

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044559

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.06

(21) Номер заявки
202190298

(22) Дата подачи заявки
2019.07.16

(51) Int. Cl. C07H 21/02 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДЫ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ STING

(31) 62/699,001

(32) 2018.07.17

(33) US

(43) 2021.04.16

(86) PCT/IB2019/056075

(87) WO 2020/016782 2020.01.23

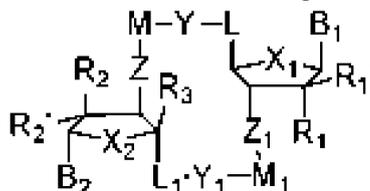
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Эмануэл Стюарт, Рихтер Марк,
Коннолли Питер Дж., Эдвардс
Джеймс П., Ван Гуани, Татиконда
Сантош Кумар, Бейгельман Леонид,
Биньян Жилль (US), Схепенс Вим
Берт Грит, Вьейеуа Марсель, Тюринг
Йоханнес Вильгельмус Й.Ф. (BE)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)

(56) WO-A1-2017161349
WO-A1-2018045204

(57) Описаны соединения, композиции и способы лечения заболеваний, синдромов или расстройств, на которые влияет модулирование STING. Такие соединения представлены формулой (I):



Формула (I),

причем R₁, R₁', X₁, B₁, R₂, R₂', B₂, X₂, R₃, Z-M-Y и Y₁-M₁-Z₁ определены в настоящем документе.

B1

044559

044559

B1

Перекрестные ссылки на смежные заявки

Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/699,001, поданной 17 июля 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, представляющим собой агонисты белка STING (стимулятор генов интерферонов) и используемым для лечения расстройств, на которые оказывает влияние модуляция белка STING. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или более таких соединений, процессам получения таких соединений и композиций и применению таких соединений или фармацевтических композиций для лечения различных заболеваний, синдромов и расстройств. Изобретение может участвовать в активации нижележащего сигнального пути, вследствие которой дополнительно происходит активация вторичных мессенджеров и факторов роста, и в продукции интерферона, участвующего во врожденном и адаптивном иммунитете. Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению таких соединений или фармацевтических композиций для лечения различных инфекций, заболеваний, синдромов и расстройств, включая, без ограничений, меланому, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, фибросаркому, а также для противовирусной терапии.

Предпосылки создания изобретения

STING (стимулятор генов интерферона), также известный как TMEM173, MITA, MPYS и ERIS, представляет собой трансмембранный рецептор, расположенный внутри клетки, и ключевой датчик цитозольных нуклеиновых кислот (Zhong B, et al., The Adaptor Protein MITA Links Virus-Sensing Receptors to IRF3 Transcription Factor Activation. *Immunity*. 2008. vol. 29: 538-550). В недавних исследованиях были выявлены биологические свойства STING и его роль в мобилизации врожденного иммунного ответа, приводящего к возникновению эффективной противоопухолевой активности в мышинных моделях. Благодаря активации пути STING происходит продукция интерферонов типа I (главным образом IFN- α и IFN- β), индуцируемых через сигнальный путь IRF3 (регуляторный фактор 3 интерферонов). Считается, что активация IRF3 опосредована TBK1, который рекрутирует и фосфорилирует IRF3 и таким образом формирует IRF3-гомономер, способный проникать в ядро для транскрипции интерферона типа I и других генов (Liu S, et al., Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. *Science*. 2015: 2630-2637). Кроме того, TBK1 активирует энхансер легкой цепи ядерного фактора каппа в активированных В-клетках, благодаря которому происходит продукция провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , и т.д.), посредством онкогенного фактора транскрипции NF- κ B. Кроме того, STING активирует STAT6 (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 6) и индуцирует (клетки типа Th2), увеличивает (IL-12) или уменьшает (IL-10) выработку различных цитокинов, включая хемокины CCL2, CCL20, и CCL26 (Chen H, et al., Activation of STAT6 by STING Is Critical for Antiviral Innate Immunity. *Cell*. 2011, vol. 14: 433-446). Кроме того, было обнаружено, что прямое фосфорилирование STING по Ser366 при активации происходит через TBK1 (Corrales, L. et al., Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity. *Cell Reports*, 2015, vol. 11: 1-13; Konno, H. et al., Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling. *Cell*, 2013, vol. 155: 688-698).

Выявлен природный лиганд, который связывается со STING и активирует его (2',3')циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат (2',3'-cGAMP), а также фермент, ответственный за синтез (cGAS, также известный как Sbofl150 или MB21D1), что обеспечивает возможность модуляции этого пути. cGAMP представляет собой высокоаффинный лиганд STING, продуцируемый клетками млекопитающих, который выступает в качестве эндогенного вторичного мессенджера для активации пути STING. Он представляет собой циклический динуклеотид с уникальной 2',3'-связью, которую cGAS образует в присутствии экзогенной двухцепочечной ДНК (например, высвобожденной при вторжении бактерий, вирусов или простейших) или собственной ДНК млекопитающих (Wu et al., 2013; Sun, L. et al., Cyclic GMP-AMP Synthase Is a Cytosolic DNA Sensor That Activates the Type I Interferon Pathway. *Science*, 2013, vol. 339: 786-791; Bhat N, Fitzgerald KA. Recognition of Cytosolic DNA by cGAS and other STING-dependent sensors. *Eur J Immunol*. 2014 Mar; 44(3):634-40). Активация STING может также происходить при связывании экзогенных (3',3') циклических динуклеотидов (с-ди-GMP, с-ди-AMP и 3'3'-cGAMP), высвобождаемые вторгшимися бактериями (Zhang X, et al., Cyclic GMP-AMP Containing Mixed Phosphodiester Linkages Is An Endogenous High-Affinity Ligand for STING. *Molecular Cell*, 2013, vol. 51: 226-235; Danilchanka, O., Mekalanos, JJ. Cyclic Dinucleotides and the Innate Immune Response. *Cell*. 2013. vol. 154: 962-970).

При активации пути STING инициируется иммунный ответ, вследствие чего генерируются специфические киллерные Т-клетки, благодаря которым возможно усыхание опухолей и обеспечение длительного иммунитета без рецидивов. Поразительная противоопухолевая активность, полученная с помощью агонистов STING в доклинических моделях, вызвала значительный интерес к данной мишени и низкомолекулярным соединениям, которые могут модулировать путь STING и обладают потенциалом как для лечения рака, так и подавления аутоиммунных заболеваний.

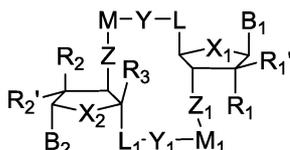
Активация пути STING также участвует в противовирусном ответе. В отсутствие STING потеря функционального ответа либо на клеточном уровне, либо на уровне организма означает неспособность контролировать вирусную нагрузку. В случае активации пути STING инициируется иммунный ответ, вследствие чего продуцируются противовирусные и провоспалительные цитокины, которые борются с вирусом и мобилизуют врожденную и адаптивную части иммунной системы. В конечном счете вырабатывается долговременный иммунитет к патогенному вирусу. Поразительная противовирусная активность, полученная с помощью агонистов STING в доклинических моделях, вызвала значительный интерес к данной мишени и низкомолекулярным соединениям, которые могут модулировать путь STING и обладают потенциалом для лечения хронических вирусных инфекций, таких как гепатит В.

Инфекция вируса хронического гепатита В (HBV) представляет собой глобальную проблему здравоохранения и поражает свыше 5% населения планеты (более 350 миллионов человек по всему миру и 1,25 миллиона субъектов в США). Несмотря на наличие определенных вакцин против HBV и видов лечения, влияние хронической инфекции HBV по-прежнему остается серьезной нерешенной глобальной медицинской проблемой в связи с недостаточными возможностями лечения и неизменной частотой появления новых инфекций в большинстве развивающихся стран. Текущие способы лечения ограничены только двумя классами агентов: интерфероном-альфа и аналогами нуклеозидов, играющими роль ингибиторов вирусной полимеразы. Однако ни одно из данных лекарственных средств не обеспечивает излечения заболевания, при этом их влияние ограничено из-за резистентности к лекарственному средству, низкой эффективности и проблем переносимости. Низкие частоты выздоровления от HBV по меньшей мере частично объясняются тем фактом, что полного подавления продукции вируса сложно достичь с помощью одного противовирусного агента. Однако постоянное подавление ДНК HBV замедляет прогрессирование заболевания печени и помогает предотвратить гепатоцеллюлярную карциному. Текущая терапия инфицированных HBV пациентов направлена на снижение сывороточной ДНК HBV до низких или необнаруживаемых концентраций и в конечном счете на замедление или предотвращение развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В данной области, следовательно, существует потребность в терапевтических агентах, которые могут усиливать подавление продукции вируса и которые могут обеспечивать лечение, облегчение или предотвращение инфекции HBV. Посредством введения таких терапевтических агентов инфицированному HBV пациенту либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими (или вспомогательными) способами лечения HBV можно существенно снижать вирусную нагрузку, улучшать прогноз, замедлять прогрессирование заболевания и повышать показатели сероконверсии.

Благодаря потенциальным терапевтическим преимуществам, связанным с усилением как врожденного, так и адаптивного иммунитета, STING представляет собой перспективную терапевтическую мишень со впечатляющей активностью как по отдельности, так и в комбинации с другими видами иммунотерапии.

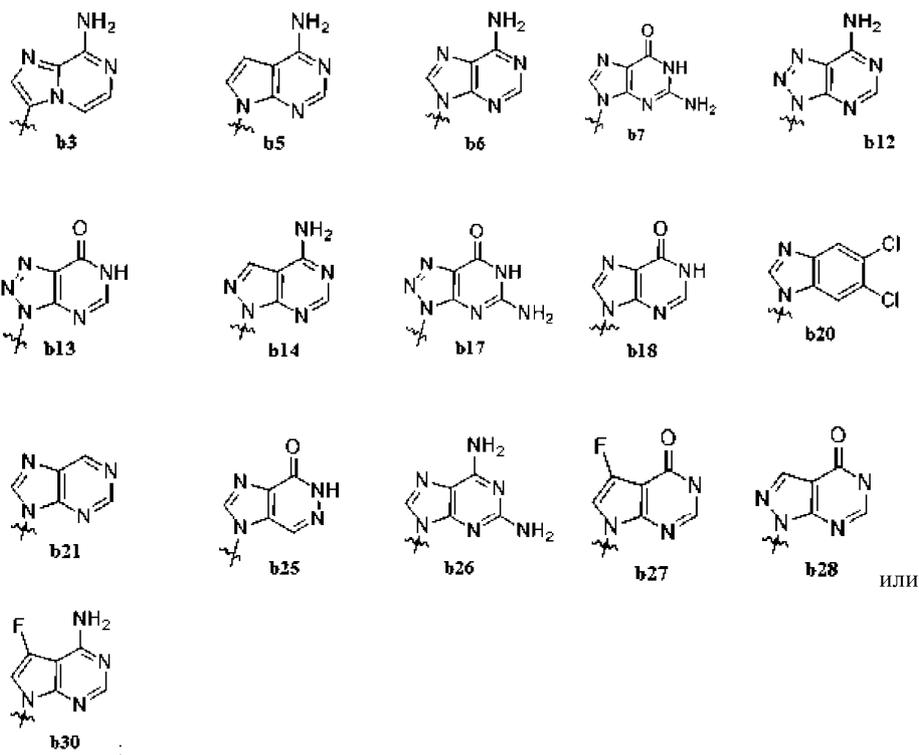
Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



Формула (I)

где B₁ представляет собой b6 и B₂ представляет собой b3, b5, b6, b7, b12, b13, b14, b17, b18, b20, b21, b25, b26, b27, b28 или b30



R_1 представляет собой водород; гидроксид; фтор; C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, которые независимо представляют собой фтор, хлор, бром, йод, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил, гидроксид, нитро или циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксид(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, которые представляют собой фтор, хлор, бром, йод или гидроксид;

R_1' представляет собой водород, фтор или гидроксид; при условии, что если R_1' представляет собой фтор, то R_1 представляет собой водород или фтор;

R_2 представляет собой водород; гидроксид; фтор; C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, которые независимо представляют собой фтор, хлор, бром, йод, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил, гидроксид, нитро или циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксид(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, которые представляют собой фтор, хлор, бром, йод или гидроксид; и R_3 представляет собой водород;

или R_3 представляет собой $-CH_2-$ и R_2 представляет собой $-O-$; так что R_2 , R_3 и атомы, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо;

R_2' представляет собой водород, фтор или гидроксид; при условии, что если R_2' представляет собой фтор, то R_2 представляет собой водород или фтор;

R_3 представляет собой водород, фтор, CH_3 или CH_2F ;

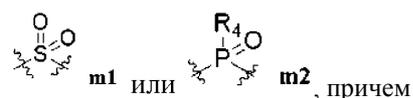
X_1 и X_2 независимо представляют собой O, S или CH_2 ;

L и L_1 независимо представляют собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

Y и Y_1 независимо отсутствуют, представляют собой O или NH;

Z и Z_1 независимо представляют собой O или NH;

один из M и M_1 представляет собой  **m1**; а другой из M и M_1 представляет собой



(i) если M представляет собой  **m1**, то один из Y и Z представляет собой NH, а другой из Y и Z представляет собой O; и

(ii) если M_1 представляет собой  **m1**, то один из Y_1 и Z_1 представляет собой NH, а другой из Y_1 и Z_1 представляет собой O;

(iii) если Y отсутствует, то L представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2$, а M представляет собой  m_2 ; и

(iv) если Y_1 отсутствует, то L_1 отсутствует, а M_1 представляет собой  m_2 ;

R_4 представляет собой гидроксигруппу, метил, BH_3 или $-\text{SR}_5$; при этом

R_5 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{R}_6$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{SCH}_2\text{R}_6$; и

R_6 представляет собой C_{6-10} арил, гетероарил, гетероциклоалкил, C_{3-12} циклоалкил или C_{1-20} алкил, необязательно и независимо замещенный 1-5 заместителями фтора, гидроксигруппой, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила или C_{3-12} циклоалкила;

или его энантиомеру, диастереомеру или фармацевтически приемлемой солевой форме, где

гетероциклоалкил и гетероциклоалкил независимо обозначают неароматическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую от 3 до 10 членов кольца, которые включают по меньшей мере 1 атом углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и

гетероарил обозначает ароматическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую от 5 до 10 членов кольца, которая содержит атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S.

