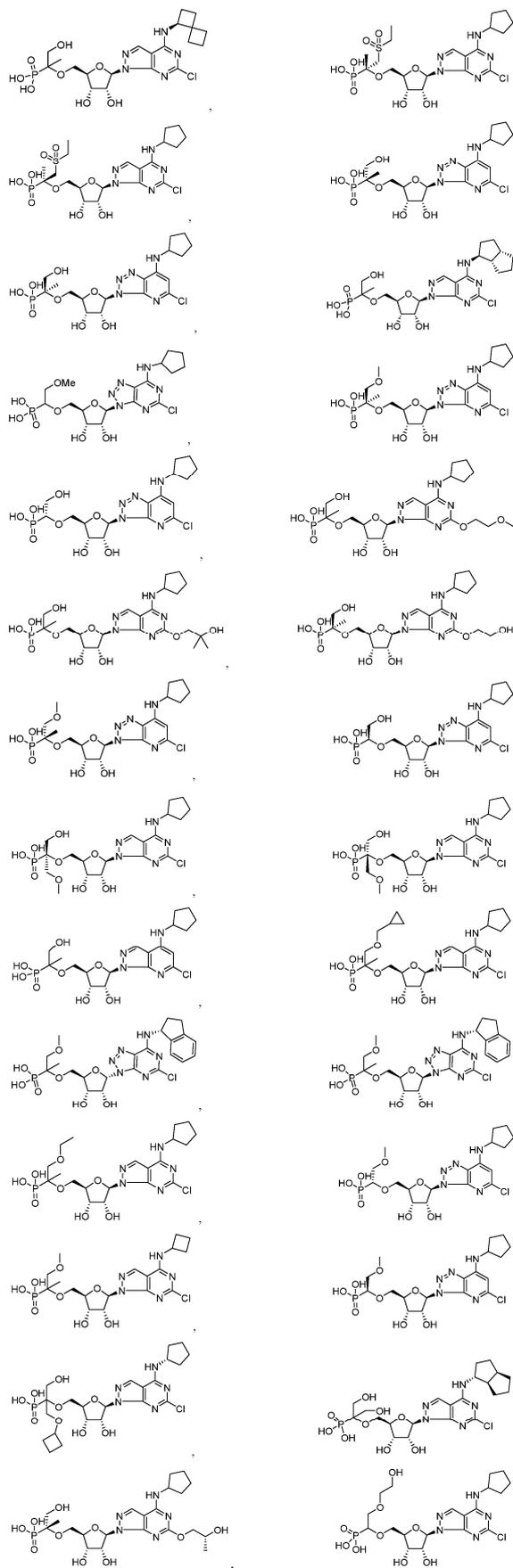


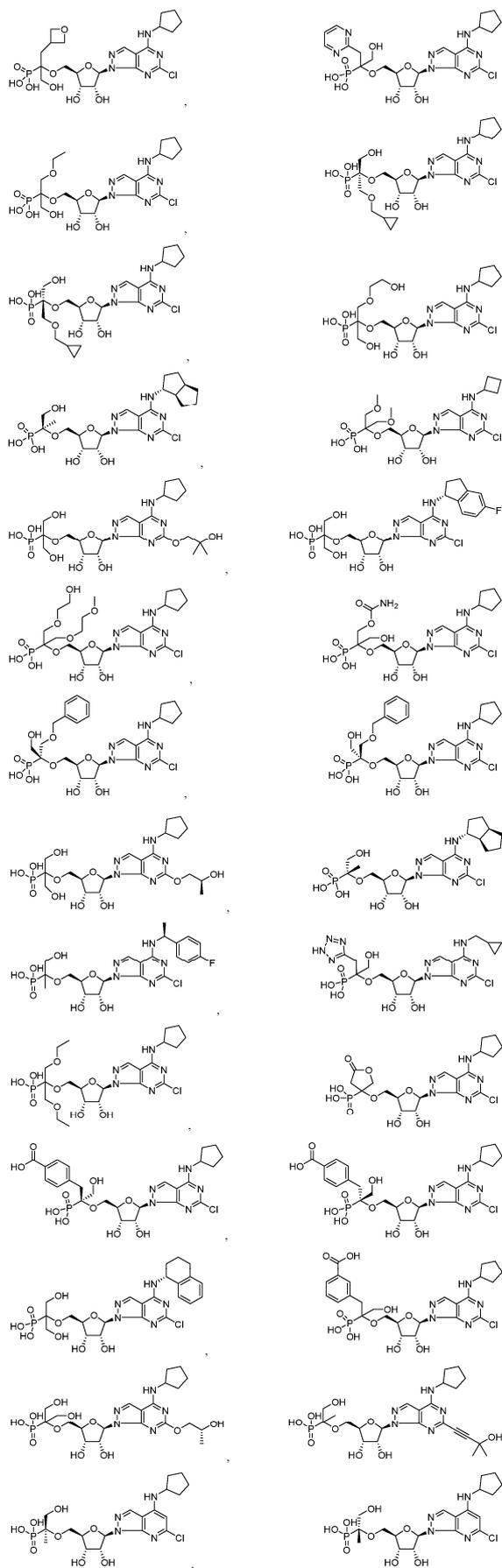


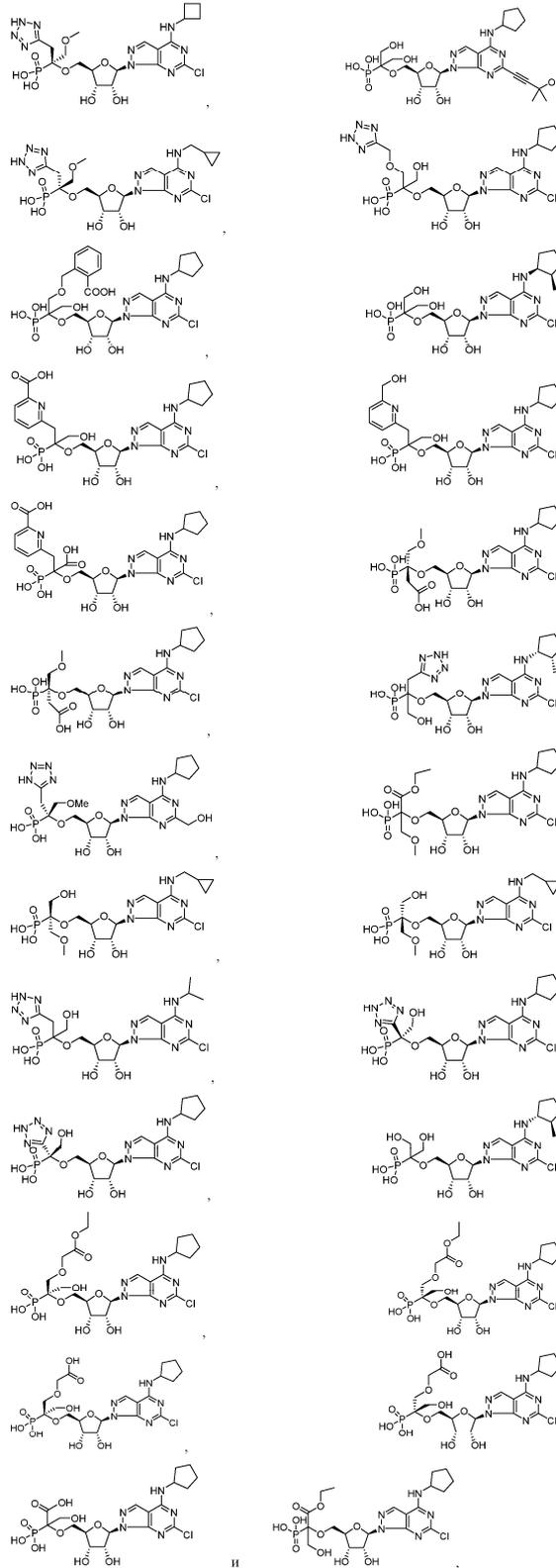












или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый наполнитель.

8. Способ ингибирования CD73, причем способ включает приведение в контакт CD73 с соединением по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером.

9. Способ лечения рака у субъекта, поддающегося лечению путем ингибирования CD73, причем способ включает введение субъекту соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

10. Способ лечения рака у субъекта, поддающегося лечению путем ингибирования CD73, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по п.7.

11. Способ по любому из пп.9 или 10, при котором рак представляет собой рак легкого, меланому, рак молочной железы, рак яичника, рак толстой и прямой кишок, рак желудка, рак желчного пузыря, рак предстательной железы, рак почки, лимфому или множественную миелому.

12. Способ по любому из пп.9-11, причем способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства.

13. Способ по п.12, при котором второе терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство или средство для иммунотерапии.

14. Способ лечения инфекции у субъекта, поддающегося лечению путем ингибирования CD73, причем способ включает введение субъекту соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

15. Применение соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для лечения рака, поддающегося лечению путем ингибирования CD73.

16. Применение по п.15, где рак представляет собой рак легкого, меланому, рак молочной железы, рак яичника, рак толстой и прямой кишок, рак желудка, рак желчного пузыря, рак предстательной железы, рак почки, лимфому или множественную миелому.