В некоторых аспектах V_1 и V_2 совпадают. В других аспектах V_1 и V_2 различаются.

В дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b3. В иных дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b5. В других вариантах осуществления V_2 представляет собой b6. В дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b7. В других дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b12. В иных дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b13. В других вариантах осуществления V_2 представляет собой b14. В других дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b17. В других вариантах осуществления V_2 представляет собой b18. В других дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b20. В иных дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b21. В других дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b25. В иных дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b26. В других вариантах осуществления V_2 представляет собой b27. В дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b28. В других дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b30. В других вариантах осуществления V_2 представляет собой b6, b7, b12-b14, b17, b18, b20, b21 или b26, b27, b28 или b30. В дополнительных вариантах осуществления V_2 представляет собой b6 или b7.

R_1 независимо выбран из водорода; гидроксигруппы; фтора; C_{1-3} алкокси, необязательно независимо замещенного 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арилом; причем указанный C_{6-10} арил необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила, гидроксигруппы, нитро и циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксигруппы(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкила, необязательно независимо замещенного 1-3 заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, йода или гидроксигруппы. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_1 представляет собой гидроксигруппу. В дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой фтор. В других дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арилом. В некоторых аспектах C_{6-10} арильный заместитель необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо представляющими собой фтор, хлор, бром, йод, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил, гидроксигруппу, нитро или циано. В других дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой C_{3-6} алкенилокси. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_{2-6} алкинилокси. В других вариантах осуществления R_1 представляет собой гидроксигруппу(C_{1-3} алкокси). В дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, представляющими собой фтор, хлор, бром, йод или гидроксигруппу. В других дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой C_{1-6} алкокси, замещенный фенилом. В других дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой OCH_2 -фенил. В других вариантах осуществления R_1 представляет собой OCH_2 -замещенный фенил. В дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой OCH_2 -фенил, замещенный фтором, хлором, бромом, йодом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилом, гидроксигруппой, нитро или циано, предпочтительно C_{1-3} алкокси, более предпочтительно метокси. В еще других вариантах осуществления R_1 представляет собой F, OH или водород.

R_1' представляет собой водород, фтор или гидроксигруппу; при условии, что если R_1' представляет собой фтор, то R_1 представляет собой водород или фтор. В некоторых вариантах осуществления R_1' представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_1' представляет собой фтор. В дополнительных вариантах осуществления R_1' представляет собой гидроксигруппу. В других вариантах осуществления, если R_1' представляет собой фтор, то R_1 представляет собой водород или фтор. В дополнительных вариантах

осуществления R_1' представляет собой водород или фтор.

R_2 представляет собой водород; гидроксид; фтор; C_{1-3} алкокси, необязательно независимо замещенный 1-7 галогенами, метокси или C_{6-10} арила (причем указанный C_{6-10} арил необязательно независимо замещен 1-2 заместителями, независимо представляющими собой фтор, хлор, бром, йод, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил, гидроксид, нитро или циано); C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксид(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкила, необязательно независимо замещенного 1-3 заместителями, представляющими собой фтор, хлор, бром, йод или гидроксид; и R_3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой H. В других вариантах осуществления R_2 представляет собой водород. В дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой фтор. В некоторых других вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{1-3} алкокси, необязательно независимо замещенный 1-7 галогенами, метокси или C_{6-10} арилами. В некоторых аспектах R_2 представляет собой C_{1-3} алкокси, замещенный 1-2 заместителями, которые независимо представляют собой фтор, хлор, бром, йод, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил, гидроксид, нитро или циано. В других дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{3-6} алкенилокси. В других вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{2-6} алкинилокси. В дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой гидроксид(C_{1-3} алкокси). В некоторых других вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{1-3} алкил. В дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{1-3} алкил, независимо замещенный 1-3 заместителями, представляющими собой фтор, хлор, бром, йод или гидроксид. В еще других вариантах осуществления R_2 представляет собой F, водород или гидроксид. В некоторых дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой F или H. В других вариантах осуществления R_2 представляет собой H или гидроксид. В дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой F или гидроксид.

В альтернативном варианте осуществления R_3 представляет собой $-CH_2-$ и R_2 представляет собой $-O-$; так что R_2 , R_3 и атомы, к которым они присоединены, формируют 5-членное кольцо.

R_2' независимо выбран из водорода, фтора или гидроксид; при условии, что если R_2' представляет собой фтор, то R_2 представляет собой водород или фтор. В некоторых вариантах осуществления R_2' представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_2' представляет собой фтор. В дополнительных вариантах осуществления R_2' представляет собой гидроксид. В других дополнительных вариантах осуществления, когда R_2' представляет собой фтор, R_2 представляет собой водород или фтор.

R_3 независимо выбран из водорода, фтора, CH_3 или CH_2F . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой фтор. В дополнительных вариантах осуществления R_3 представляет собой CH_3 . В других дополнительных вариантах осуществления R_3 представляет собой CH_2F .

X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из O, S и CH_2 . В некоторых аспектах X_1 и X_2 совпадают. В других аспектах X_1 и X_2 различаются. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой O, S, или CH_2 . В других вариантах осуществления X_1 представляет собой O. В дополнительных вариантах осуществления X_1 представляет собой S. В дополнительных вариантах осуществления X_1 представляет собой CH_2 . В других дополнительных вариантах осуществления X_2 представляет собой O. В иных дополнительных вариантах осуществления X_2 представляет собой S. В других вариантах осуществления X_2 представляет собой CH_2 . В дополнительных вариантах осуществления X_1 представляет собой O или CH_2 . В дополнительных вариантах осуществления X_2 представляет собой O или CH_2 .

L и L_1 независимо выбраны из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$. В некоторых аспектах L и L_1 совпадают. В других аспектах L и L_1 различаются. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-$. В других вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2-$. В дополнительных вариантах осуществления L_1 представляет собой $-CH_2-$. В других дополнительных вариантах осуществления L_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$.

Каждый из Y и Y_1 независимо отсутствует или выбран из группы, состоящей из O или NH. Y и Y_1 одинаковы или могут отличаться друг от друга. В некоторых аспектах Y и Y_1 совпадают. В других аспектах Y и Y_1 различаются. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой O. В других вариантах осуществления Y представляет собой NH. В дополнительных вариантах осуществления Y_1 представляет собой O. В некоторых других вариантах осуществления Y_1 представляет собой NH.

Z и Z_1 независимо выбраны из группы, состоящей из O и NH. Z и Z_1 одинаковы или могут отличаться друг от друга. В некоторых аспектах Z и Z_1 совпадают. В других аспектах Z и Z_1 различаются. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой O. В других вариантах осуществления Z представляет собой NH. В дополнительных вариантах осуществления Z_1 представляет собой O. В других вариантах осуществления Z_1 представляет собой NH.

В прочих дополнительных вариантах осуществления один из M и M_1 представляет собой



m1; а другой из M и M_1 представляет собой



m1 или



m2; причем

(i) если М представляет собой  **m1**, то один из Y и Z представляет собой NH, а другой из Y и Z представляет собой O; и

(ii) если M₁ представляет собой  **m1**, то один из Y₁ и Z₁ представляет собой NH, а другой из Y₁ и Z₁ представляет собой O;

(iii) если Y отсутствует, то L представляет собой -CH₂CH₂, а М представляет собой  **m2**; и

(iv) если Y₁ отсутствует, то L₁ отсутствует, а M₁ представляет собой  **m2**.

В некоторых аспектах комбинация групп Z, M, Y и L образует функциональную группу Z-M-Y-L. Эта функциональная группа Z-M-Y-L может представлять собой OP(O)(OH)OCH₂, OP(O)(SH)OCH₂, OS(O)₂NHCH₂, NHS(O)₂OCH₂, OP(BH₃)(O)OCH₂. В других вариантах осуществления Z-M-Y-L представляет собой OP(O)(OH)OCH₂, OP(O)(SH)OCH₂ или NHS(O)₂OCH₂. В дополнительных вариантах осуществления Z-M-Y-L представляет собой OP(O)(OH)OCH₂. В других дополнительных вариантах осуществления Z-M-Y-L представляет собой OP(O)(SH)OCH₂. В иных дополнительных вариантах осуществления Z-M-Y-L представляет собой OS(O)₂NHCH₂. В других вариантах осуществления Z-M-Y-L представляет собой NHS(O)₂OCH₂. В дополнительных вариантах осуществления Z-M-Y-L представляет собой OP(BH₃)(O)OCH₂.

В других аспектах комбинация групп L₁, Y₁, M₁ и Z₁ образует функциональную группу L₁-Y₁-M₁-Z₁. Эта функциональная группа L₁-Y₁-M₁-Z₁ может представлять собой CH₂NHS(O)₂O, CH₂OP(O)(OH)O, CH₂CH₂OP(O)(OH)O, CH₂OP(O)(SH)O, CH₂OS(O)₂NH, CH₂N(CH₃)S(O)₂O или CH₂CH₂OP(O)(SH)O. В некоторых вариантах осуществления L₁-Y₁-M₁-Z₁ представляет собой CH₂NHS(O)₂O. В других вариантах осуществления L₁-Y₁-M₁-Z₁ представляет собой CH₂OP(O)(OH)O. В дополнительных вариантах осуществления L₁-Y₁-M₁-Z₁ представляет собой CH₂CH₂OP(O)(OH)O. В других вариантах осуществления L₁-Y₁-M₁-Z₁ представляет собой CH₂OP(O)(SH)O. В других дополнительных вариантах осуществления L₁-Y₁-M₁-Z₁ представляет собой CH₂OS(O)₂NH. В других вариантах осуществления L₁-Y₁-M₁-Z₁ представляет собой CH₂N(CH₃)S(O)₂O. В дополнительных вариантах осуществления L₁-Y₁-M₁-Z₁ представляет собой CH₂CH₂OP(O)(SH)O.

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид, метила, BH₃ и -SR₅; причем R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -CH₂OC(O)R₆, -CH₂OC(O)OR₆, -CH₂CH₂SC(O)R₆ и -CH₂CH₂S-SCH₂R₆. В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой гидроксид. В других вариантах осуществления R₄ представляет собой метил. В дополнительных вариантах осуществления R₄ представляет собой BH₃. В других дополнительных вариантах осуществления R₄ представляет собой -SR₅. В некоторых аспектах R₅ представляет собой водород. В других аспектах R₅ представляет собой -CH₂OC(O)R₆. В дополнительных аспектах R₅ представляет собой -CH₂OC(O)OR₆. В других дополнительных аспектах R₅ представляет собой -CH₂CH₂SC(O)R₆. В дополнительных аспектах R₅ представляет собой -CH₂CH₂S-SCH₂R₆.

R₆ независимо выбран из группы, состоящей из C₆₋₁₀ арила, гетероарила, гетероциклоалкила, C₃₋₁₂ циклоалкила и C₁₋₂₀ алкила, необязательно независимо замещенных 1-5 заместителями фтора, гидроксид, C₁₋₆ алкила, C₆₋₁₀ арила или C₃₋₁₂ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R₆ представляет собой C₆₋₁₀ арил. В других вариантах осуществления R₆ представляет собой гетероарил. В дополнительных вариантах осуществления R₆ представляет собой гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления R₆ представляет собой C₃₋₁₂ циклоалкил. В прочих дополнительных вариантах осуществления R₆ представляет собой C₁₋₂₀ алкил, необязательно независимо замещенный 1-5 заместителями фтора, гидроксид, C₁₋₆ алкила, C₆₋₁₀ арила или C₃₋₁₂ циклоалкила.

Кроме того, предусмотрены энантимеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе.

В настоящем изобретении также обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель и соединение формулы (I), или (Ia)-(Iг), или их фармацевтически приемлемую солевую форму, или состоящая и/или по существу состоящая из них. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

Кроме того, предложены процессы получения фармацевтической композиции, содержащей смесь соединения формулы (I) или (Ia)-(Iг) и фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента и/или фармацевтически приемлемого разбавителя, или состоящей, и/или по существу состоящей из них. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения или облегчения вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния у пациента, включая млекопитающее и/или человека, у которого на вирусную инфекцию, заболевание, синдром или состояние влияет агонизм STING, с использованием соединения формулы (I), или (Ia)-(Ir).

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения или облегчения вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния у пациента, включая млекопитающее и/или человека, с использованием соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir).

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения или облегчения вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния у пациента, включая млекопитающее и/или человека, у которого на вирусную инфекцию, заболевание, синдром или состояние, выбранные из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, фибросаркомы и гепатита В, влияет агонизм STING, с использованием соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir). В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения или облегчения вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния у пациента, включая млекопитающее и/или человека, выбранные из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, фибросаркомы и гепатита В, с использованием соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir). В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

Настоящее изобретение также относится к применению любого из соединений, описанных в настоящем документе, при получении лекарственного средства, причем лекарственное средство получают для лечения у пациента вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния, на которое влияет агонизм STING, выбранных из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, фибросаркомы и гепатита В. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

Настоящее изобретение также относится к применению любого из соединений, описанных в настоящем документе, при получении лекарственного средства, причем лекарственное средство получают для лечения у пациента вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния, выбранного из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, фибросаркомы и гепатита В. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

Настоящее изобретение также относится к получению замещенных производных циклического динуклеотида, которые действуют в качестве селективных агонистов STING.

Примерами изобретения являются способы лечения вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния, модулируемые STING, выбранных из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, фибросаркомы и гепатита В, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества любого из описанных выше соединений или фармацевтических композиций. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

Примерами изобретения являются способы лечения вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния, выбранного из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, фибросаркомы и гепатита В, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества любого из описанных выше соединений или фармацевтических композиций. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia)-(Ir) для применения в лечении вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния, на которое влияет агонизм STING, выбранных из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, фибросаркомы и гепатита В. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) или (Ia)-(Ir) для лечения вирусной инфекции, заболевания, синдрома или состояния, выбранных из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, фибросаркомы и гепатита В. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатит В.

Подробное описание изобретения

Со ссылкой на заместители термин "независимо" обозначает ситуацию, в которой заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга в случае возможного присутствия более одного заместителя.

Термин "алкил", применяемый по отдельности или в составе группы заместителей, обозначает линейную и разветвленную углеродные цепи, имеющие от 1 до около 20 атомов углерода. Следовательно, указанные количества атомов углерода (например, C₁₋₂₀) независимо обозначают количество атомов углерода в алкильной функциональной группе или алкильной части более крупного алкилсодержащего заместителя. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₂₀ алкил. В дополни-

тельных вариантах осуществления алкил представляет собой C_{1-8} алкил. В других вариантах осуществления алкил представляет собой C_{1-6} алкил. В прочих дополнительных вариантах осуществления алкил представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых других вариантах осуществления алкил представляет собой метил. В замещающих группах со множеством алкильных групп, таких как $(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ амино-, C_{1-6} алкильные группы диалкиламино могут быть одинаковыми или разными.

Термин "алкокси" обозначает -О-алкильную группу, причем термин "алкил" соответствует приведенному выше определению. В некоторых вариантах осуществления алкокси представляет собой C_{1-6} алкокси. В дополнительных вариантах осуществления алкокси представляет собой C_{1-3} алкокси. В дополнительных вариантах осуществления алкокси представляет собой C_{1-6} алкокси. В других вариантах осуществления алкокси представляет собой метокси.

Термины "алкенил" и "алкинил" обозначают линейные и разветвленные углеродные цепи, имеющие от 2 до около 8 атомов углерода, причем алкенильная цепь содержит по меньшей мере одну двойную связь, а алкинильная цепь содержит по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенил представляет собой C_{2-6} алкенил. В дополнительных вариантах осуществления алкенил представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления алкинил представляет собой C_{2-6} алкинил. В дополнительных вариантах осуществления алкинил представляет собой C_{2-4} алкинил.

Термины "алкенилокси" и "алкинилокси" относятся к О-алкенильным и О-алкинильным группам, причем термин "алкенил" и "алкинил" определены в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления алкенилокси представляет собой О- C_{2-6} алкенил. В других вариантах осуществления алкенилокси представляет собой О- C_{3-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления алкинилокси представляет собой О- C_{2-6} алкинил. В дополнительных вариантах осуществления алкинилокси представляет собой C_{3-6} алкинил.

Термин "гидрокси(C_{1-3} алкокси)" относится к группе C_{1-3} алкокси, определенной в настоящем документе, в которой по меньшей мере один атом углерода алкоксигруппы замещен по меньшей мере ОН-группой. В некоторых вариантах осуществления C_{1-3} алкоксигруппа замещена одной ОН-группой.

Термин "циклоалкил" обозначает насыщенные или частично насыщенные моноциклические или полициклические углеводородные кольца, имеющие от 3 до около 14 атомов углерода. Примеры таких колец включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и адамантил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-12} алкил. В других вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-8} алкил. В дополнительных вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-6} алкил. В некоторых других вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил.

Термины "гетероциклил" и "гетероциклоалкил" являются взаимозаменяемыми и обозначают неароматическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую от 3 до около 10 членов кольца, которые включают по меньшей мере 1 атом углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Включенный в термин гетероциклил представляет собой неароматическое циклическое кольцо из от около 5 до около 7 членов, из которых 1-2 члена представляют собой N, или неароматическое циклическое кольцо из 5-7 членов, из которых 0, 1 или 2 члена представляют собой N, и до 2 членов представляют собой O или S, и по меньшей мере один член должен представлять собой или N, O, или S; причем кольцо необязательно содержит от 0 до 1 ненасыщенной связи, и, когда кольцо состоит из 6 или 7 членов, оно необязательно содержит до 2 ненасыщенных связей. Члены углеродного кольца, формирующие гетероциклическое кольцо, могут быть полностью насыщенными или частично насыщенными.

Термин "гетероциклил" также включает две 5-членные моноциклические гетероциклоалкильные группы, соединенные мостиковой связью с образованием бициклического кольца. Такие группы не считаются полностью ароматическими и не обозначаются как гетероарильные группы. Если гетероцикл является бициклическим, оба кольца гетероцикла являются неароматическими и по меньшей мере одно из колец содержит гетероатомный член кольца.

Примеры гетероциклических групп включают, без ограничений, пирролинил (включая 2Н-пиррол, 2-пирролинил или 3-пирролинил), пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил и пиперазинил. Если не указано иное, гетероцикл присоединен к боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода с образованием стабильной структуры.

Термин "арил" обозначает ненасыщенное ароматическое моноциклическое или бициклическое карбоциклическое кольцо из от около 6 до около 10 углеродных членов. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой C_{6-10} арил. В дополнительных вариантах осуществления арил представляет собой C_{6-8} арил. Примеры арильных колец включают фенил и нафталенил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил.

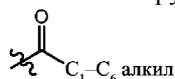
Термин "гетероарил" относится к ароматической моноциклической или бициклической кольцевой системе с около 5-10 членами кольца, которая содержит атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Термин "гетероарил" также обозначает ароматические 5- или 6-членные кольца, причем кольцо состоит из атомов углерода и имеет по меньшей мере один

гетероатом. Приемлемые гетероатомы включают атомы азота, кислорода и серы. В случае 5-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит один член, представляющий собой атом азота, кислорода или серы, а также до 3 дополнительных атомов азота. В случае 6-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит от 1 до 3 атомов азота. При этом в случае, когда 6-членное кольцо имеет 3 атома азота, максимум 2 атома азота смежны. Примеры гетероарильных групп включают фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил. Если не указано иное, гетероарил присоединен к боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода с образованием в результате стабильной структуры.

Термин "атом галогена" или "галоген" обозначает атомы фтора, хлора, брома и йода. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор. В других вариантах осуществления галоген представляет собой хлор. В дополнительных вариантах осуществления галоген представляет собой бром. В некоторых других вариантах осуществления галоген представляет собой йод.

Если термин "алкил" или "арил" либо любой из образованных от данных корней префиксов появляется в названии заместителя (например, арилалкил, алкиламино), это название следует интерпретировать как включающее ограничения, указанные выше для терминов "алкил" и "арил". Указанное количество атомов углерода (например, C₁-C₆) относится независимо к количеству атомов углерода в алкильной функциональной группе, арильной функциональной группе или в алкильной части большего заместителя, в названии которого корень "алкил" стоит в качестве префикса. Для алкильных и алкокси-заместителей указанное число атомов углерода включает все независимые члены, входящие в пределы установленного диапазона. Например, C₁₋₆ алкил будет по отдельности включать метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил, а также их подкомбинации (например, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅ и т.д.).

В целом согласно стандартным правилам номенклатуры, используемым во всем тексте данного описания, сначала описывается конечная часть указанной боковой цепи с последующим описанием смежных функциональных групп по направлению к точке прикрепления цепи. Таким образом, например, название заместителя "C₁-C₆ алкилкарбонил" обозначает группу формулы:



Термин R в стереоцентре обозначает, что стереоцентр имеет чистую R-конфигурацию, определенную как указано в данной области техники; аналогично термин S обозначает, что стереоцентр имеет чистую S-конфигурацию. В настоящем документе термины *R или *S в стереоцентре используются для обозначения, что стереоцентр имеет чистую, но неизвестную конфигурацию. В настоящем документе термин RS обозначает стереоцентр, существующий в форме смеси R- и S-конфигураций. Аналогично термины *RS или *SR обозначают стереоцентр, существующий в форме смеси R- и S-конфигураций и имеющий неизвестную конфигурацию относительно другого стереоцентра внутри молекулы.

Соединения, содержащие один стереоцентр без обозначения стереосвязи, представляют собой смесь двух энантиомеров. Соединения, содержащие два стереоцентра без обозначения стереосвязи для обоих из них, представляют собой смесь четырех диастереомеров. Соединения с двумя стереоцентрами, каждый из которых обозначен как RS и имеет обозначения стереосвязи, представляют собой двухкомпонентную смесь, обладающую относительной стереохимической структурой, как показано в структурной формуле. Соединения с двумя стереоцентрами, каждый из которых обозначен как *RS и имеет обозначения стереосвязи, представляют собой двухкомпонентную смесь с неизвестной относительной стереохимической структурой. Необозначенные стереоцентры, указанные в структурной формуле без обозначения стереосвязей, представляют собой смесь R- и S-конфигураций. Для необозначенных стереоцентров, структурная формула которых приведена с обозначениями стереосвязей, абсолютная стереохимическая структура соответствует показанной формуле.

Если не указано иное, подразумевают, что определение любого заместителя или переменной в определенном положении в молекуле не зависит от соответствующих определений на других участках данной молекулы. Очевидно, что специалист в данной области может выбирать заместители и схемы замещения соединений настоящего изобретения с образованием химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать методами, известными в данной области, а также способами, изложенными в настоящем документе.

Термин "пациент" обозначает животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, являющегося объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество активного соединения или фармацевтического агента, включая соединение настоящего изобретения, индуцирующее биологическую или медицинскую реакцию в тканевой системе животного или человека, необходимую исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, включая облегчение или частичное облегчение сим-

птомов заболевания, синдрома, состояния или расстройства, требующего лечения.

Термин "композиция" обозначает продукт, включающий установленные ингредиенты в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, полученный непосредственно или опосредованно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

Предполагается, что термин "агонист STING" включает в себя соединение, которое взаимодействует со STING за счет связывания с ним и индуцирует дальнейшую передачу нижележащего сигнала транскрипции, характеризующуюся активацией молекул, связанных с функцией STING. Сюда относится прямое фосфорилирование STING, IRF3 и/или NF- κ B, а также может относиться STAT6. Вследствие активации пути STING повышается продукция интерферонов типа I (главным образом IFN- α и IFN- β) и экспрессия генов, стимулированных интерфероном (Chen H, et al., Activation of STAT6 by STING Is Critical for Antiviral Innate Immunity. Cell. 2011, vol. 14: 433-446; и Liu S-Y, et al., Systematic identification of type I and type II interferon-induced antiviral factors. Proc. Natl. Acad. Sci. 2012: vol. 109, 4239-4244).

Термин "модулируемое с помощью STING" используется для обозначения состояния, на которое STING влияет напрямую или посредством пути STING, включая, без ограничений, вирусные инфекции, заболевания или состояния, такие как меланома, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, фибросаркома и гепатит В. В некоторых вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой вирусную инфекцию. В других вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой меланому. В дополнительных вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой рак толстой кишки. В некоторых других вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой рак толстой кишки. В прочих дополнительных вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой рак молочной железы. В других вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой рак предстательной железы. В дополнительных вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой рак легкого. В других вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой фибросаркому. В других дополнительных вариантах осуществления модулируемое с помощью STING состояние представляет собой гепатит В.

Если не указано иное, используемый в настоящем документе термин "расстройство, модулируемое STING" означает любую вирусную инфекцию, заболевание, расстройство или состояние, отличающееся тем, что по меньшей мере один из его характерных симптомов ослабевает или исчезает при лечении агонистом STING. Приемлемые примеры включают, без ограничений, меланому, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, фибросаркому и гепатит В.

Если не указано иное, используемый в настоящем документе термин "влиять" или "подверженный влиянию" (когда речь идет о вирусной инфекции, заболевании, синдроме, состоянии или расстройстве, подверженном влиянию агонизма STING) включает уменьшение частоты и/или тяжести одного или более симптомов или проявлений указанной вирусной инфекции, заболевания, синдрома, состояния или расстройства; и/или включает предотвращение развития одного или более симптомов или проявлений указанной вирусной инфекции, заболевания, синдрома, состояния или расстройства или развития вирусной инфекции, заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

Соединения настоящего изобретения используют в способах лечения или облегчения вирусной инфекции, заболевания, синдрома, состояния или расстройства, подверженных влиянию агонизма STING. Такие способы включают введение пациенту, включая животное, млекопитающее и человека, требующему такого лечения, облегчения и/или профилактики, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или (Ia)-(Ir), или его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли, или состоят и/или по существу состоят из такого способа.

В частности, соединения формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму используют для лечения или облегчения заболеваний, синдромов, состояний или расстройств, таких как меланома, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, фибросаркома и гепатит В.

Более конкретно, соединения формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму используют для лечения или облегчения меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, фибросаркомы и гепатита В, включая введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или (Ia)-(Ir), или его энантиомера, диастереомера, сольвата или его фармацевтически приемлемой солевой формы, как определено в настоящем документе.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам облегчения и/или лечения вирусной инфекции, включая инфекции, вызванные *Herpesviridae*, таким как вирус гепатита В или HBV. Способы могут включать введение пациенту, согласно определению страдающему от вирусной инфекции, эффективного количества одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой формы, или фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой

солевой формы.

Другие варианты осуществления изобретения, описанные в данном документе, относятся к способу ослабления и/или лечения вирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной вирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединения формулы (I), или (Ia)-(Ir), или его фармацевтически приемлемой солевой формы), или фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в данном документе, относятся к применению одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой формы при получении лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции.

Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или более соединениям формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой форме, или фармацевтической композиции, включающей одно или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемую солевую форму, которые могут быть использованы для облегчения и/или лечения вирусной инфекции. Некоторые варианты осуществления, описанные здесь, относятся к способу ингибирования репликации вируса, который может включать приведение клетки, инфицированной вирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой формы, или фармацевтической композиции, которая включает одно или более соединений, описанных в настоящем документе или их фармацевтически приемлемую солевую форму.

Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к использованию одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой формы при получении лекарственного средства для ингибирования репликации вируса. Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или более соединениям, описанным в данном документе (например, соединению формулы (I), или (Ia)-(Ir), или его фармацевтически приемлемой солевой форме), или фармацевтической композиции, включающей одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой солевой форме, которая может быть использована для ингибирования репликации вируса.

В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция может представлять собой вирусную инфекцию гепатита В. Способы могут включать введение пациенту, согласно определению страдающему от HBV, эффективного количества одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой формы, или фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемую солевую форму.

Другие варианты осуществления, описанные здесь, относятся к способу облегчения и/или лечения вирусной инфекции, которая может включать приведение клетки, инфицированной HBV, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой формой или фармацевтической композицией, которая включает одно или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемую солевую форму. Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к применению одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой формы при получении лекарственного средства для облегчения и/или лечения HBV.

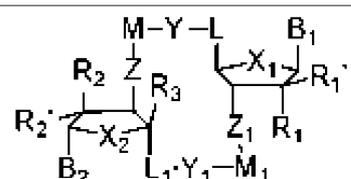
Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или более соединениям формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой форме, или фармацевтической композиции, включающей одно или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемую солевую форму, которые могут быть использованы для улучшения и/или лечения HBV. Некоторые варианты осуществления, описанные здесь, относятся к способу ингибирования репликации HBV, который может включать приведение клетки, инфицированной вирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой солевой формы, или фармацевтической композиции, которая включает одно или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемую соль.

Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к использованию одного или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для ингибирования репликации HBV. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей одно или более соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемую солевую форму, которые могут быть использованы для ингибирования репликации HBV.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I) или (Ia)-(Ir), описанное в настоящем документе, или его энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму, причем заместители, выбранные из одного или более указанных здесь переменных (например, B₂, X₂, R₂, R₂['], R₃, Z-M-Y-L, L₁-Y₁-M₁-Z₁, B₁, X₁, R₁['], и R₁), представляют собой любые независимые отдельные заместители или любую подгруппу заместителей из приведенных в качестве

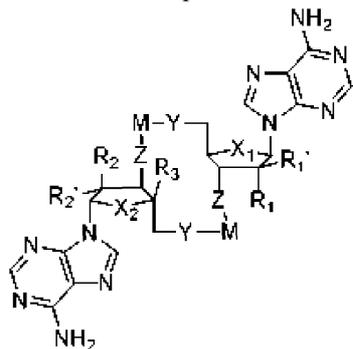
примера в перечне в табл. 1.

Таблица 1

											
Формула (I)											
Соединение №	B ₂	X ₂	R ₂	R ₂ '	R ₃	Z-M-Y-L	L ₁ -Y ₁ -M ₁ -Z ₁	B ₁	X ₁	R ₁	R ₁ '
1	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
2	b6	O	F	H	H	(*R)OP(O)(SH)O CH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
3	b6	O	F	H	H	(*S)OP(O)(SH)O CH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
4	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	OCH ₃	H
5	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b18	O	F	H
6	b6	O	H	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
7	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	OH	H
8	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	OH	H
9	b6	O	OH	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	F	H
10	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	F	H
11	b6	O	OH	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(OH) O	b6	O	OH	H
12-R	b6	O	OH	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b6	O	OH	H
13	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	OH	H
14-R	b6	O	OH	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	F	H
14-S	b6	O	OH	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
15-R	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	OCH ₂ - (4- OMe- фенил)	H
15-S	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	OCH ₂ - (4- OMe- фенил)	H
16-S	b6	O	F	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b7	O	F	H
16-R	b6	O	F	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b7	O	F	H
17-R	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	B18	O	F	H
17-S	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	B18	O	F	H
18-R	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	F	H
18-S	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	F	H
19-R	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	OH	H
19-S	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	OH	H
20-R	b6	O	H	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
20-S	b6	O	H	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
21	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ OS(O) ₂ NH	b6	O	F	H
22-S	b6	O	F	H	H	NHS(O) ₂ OCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b18	O	F	H

22-R	b6	O	F	H	H	NHS(O) ₂ OCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b18	O	F	H
23	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	H	H
24	b6	O	F	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(OH) O	b18	O	F	H
25	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b13	O	H	F
26	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	H	F
27	b6	C H ₂	H	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(OH) O	b6	O	F	H
28	b6	O	H	H	H	NHS(O) ₂ OCH ₂	CH ₂ OP(O)(OH) O	b18	O	F	H
29	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b30	O	H	H
30	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	CH ₂	OH	H
31-S	b6	O	F	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b18	O	F	H
31-R	b6	O	F	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b18	O	F	H
32	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b20	O	H	H
33	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b21	O	H	H
34-S	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	H	F
34-R	b6	O	F	H	H	OP(O)(SH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	H	F
35	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b12	O	H	H
36	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b2	O	OH	H
37-S	b6	O	O	H	CH ₂	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b6	O	F	H
37-R	b6	O	O	H	CH ₂	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b6	O	F	H
38	b6	O	O	H	C H ₂	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ OP(O)(SH) O	b6	O	F	H
39	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b28	O	H	H
40	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b17	O	H	H
41	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b27	O	H	H
42	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b13	O	H	H
43	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b25	O	H	H
44	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b26	O	F	H
45	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b14	O	H	H
46	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b7	O	OCH ₂ - фенил	H
47	b6	O	F	H	H	OS(O) ₂ NHCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
48	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b14	O	OH	H
49	b6	O	OH	H	H	(*R)OP(O)(SH)O CH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	OH	H
50	b6	O	OH	H	H	(*S)OP(O)(SH)O CH ₂	NHS(O) ₂ O	b6	O	OH	H
51	b6	C H ₂	OH	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
52	b6	O	F	H	H	NHS(O) ₂ OCH ₂	CH ₂ OP(O)(OH) O	b18	O	F	H
53	b6	O	H	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	OH	H
54	b6	O	F	H	H	(*OP(BH ₃)(O)O CH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b6	O	F	H
55	b6	O	F	H	H	OP(O)(OH)OCH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b17	S	OH	H
56	b6	O	F	H	H	(*R)OP(O)(SH)O CH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b17	S	OH	H
57	b6	O	F	H	H	(*S)OP(O)(SH)O CH ₂	CH ₂ NHS(O) ₂ O	b17	S	OH	H

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ia)



Формула (Ia),

где

R_1 независимо выбран из водорода; гидрокси; фтор; C_{1-3} алкокси, необязательно независимо замещенного 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арилом; причем указанный C_{6-10} арил необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила, гидрокси, нитро и циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидрокси(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкила, необязательно независимо замещенного 1-3 заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, йода или гидрокси;

R_1' независимо выбран из водорода, фтора или гидрокси; при условии, что если R_1' представляет собой фтор, то R_1 представляет собой водород или фтор;

R_2 независимо выбран из водорода; гидрокси; фтор; C_{1-3} алкокси, необязательно независимо замещенного 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арилом; причем указанный C_{6-10} арил необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила, гидрокси, нитро и циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидрокси(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкила, необязательно независимо замещенного 1-3 заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, йода или гидрокси; а R_3 представляет собой водород;

или R_3 представляет собой $-CH_2-$ и R_2 представляет собой $-O-$; так что R_2 , R_3 и атомы, к которым они присоединены, формируют 5-членное кольцо;

R_2' независимо выбран из водорода, фтора или гидрокси; при условии, что если R_2' представляет собой фтор, то R_2 представляет собой водород или фтор;

R_3 независимо выбран из водорода, фтора, CH_3 или CH_2F ;

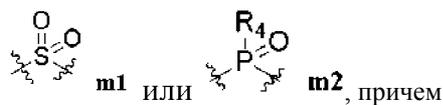
X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из O, S и CH_2 ;

L и L_1 независимо выбраны из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$;

каждый из Y и Y_1 независимо отсутствует или выбран из группы, состоящей из O и NH;

Z и Z_1 независимо выбраны из группы, состоящей из O и NH;

один из M и M_1 представляет собой  **m1**; а другой из M и M_1 независимо выбран из



если M представляет собой  **m1**, то один из Y и Z представляет собой NH, а другой из Y и Z представляет собой O;

если M_1 представляет собой  **m1**, то один из Y_1 и Z_1 представляет собой NH, а другой из Y_1 и Z_1 представляет собой O;

если Y отсутствует, то L представляет собой $-CH_2CH_2-$, а M представляет собой  **m2**; и

если Y_1 отсутствует, то L_1 отсутствует, а M_1 представляет собой  **m2**;

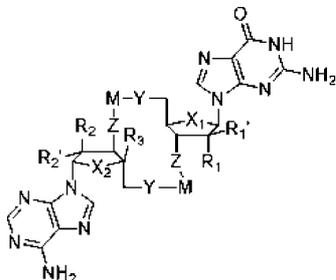
R_4 независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, метила, BH_3 и $-SR_5$; причем R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-CH_2OC(O)R_5$, $-CH_2OC(O)OR_6$, $-CH_2CH_2SC(O)R_6$ и

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{SCH}_2\text{R}_6$;

R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{6-10} арила, гетероарила, гетероциклоалкила, C_{3-12} циклоалкила и C_{1-20} алкила, необязательно независимо замещенных 1-5 заместителями фтора, гидроксидом, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила или C_{3-12} циклоалкила;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ib)



Формула (Ib),

где

R_1 независимо выбран из водорода; гидроксидом; фтора; C_{1-3} алкокси, необязательно независимо замещенного 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арилом; причем указанный C_{6-10} арил необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила, гидроксидом, нитро и циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксидом(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкила, необязательно независимо замещенного 1-3 заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, йода или гидроксидом;

R_1' независимо выбран из водорода, фтора или гидроксидом; при условии, что если R_1' представляет собой фтор, то R_1 представляет собой водород или фтор;

R_2 независимо выбран из водорода; гидроксидом; фтора; C_{1-3} алкокси, необязательно независимо замещенного 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арилом; причем указанный C_{6-10} арил необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила, гидроксидом, нитро и циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксидом(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкила, необязательно независимо замещенного 1-3 заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, йода или гидроксидом; а R_3 представляет собой водород;

или R_3 представляет собой $-\text{CH}_2-$, а R_2 представляет собой $-\text{O}-$; так что R_2 , R_3 и атомы, к которым они присоединены, формируют 5-членное кольцо;

R_2' независимо выбран из водорода, фтора или гидроксидом; при условии, что если R_2' представляет собой фтор, то R_2 представляет собой водород или фтор;

R_3 независимо выбран из водорода, фтора, CH_3 или CH_2F ;

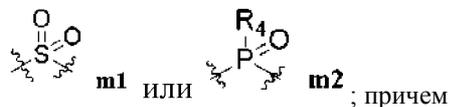
X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из O, S и CH_2 ;

L и L_1 независимо выбраны из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

каждый из Y и Y_1 независимо отсутствует или выбран из группы, состоящей из O и NH;

Z и Z_1 независимо выбраны из группы, состоящей из O и NH;

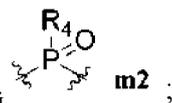
один из M и M_1 представляет собой  **m1**; а другой из M и M_1 независимо выбран из



если M представляет собой  **m1**, то один из Y и Z представляет собой NH, а другой из Y и Z представляет собой O;

если M_1 представляет собой  **m1**, то один из Y_1 и Z_1 представляет собой NH, а другой из Y_1 и Z_1 представляет собой O;

если Y отсутствует, то L представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, а M представляет собой  **m2**; и



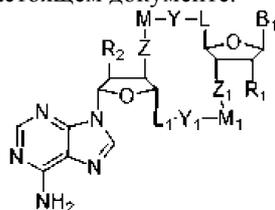
если Y_1 отсутствует, то L_1 отсутствует, а M_1 представляет собой

R_4 независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, метила, BH_3 и $-SR_5$; причем R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-CH_2OC(O)R_5$, $-CH_2OC(O)OR_6$, $-CH_2CH_2SC(O)R_6$ и $-CH_2CH_2S-SCH_2R_6$;

R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{6-10} арила, гетероарила, гетероциклоалкила, C_{3-12} циклоалкила и C_{1-20} алкила, необязательно независимо замещенных 1-5 заместителями фтора, гидрокси, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила или C_{3-12} циклоалкила;

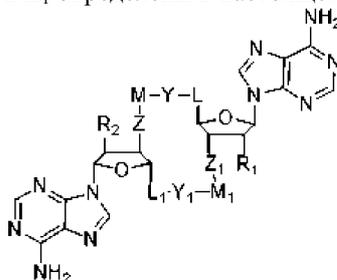
или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

В дополнительных вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ic), причем R_1 , R_2 , L , L_1 , Y , Y_1 , M , M_1 и B_1 определены в настоящем документе.



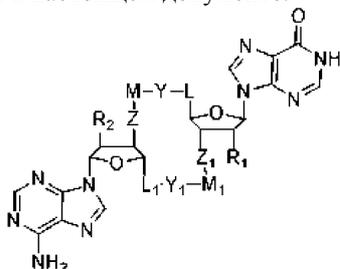
Формула (Ic)

В других вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Id), причем R_1 , R_2 , L , L_1 , Y , Y_1 , M , M_1 , Z и Z_1 определены в настоящем документе.



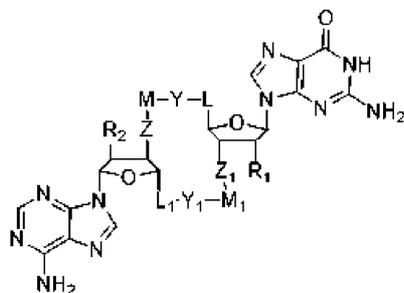
Формула (Id)

В дополнительных вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ie), причем R_1 , R_2 , L , L_1 , Y , Y_1 , M , M_1 , Z и Z_1 определены в настоящем документе.



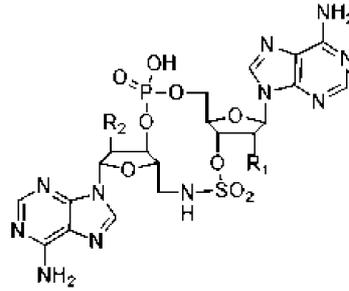
Формула (Ie)

В еще других вариантах осуществления соединение имеет формулу (If), причем R_1 , R_2 , L , L_1 , Y , Y_1 , M , M_1 , Z и Z_1 определены в настоящем документе.



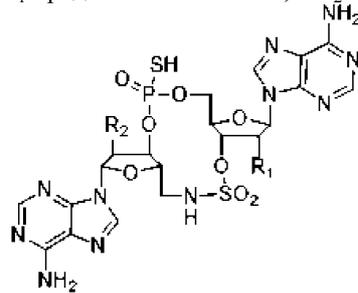
Формула (If)

В других дополнительных вариантах осуществления соединения имеет формулу (Ig), причем R_1 и R_2 определены в настоящем документе. В некоторых аспектах R_1 и R_2 представляют собой F. В других аспектах R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H. В дополнительных аспектах R_1 и R_2 представляют собой H. В некоторых других аспектах R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой F.



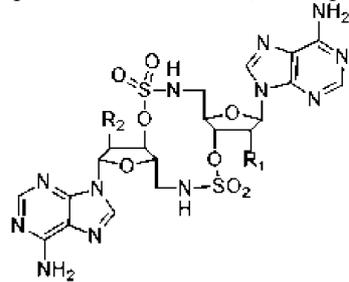
Формула (Ig)

В других вариантах осуществления соединения имеет формулу (Ih), причем R_1 и R_2 определены в настоящем документе. В некоторых аспектах R_1 и R_2 представляют собой F. В других аспектах R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H. В дополнительных аспектах R_1 и R_2 представляют собой H. В некоторых других аспектах R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой F.



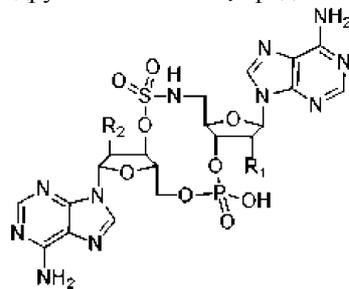
Формула (Ih)

В дополнительных вариантах осуществления соединения имеет формулу (Ij), причем R_1 и R_2 определены в настоящем документе. В некоторых аспектах R_1 и R_2 представляют собой F. В других аспектах R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H. В дополнительных аспектах R_1 и R_2 представляют собой H. В других аспектах R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой F.



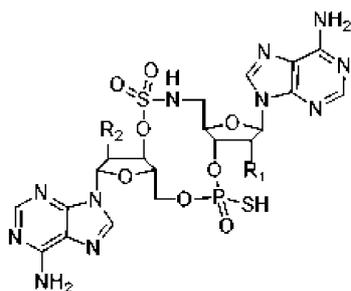
Формула (Ij)

В других дополнительных вариантах осуществления соединения имеет формулу (Ik), причем R_1 и R_2 определены в настоящем документе. В некоторых аспектах R_1 и R_2 представляют собой F. В других аспектах R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H. В дополнительных аспектах R_1 и R_2 представляют собой H. В некоторых других аспектах R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой F.



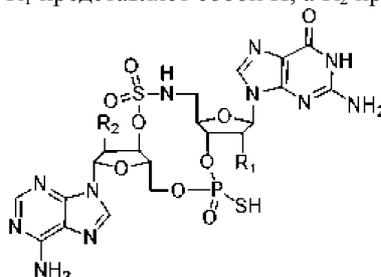
Формула (Ik)

В прочих дополнительных вариантах осуществления соединения представляет имеет формулу (Im), причем R_1 и R_2 определены в настоящем документе. В некоторых аспектах R_1 и R_2 представляют собой F. В других аспектах R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H. В дополнительных аспектах R_1 и R_2 представляют собой H. В некоторых других аспектах R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой F.



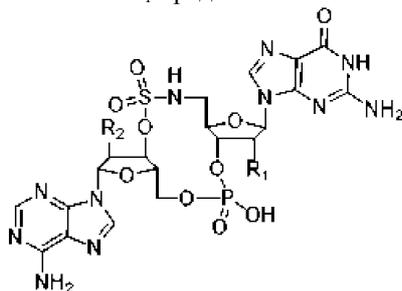
Формула (Im)

В других вариантах осуществления соединения имеет формулу (In), причем R_1 и R_2 определены в настоящем документе. В некоторых аспектах R_1 и R_2 представляют собой F. В других аспектах R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H. В дополнительных аспектах R_1 и R_2 представляют собой H. В некоторых других аспектах R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой F.



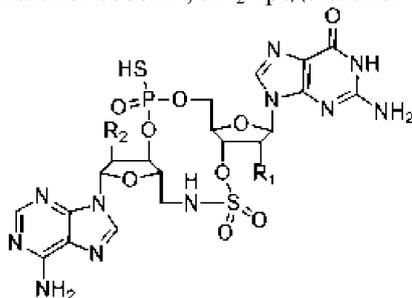
Формула (In)

В дополнительных вариантах осуществления соединения имеет формулу (Ip), причем R_1 и R_2 определены в настоящем документе. В некоторых аспектах R_1 и R_2 представляют собой F. В других аспектах R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H. В дополнительных аспектах R_1 и R_2 представляют собой H. В некоторых других аспектах R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой F.



Формула (Ip)

В других дополнительных аспектах соединения имеет формулу (Ir), причем R_1 и R_2 определены в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления $Z-M-Y-L$ представляет собой $OP(O)(OH)OCH_2$ а $L_1-Y_1-M_1-Z_1-R_2$ представляет собой $CH_2NHS(O)_2O$. В других вариантах осуществления $Z-M-Y-L$ представляет собой $CH_2NHS(O)_2O$ и $L_1-Y_1-M_1-Z_1-$ представляет собой $OP(O)(OH)OCH_2$. В дополнительных вариантах осуществления $Z-M-Y-L$ представляет собой $OS(O)_2NHCH_2$ и $L_1-Y_1-M_1-Z_1-$ представляет собой $CH_2OP(O)(SH)O$. В других дополнительных вариантах осуществления $Z-M-Y-L$ представляет собой $NHS(O)_2OCH_2$, а $L_1-Y_1-M_1-Z_1-$ представляет собой $CH_2OP(O)(OH)O$. В прочих дополнительных вариантах осуществления $Z-M-Y-L$ представляет собой $OS(O)_2NHCH_2$, а $L_1-Y_1-M_1-Z_1-$ представляет собой $CH_2OP(O)(OH)O$. В дополнительных вариантах осуществления $Z-M-Y-L$ представляет собой $NHS(O)_2OCH_2$, а $L_1-Y_1-M_1-Z_1-$ представляет собой $CH_2OP(O)(SH)O$. В некоторых аспектах R_1 и R_2 представляют собой F. В других аспектах R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой F. В дополнительных аспектах R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H.



Формула (Ir)

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или (Ia)-(Ir), выбранному из группы, состоящей из одного или более отдельных соединений, опи-

санных в настоящем документе.

Для применения в лекарственных препаратах соли соединений формулы (I) или (Ia)-(Ir) относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Однако для получения соединений формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемых солевых форм можно использовать другие соли. Приемлемые фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) или (Ia)-(Ir) включают соли присоединения кислоты, которые, например, могут быть образованы путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) несут кислотную функциональную группу, их приемлемые фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; а также соли, образованные с приемлемыми органическими лигандами, такими как четвертичные аммониевые соли. Таким образом, репрезентативные фармацевтически приемлемые соли включают в себя ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавиланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминаммониевую соль, олеат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

Репрезентативные кислоты и основания, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей, включают кислоты, в том числе уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламовую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентициновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюконовую кислоту, L-глютаминую кислоту, α -оксoglутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (\pm)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (\pm)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту; а также основания, в том числе аммиак, L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламин)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метил-глюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, гидроксид натрия, триэтаноламин, трометамин и гидроксид цинка.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают пролекарства соединений формулы (I) или (Ia)-(Ir). В целом такие пролекарства представляют собой функциональные производные соединения, которые можно легко преобразовывать в требуемое соединение *in vivo*. Таким образом, в вариантах осуществления настоящего изобретения, описывающих способы лечения или профилактики, термин "введение" охватывает лечение или профилактику различных описанных заболеваний, состояний, синдромов и расстройств либо с использованием конкретно описанного соединения, либо с использованием соединения, которое не было конкретно описано, но которое преобразуется в установленное соединение *in vivo* после введения пациенту. Стандартные методики отбора и получения приемлемых производных пролекарств описаны, например, в работе Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Когда соединения в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфа, и в таком качестве подразумевается их включение в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т. е. гидраты) или широко распространенными органическими растворителями, при этом такие сольваты также входят в объем настоящего изобретения. Специалистам в данной области будет понятно, что используемый в настоящем документе

термин "соединение" включает сольватированные соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir).

В тех случаях, когда в процессах получения соединений в соответствии с определенными вариантами осуществления изобретения образуются смеси стереоизомеров, эти изомеры могут быть разделены стандартными способами, такими как препаративная хроматография. Соединения можно получать в рацемической форме или отдельные энантиомеры можно получать в результате энантиоспецифического синтеза или посредством разделения. Соединения могут, например, быть разделены на соответствующие энантиомеры стандартными методами, такими как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как, например, (-)-ди-п-толуоил-D-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-L-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания. Соединения можно также разделять посредством образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного соединения. В альтернативном варианте осуществления соединения можно разделять с помощью хиральной ВЭЖХ-колонки.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к композиции, включая фармацевтическую композицию, содержащую (+)-энантиомер соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir), состоящую из и/или по существу состоящую из него, причем указанная композиция по существу не содержит (-)-изомера указанного соединения. В данном контексте "по существу не содержит" означает присутствие менее около 25%, предпочтительно менее около 10%, более предпочтительно менее около 5%, еще более предпочтительно менее около 2% и еще более предпочтительно менее около 1% (-)-изомера, содержание которого рассчитывают как

$$\% (+) \text{- энантиомера} = \frac{(\text{масса} (+) \text{- энантиомера})}{(\text{масса} (+) \text{- энантиомера}) + (\text{масса} (-) \text{- энантиомера})} \times 100$$

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию, включая фармацевтическую композицию, содержащую (-)-энантиомер соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir), состоящую из и по существу состоящую из него, причем указанная композиция по существу не содержит (+)-изомера указанного соединения. В контексте настоящего документа выражение "по существу не содержит" означает содержание менее около 25%, предпочтительно менее около 10%, более предпочтительно менее около 5%, еще более предпочтительно менее около 2% и еще более предпочтительно менее около 1% (+)-изомера, содержание которого рассчитывают как:

$$\% (-) \text{- энантиомера} = \frac{(\text{масса} (-) \text{- энантиомера})}{(\text{масса} (+) \text{- энантиомера}) + (\text{масса} (-) \text{- энантиомера})} \times 100$$

Предполагается, что в объем настоящего изобретения любые один или более элементов, особенно упоминаемый(е) применительно к соединению формулы (I) или (Ia)-(Ir), будет включать все изотопы и смеси изотопов указанного(ых) элемента(ов), возникающие естественным образом или синтезированные, в форме естественной распространенности или в обогащенной изотопами форме. Например, ссылка на водород также охватывает ^1H , ^2H (D) и ^3H (T). Аналогично ссылки на углерод и кислород охватывают в пределах их объема ^{12}C , ^{13}C , и ^{14}C , и ^{16}O , и ^{18}O соответственно. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. Содержащие радиоактивную метку соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) могут содержать один или более радиоактивных изотопов, выбранных из группы, состоящей из ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Радиоактивный изотоп предпочтительно выбран из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C и ^{18}F .

В ходе применения любого из способов получения соединений различных вариантов осуществления настоящего изобретения может быть необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп на любой из рассматриваемых молекул. Для этого можно использовать стандартные защитные группы, например описанные в публикациях Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

Хотя соединения вариантов осуществления настоящего изобретения (включая их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые сольваты) можно вводить отдельно, они будут по существу введены в виде добавки с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым эксципиентом и/или фармацевтически приемлемым разбавителем, выбранными с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической или ветеринарной практики. Таким образом, конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим и ветеринарным композициям, содержащим соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

В качестве примера в фармацевтических композициях вариантов осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) могут быть смешаны с любым(и) приемлемым(и) связую-

щим(и) веществом(ми), смазывающим (и) веществом(ми), суспендирующим(и) агентом(ми), покрывающим(и) агентом(ми), солюбилизующим(и) агентом(ми) и их комбинациями.

Твердые дозированные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы, содержащие соединения настоящего изобретения, можно вводить по меньшей мере в одной дозированной форме за один раз в зависимости от ситуации. Соединения также можно вводить в составах с замедленным высвобождением.

Дополнительные пероральные формы, в которых можно вводить соединения, обладающие признаками изобретения, включают эликсиры, растворы, сиропы и суспензии; причем каждое из них обязательно содержит ароматизаторы и красители.

В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) можно вводить путем ингаляции (интратрахеальной или интраназальной) или в форме суппозитория или пессария, либо их можно наносить местно в форме лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Например, их можно включать в крем, содержащий водную эмульсию, полиэтиленгликоли или жидкий парафин или состоящий и/или по существу состоящий из них. При необходимости в концентрации от около 1 мас.%, до около 10 мас.%, крема их также можно включать в состав мази, содержащей воск или полутвердый парафин в качестве основы вместе с любыми стабилизаторами и консервантами, состоящей из и/или по существу состоящей из них. Альтернативный способ введения включает трансдермальное введение с использованием кожного или трансдермального пластыря.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения (а также соединения настоящего изобретения по отдельности) можно также вводить парентерально в виде инъекций, например путем внутрикавернозного, внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутрикожного или интратекального введения. В этом случае композиции будут также включать по меньшей мере один приемлемый носитель, приемлемый эксципиент и приемлемый разбавитель.

Для парентерального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли и моносахариды, в достаточном количестве для получения раствора, изотоничного крови.

Для трансбуккального или сублингвального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить в форме таблеток или пастилок, которые можно получать традиционным способом.

В качестве дополнительного примера фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или (Ia)-(Ir), можно получать путем смешивания соединения (соединений) с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым разбавителем и/или фармацевтически приемлемым эксципиентом в соответствии с традиционными фармацевтическими методами смешивания. Носитель, эксципиент и разбавитель могут принимать широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого пути введения (например, перорального, парентерального и т.п.). Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические агенты, консерванты, стабилизаторы, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. Твердые пероральные препараты могут также быть необязательно покрыты веществами, такими как сахар, или энтеросолюбильным покрытием так, чтобы модулировать основной участок абсорбции и дезинтеграции. Для парентерального введения носитель, эксципиент и разбавитель, как правило, включают стерильную воду, а также для улучшения растворимости и консервирования композиции можно добавлять другие ингредиенты. Суспензии или растворы для инъекций можно также получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками, такими как солюбилизаторы и консерванты.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), или (Ia)-(Ir), или его фармацевтической композиции включает диапазон дозы от около 0,1 мг до около 3000 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне, в частности от около 1 мг до около 1000 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне или более конкретно от около 10 мг до около 500 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне активного ингредиента при схеме приема от около 1 до около 4 раз в день для среднестатистического человека (70 кг); хотя для специалиста в данной области очевидно, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) изменяется в зависимости от заболеваний, синдромов, состояний и расстройств, подлежащих лечению.

Для перорального введения фармацевтическая композиция предпочтительно обеспечена в форме таблеток, содержащих около 1,0, около 10, около 50, около 100, около 150, около 200, около 250 и около 500 миллиграммов соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir).

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей соединение формулы (I) или (Ia)-(Ir) в количестве от около 25 мг до около 500 мг.

Преимуществом является то, что соединение формулы (I) или (Ia)-(Ir) либо можно вводить в однократной суточной дозе, либо разделять суммарную суточную дозу на два, три или четыре раза в сутки.

Оптимальные дозы для введения соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) могут быть легко определены и будут изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, содержания активного вещества в препарате и прогрессирования заболевания, синдрома, состояния или расстройства. Кроме того, на необходимость корректировки дозы для достижения соответствующего терапевтического уровня и желаемого терапевтического эффекта будут влиять факторы, связанные с конкретным пациентом, получающим лечение, включая пол, возраст, массу тела, рацион питания пациента и время введения. Следовательно, приведенные выше дозы представляют собой примеры для среднего случая. Разумеется, могут существовать отдельные случаи, в которых требуется применение большего или меньшего диапазона доз, и такие случаи входят в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) можно вводить в форме любой из описанных выше композиций и в соответствии с любой из описанных выше схем дозирования, либо с использованием установленных в данной области техники композиций и схем дозирования в любых случаях, когда требующему этого пациенту требуется введение соединения формулы (I).

Как агонисты белка STING, соединения формулы (I) или (Ia)-(Ir) можно использовать в способах лечения или профилактики вирусной инфекции, заболевания, синдрома, состояния или расстройства у пациента, в том числе животного, млекопитающего и человека, у которых на вирусную инфекцию, заболевание, синдром, состояние или расстройство влияет модуляция, включая агонизм, белка STING. Такие способы включают введение (состоят и/или по существу состоят из введения) нуждающемуся в лечении или профилактике пациенту, включая животное, млекопитающее и человека, терапевтически эффективного количества соединения, соли или сольвата формулы (I) или (Ia)-(Ir).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia)-(Ir) или его фармацевтически приемлемой солевой форме для применения в лечении рака, а также раковых заболеваний и состояний или вирусной инфекции.

К примерам раковых заболеваний и состояний, при которых соединения формулы (I), или (Ia)-(Ir), или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты могут оказывать потенциально положительные противоопухолевые эффекты, относятся, без ограничений, рак легкого, кости, поджелудочной железы, кожи, головы, шеи, матки, яичника, желудка, толстой кишки, молочной железы, пищевода, тонкого кишечника, кишечника, эндокринной системы, щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечника, уретры, предстательной железы, пениса, яичек, мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, почки или печени; рак прямой кишки; рак анальной области; карциномы фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы, почечной лоханки, почечно-клеточный рак; саркома мягких тканей; миксома; рабдомиома; фиброма; липома; тератома; холангиокарцинома; гепатобластома; ангиосаркома; гемангиома; гепатома; фибросаркома; хондросаркома; миелома; хронический или острый лейкоз; лимфоцитозная лимфома; первичная лимфома центральной нервной системы; новообразования ЦНС; опухоли оси позвоночника; плоскоклеточные карциномы; синовиальная саркома; злокачественные плевральные мезотелиомы; глиома ствола головного мозга; аденома гипофиза; бронхиальная аденома; хондроматозная гамартома; инэстелиома; болезнь Ходжкина или комбинация одного или более из перечисленных выше видов рака. Соответственно настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести раковых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из рака головного мозга (глиом), глиобластом, астроцитом, мультиформной глиобластомы, синдрома Банаяана-Зонана, болезни Каудена, болезни Лермитта-Дюкло, опухоли Вильма, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, аденокарциномы, дуктальной аденокарциномы, аденосквамозной карциномы, карциномы ацинарных клеток, глюкагономы, инсулиномы, рака предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигантоклеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мантийноклеточного лейкоза, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, множественной миеломы, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, злокачественной лимфомы, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, рака уретры, рака вульвы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почек, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, носоглоточного рака, рака щек, рака ротовой полости, GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль) и рака яичек.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), или (Ia)-(Ir), или его фармацевтически приемлемой солевой форме для применения в лечении расстройства, на которое оказывает влияние агонист STING, выбранного из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, фибросаркомы и гепатита В.

Описанные соединения формулы (I) или (Ia)-(Iг) можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными соединениями, используемыми для лечения инфекции HBV. Эти дополнительные соединения могут содержать другие описанные соединения и/или соединения, с помощью которых, как известно, можно лечить, предотвращать или уменьшать симптомы или эффекты инфекции HBV. Такие соединения включают, без ограничений, ингибиторы полимеразы HBV, интерфероны, ингибиторы проникновения вируса в клетку, ингибиторы созревания вируса, описанные в литературе модуляторы сборки капсида, ингибиторы обратной транскриптазы, иммуномодулирующие агенты, агонисты TLR и другие агенты с другими или неизвестными механизмами действия, которые влияют на жизненный цикл HBV или влияют на последствия инфекции HBV.

В не имеющих ограничительного характера примерах описанные соединения можно применять в комбинации с одним или более лекарственными средствами (или их солью), выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов обратной транскриптазы HBV и ингибиторов ДНК- и РНК-полимеразы, включая, без ограничений, ламивудин (ЗТС, Zeffix, Hepcovir, Epirivir и Epirivir-HBV), энтекавир (Baraclude, Entavir), адефовира дипивоксил (Hersaga, Preveon, bis-РОМ РМЕА), тенофовира дизопроксил фумарат (Viread, TDF или РМРА); интерферонов, включая, без ограничений, интерферон-альфа (IFN- α), интерферон-бета (IFN- β), интерферон-лямбда (IFN- λ) и интерферон-гамма (IFN- γ); ингибиторов проникновения вируса в клетку; ингибиторов созревания вируса; модуляторов сборки капсида, таких как, без ограничений, ВАУ 41-4109; ингибиторов обратной транскриптазы; иммуномодулирующих агентов, таких как агонисты TLR; и агентов с другими или неизвестными механизмами, таких как, без ограничений, АТ-61 ((E)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамид), АТ-130 ((E)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамид) и аналогов, представленных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой интерферон. Термин "интерферон" или IFN относится к любому члену семейства высокомолекулярных виспецифичных белков, ингибирующих репликацию вируса и клеточную пролиферацию и модулирующих иммунный ответ. Например, человеческие интерфероны сгруппированы в три класса: тип I, который включает интерферон-альфа (IFN- α), интерферон-бета (IFN- β) и интерферон-омега (IFN- ω); тип II, который включает интерферон-гамма (IFN- γ); и тип III, который включает интерферон-лямбда (IFN- λ). В настоящем документе термин "интерферон" включает рекомбинантные формы интерферонов, которые были разработаны и доступны на рынке. В настоящем документе термин "интерферон" также включает подтипы интерферонов, такие как химически модифицированные или мутировавшие интерфероны. Химически модифицированные интерфероны могут включать пегилированные интерфероны и гликозилированные интерфероны. Примеры интерферонов также включают, без ограничений, интерферон-альфа-2а, интерферон-альфа-2б, интерферон-альфа-n1, интерферон-бета-1а, интерферон-бета-1б, интерферон-лямбда-1, интерферон-лямбда-2 и интерферон-лямбда-3. Примеры пегилированных интерферонов включают пегилированный интерферон-альфа-2а и пегилированный интерферон-альфа-2б.

Соответственно, в одном варианте осуществления соединения формулы I или (Ia)-(Iг) можно вводить в комбинации с интерфероном, выбранным из группы, состоящей из интерферона-альфа (IFN- α), интерферона-бета (IFN- β), интерферона-лямбда (IFN- λ) и интерферона-гамма (IFN- γ). В одном конкретном варианте осуществления интерферон представляет собой интерферон-альфа-2а, интерферон-альфа-2б или интерферон-альфа-n1.

В другом конкретном варианте осуществления интерферон-альфа-2а или интерферон-альфа-2б являются пегилированными. В предпочтительном варианте осуществления интерферон-альфа-2а представляет собой пегилированный интерферон-альфа-2а (PEGASYS). В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из терапевтической группы иммуномодуляторов или иммуностимуляторов, которая включает биологические агенты, принадлежащие к классу интерферонов.

Дополнительный терапевтический агент может дополнительно представлять собой агент, который нарушает функцию другого(их) основного(ых) вирусного(ых) белка(ов) или белков хозяина, требуемых для репликации или персистенции HBV.

В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой противовирусный агент, который блокирует проникновение в клетку или созревание вируса или воздействует на полимеразу HBV, такой как нуклеозидные или нуклеотидные или ненуклеоз(т)идные ингибиторы полимеразы. В дополнительном варианте осуществления комбинированной терапии ингибитор обратной транскриптазы или ингибитор ДНК- или РНК-полимеразы представляет собой зидовудин, диданозин, залцитабин, диданозин (ddA), ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин, энтекавир, априцитабин, атевирепин, рибавирин, ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, тенофовир, адефовир, 9-(2-фосфонилметоксипропил)аденин (РМРА), цидофовир, эфавиренз, невирапин, делавирдин или этравирин.

В варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуномодулирующий агент, индуцирующий естественный ограниченный иммунный ответ, способствующий индукции иммунных ответов против неродственных вирусов. Другими словами, иммуномодулирующий

агент способен вызывать созревание антигенпредставляющих клеток, пролиферацию Т-клеток и высвобождение цитокинов (например, среди прочих, IL-12, IL-18, IFN-альфа, -бета и -гамма и TNF-альфа).

В дополнительном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой модулятор TLR или агонист TLR, такой как агонист TLR-7 или агонист TLR-9. В дополнительном варианте осуществления комбинированной терапии агонист TLR-7 выбран из группы, состоящей из SM360320 (9-бензил-8-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)аденина) и AZD 8848 (метил-[3-({[3-(6-амино-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пропил][3-(4-морфолинил)пропил]амино}метил)фенил]ацетата).

В любом из способов, предложенных в настоящем документе, способ может дополнительно включать введение субъекту по меньшей мере одной вакцины против HBV, ингибитора нуклеозида HBV, интерферона или любой их комбинации. В варианте осуществления вакцина против HBV представляет собой по меньшей мере одно из RECOMBIVAX HB, ENGERIX-B, ELOVAC B, GENEVAC-B или SHANVAC B.

В одном варианте осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из аналогов нуклеотида/нуклеозида, ингибиторов проникновения, ингибиторов слияния и любой комбинации этих или других противовирусных механизмов.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения инфекции HBV у нуждающегося в этом субъекта, включающий снижение вирусной нагрузки HBV посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества описанного соединения в виде монотерапии или в комбинации с ингибитором обратной транскриптазы; и дополнительного введения субъекту терапевтически эффективного количества вакцины против HBV. Ингибитор обратной транскриптазы может представлять собой по меньшей мере один из зидовудина, диданозина, залцитабина, ddA, ставудина, ламивудина, абакавира, эмтрицитабина, энтекавира, априцитабина, атевирапина, рибавирина, ацикловира, фамцикловира, валацикловира, ганцикловира, валганцикловира, тенофовира, адефовира, PMPA, цидофовира, эфавиренза, невирапина, делавирдина или этравирина.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения инфекции HBV у нуждающегося в этом субъекта, включающий снижение вирусной нагрузки HBV посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества описанного соединения в виде монотерапии или в комбинации с антисмысловым олигонуклеотидом или РНК-интерферирующим агентом, нацеленным на нуклеиновые кислоты HBV; и дополнительного введения субъекту терапевтически эффективного количества вакцины против HBV. Антисмысловый олигонуклеотид или РНК-интерферирующий агент обладает достаточной комплементарностью к целевым нуклеиновым кислотам HBV, чтобы ингибировать репликацию вирусного генома, транскрипцию вирусных РНК или трансляцию вирусных белков.

В другом варианте осуществления описанное соединение и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент относятся к одному составу. В еще одном варианте осуществления описанное соединение и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент вводят совместно. Для любой комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, синергетический эффект может быть рассчитан, например, с применением приемлемых способов, таких как уравнение Sigmoid- $E_{\text{макс}}$ (Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokin. 6: 429-453), уравнение аддитивности Лоэва (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) и уравнение медианного эффекта (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 2755). Каждое из упомянутых выше уравнений можно применять для обработки экспериментальных данных и построения соответствующего графика, который помогает оценивать эффекты комбинации лекарственных средств. К соответствующим графикам, связанным с упомянутыми выше уравнениями, относятся кривая зависимости эффекта от концентрации, изоболограмма и кривая показателей аддитивности соответственно.

В варианте осуществления любого из способов введения комбинированных терапий, предложенных в настоящем изобретении, способ может дополнительно включать контроль или обнаружение вирусной нагрузки HBV у пациента, причем способ осуществляют в течение периода времени, включая период времени до момента, пока вирус HBV не перестанет обнаруживаться.

В настоящем описании, в частности в схемах и примерах, используют следующие сокращения:

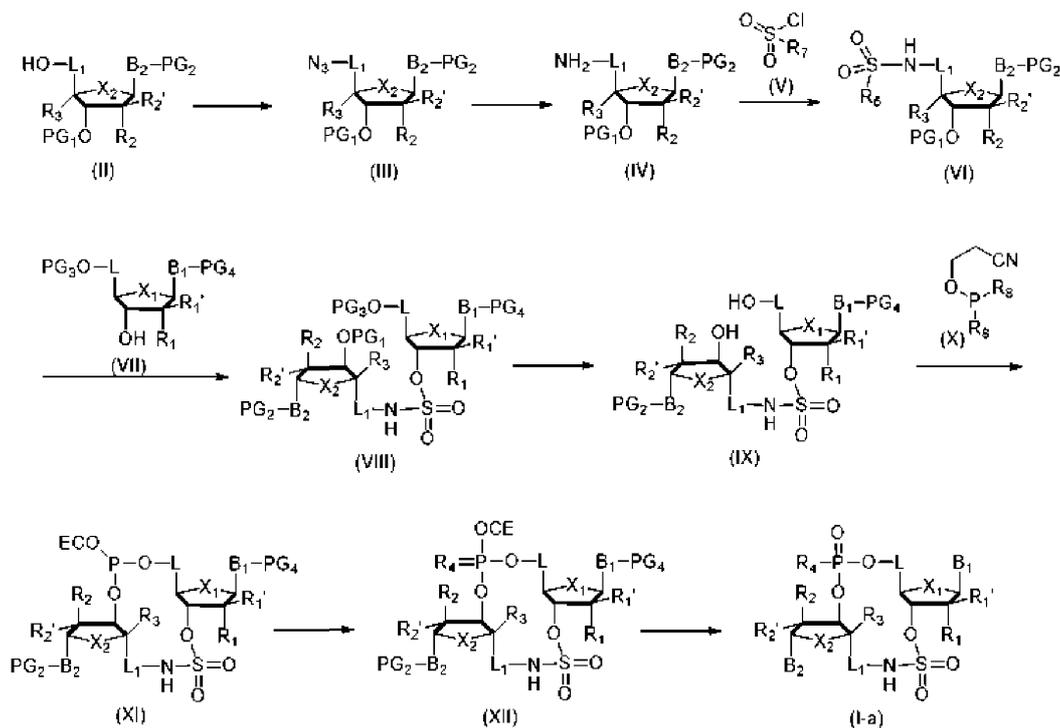
AcOH - ледяная уксусная кислота;
 водн. - водный;
 Bn или Bzl - бензил;
 Boc - трет-бутилоксикарбонил;
 конц. - концентрированный;
 DBU - 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен;
 DCE - 1,2-дихлорэтан;
 DCM - дихлорметан;
 DIPEA или DIEA - диизопропилэтиламин;
 DMAP - 4-диметиламинопиридин;
 DMF - N,N-диметилформамид;
 DMSO - диметилсульфоксид;

DMГг - 4,4'-диметокситритил;
 DDTГ - 3-[(диметиламинометил)амино]-3Н-1,2,4-дитиазол-5-тион;
 ИЭР - ионизация электрораспылением;
 EtOAc или EA - этилацетат;
 EtOH - этанол;
 ч - час или часы;
 НЕК - человеческий мезонефрос;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 MeOH - метанол;
 МГц - мегагерц;
 мин - минута или минуты;
 MS - масс-спектрометрия;
 Ms - метансульфонил;
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс;
 PADS - фенилацетилдисульфид;
 PE петролейный эфир;
 PMB - параметоксибензил;
 PPh₃ - трифенилфосфин;
 ОФ - обращенная фаза;
 кт или КТ - комнатная температура;

R_t время удержания; с секунда или секунды; TBAF фторид тетрабутиламмония; TBAI йодид тетрабутиламмония; TBS трет-бутилдиметилсилил; tBuOOH трет-бутилгидропероксид; TEA или Et₃N триэтиламин; TFA трифторуксусная кислота; THF тетрагидрофуран; TIPS триизопропилсилил; ТСХ тонкослойная хроматография; TMS тетраметилсилил; Ts 4-толуолсульфонил.

Определенные соединения формулы (I) или (Ia)-(Iг) можно получать в соответствии с процессом, представленным ниже на схеме 1.

Общая схема 1.



Следовательно, соответственно замещенное соединение формулы (II), в котором L₁ представляет собой (CH₂)_{n=1-2}, PG₁ и PG₂ представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, причем PG₁ может быть выбрана из ацетила, триметилсилила, силила трет-бутилдиметила, бензила, тритила, диметокситритила или т.п., а PG₂ может быть выбрана из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, может быть введено в реакцию с трифенилфосфином, азидом натрия в присутствии йодида тетрабутиламмония и тетрабромида углерода в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол, и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (III). В альтернативном варианте осуществления соответственно замещенное соединение формулы (II), известное соединение или соединение, полученное известными способами, мо-

жет быть введено в реакцию с хлоридом метансульфонила, хлоридом трифторметилсульфонила или т.п., в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et_3N , DIPEA, DMAP и т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl_3 , CH_2Cl_2 , THF, пиридин и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C с получением соответствующего мезилового или триилового аналога, который можно дополнительно вводить в реакцию с азидом натрия в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C , с получением соответствующего соединения формулы (III).

Еще один способ может включать в себя обработку соответственно замещенного соединения формулы (II), комбинацией йода, фосфина трифенила и имидазола, в приемлемом растворителе, таком как пиридин, DMF, или т.п.; при температуре в диапазоне от около 0°C до около 30°C с получением соответствующего йодного аналога, который можно дополнительно вводить в реакцию с азидом натрия в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол и т.п., при температуре от около 0°C до около 130°C , с получением соответствующего соединения формулы (III).

Соединение формулы (III) можно впоследствии вводить в реакцию с источником водорода в условиях гидрирования в присутствии соответственно выбранного катализатора или каталитической системы, например Pd/C, Pt и т.п., в растворителе, таком как MeOH, EtOH, EtOAc и т.п., с получением соответствующего соединения формулы (IV). В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (III) может быть введено в реакцию с трифенилфосфином в приемлемом растворителе, таком как THF, DMF, или т.п.; при температуре в диапазоне от около 20°C до около 60°C с последующей обработкой водой при той же температуре с получением соответствующего соединения формулы (IV).

Соединение формулы (IV) может быть введено в реакцию с соединением формулы (V), таким как хлорид сульфурила, хлорсульфат 4-нитрофенила или т.п., в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et_3N , DIPEA и т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl_3 , CH_2Cl_2 , THF, пиридин, и т.п., при температуре в диапазоне от около -78°C до около 50°C , с получением соответствующего соединения формулы (VI).

Соединение формулы (VI) можно впоследствии вводить в реакцию с соответственно замещенным соединением формулы (VII), в котором L представляет собой $(\text{CH}_2)_{n=1-2}$, PG_3 и PG_4 представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, причем PG_3 может быть выбран из ацетила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, бензила, тритила, диметокситритила или т.п., а PG_2 может быть выбрана из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et_3N , DIPEA, DMAP, Cs_2CO_3 или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl_3 , CH_2Cl_2 , THF, MeCN, пиридин, и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 80°C , с получением соответствующего соединения формулы (VIII).

Защитные группы PG_1 и PG_3 для спиртов в соединении формулы (VIII) можно впоследствии отщеплять способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий, с получением соответствующего соединения формулы (IX).

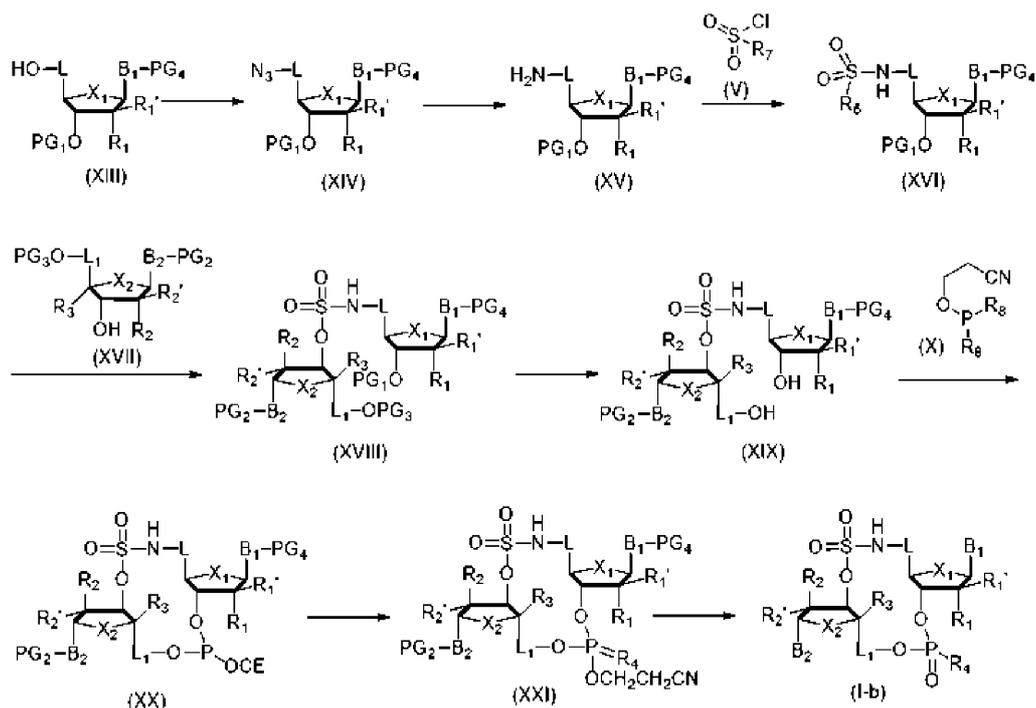
Соединение формулы (IX) можно впоследствии вводить в реакцию с соответственно замещенным соединением формулы (X), в котором R_8 представляет собой галоген, диизопропиламино или т.п., а также известное соединение или соединение, полученное известными способами, в присутствии приемлемого активатора, такого как тетразол, DMAP, 5-этилтио-1H-тетразол или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как MeCN, CH_2Cl_2 , THF, диоксан и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 60°C , с получением соответствующего фосфитного соединения формулы (XI).

Соединение формулы (XI) можно впоследствии вводить в реакцию с окислителем, таким как йод, пероксид водорода, трет-бутилпероксид, реагент Бокажа, DDTT, 3-амино-1,2,4-дитиазол-5-тион, PADS и т.п. или $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, комплекс $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl_3 , CH_2Cl_2 , THF, MeCN, диоксан и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 80°C с получением соединения формулы (XII), причем R_4 представляет собой O, S или BH_3 .

Из соединения формулы (XII) могут быть впоследствии удалены защитные группы с использованием щелочных условий, например MeNH_2 , tBuNH_2 , гидроксида аммония, $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ и т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как EtOH, H_2O , iPrOH и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 120°C или способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (I-a).

В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ii) могут быть получены в соответствии с процессом, представленным ниже на общей схеме 2.

Общая схема 2.



Следовательно, соответственно замещенное соединение формулы (XIII), в котором L представляет собой $(\text{CH}_2)_{n=1-2}$, PG₁ и PG₄ представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, PG₁ может быть выбрана из ацетила, триметилсилила, силила трет-бутилдиметила, бензила, трифила, диметокситрифила или т.п., а PG₄ может быть выбрана из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, может быть введено в реакцию с трифенилфосфином, азидом натрия в присутствии йодида тетрабутиламмония и тетрабромида углерода в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол, и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XIV). В альтернативном варианте осуществления соответственно замещенное соединение формулы (XIII), известное соединение или соединение, полученное известными способами, может быть введено в реакцию с хлоридом метансульфоната, хлоридом трифторметилсульфоната и т.п., в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et₃N, DIPEA, DMAP или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl₃, CH₂Cl₂, THF, пиридин и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C с получением соответствующего мезилового или тритилового аналога, который можно впоследствии дополнительно вводить в реакцию с азидом натрия в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол, и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C, с получением соответствующего соединения формулы (XIV). Еще один способ может включать в себя обработку соответственно замещенного соединения формулы (XIII) комбинацией йода, фосфина трифенила и имидазола в приемлемом растворителе, таком как пиридин, DMF, или т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 30°C, с получением соответствующего йодного аналога, который можно дополнительно вводить в реакцию с азидом натрия в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол, и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C, с получением соответствующего соединения формулы (XIV).

Соединение формулы (XIV) можно впоследствии вводить в реакцию с источником водорода в условиях гидрирования в присутствии соответственно выбранного катализатора или каталитической системы, например Pd/C, Pt и т.п., в растворителе, таком как MeOH, EtOH, EtOAc и т.п., с получением соответствующего соединения формулы (XV). В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (XIV) может быть введено в реакцию с фосфином трифенила в приемлемом растворителе, таком как THF, DMF или т.п., при температуре в диапазоне от около 20°C до около 60°C с последующей обработкой водой при той же температуре с получением соответствующего соединения формулы (XV).

Соединение формулы (XV) может быть введено в реакцию с соединением формулы (V), таким как хлорид сульфурита, хлорсульфат 4-нитрофенила или т.п., в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et₃N, DIPEA или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl₃, CH₂Cl₂, THF, пиридин и т.п., при температуре в диапазоне от около -78°C до около 50°C с получением соответствующего соединения формулы (XVI).

Соединение формулы (XVI) можно впоследствии вводить в реакцию с соответственно замещенным

соединением формулы (XVII), в котором L_1 представляет собой $(CH_2)_{n=1-2}$, PG_2 и PG_3 представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, причем PG_3 может быть выбран из ацетила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, бензила, тритила, диметокситритила или т.п., а PG_2 может быть выбран из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et_3N , DIPEA, DMAP, CS_2CO_3 или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , THF, MeCN, пиридин, и т.п., при температуре в диапазоне от около $-10^\circ C$ до около $80^\circ C$, с получением соответствующего соединения формулы (XVIII). Защитные группы PG_1 и PG_3 для спирта в соединении формулы (XVIII) можно впоследствии отщеплять способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (XIX).

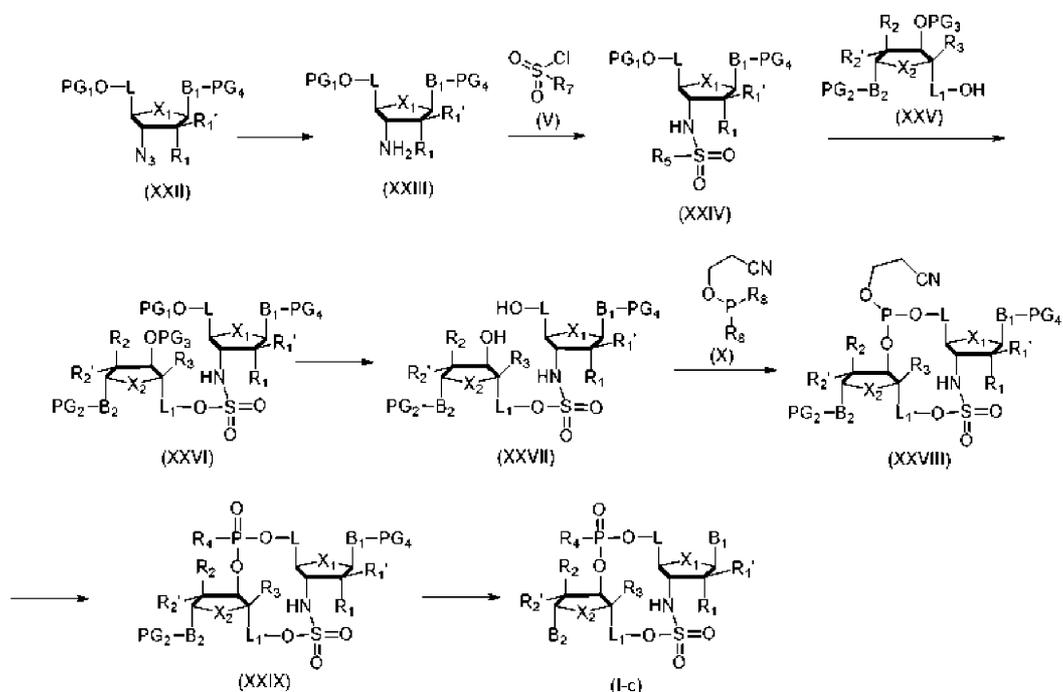
Соединение формулы (XIX) можно впоследствии вводить в реакцию с соответственно замещенным соединением формулы (X), в котором R_8 представляет собой галоген, диизопропиламино и т.п., а также известное соединение или соединение, полученное известными способами, в присутствии приемлемого активатора, такого как тетразол, DMAP, 5-этиллио-1H-тетразол или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как MeCN, CH_2Cl_2 , THF, диоксан и т.п., при температуре в диапазоне от около $-10^\circ C$ до около $60^\circ C$ с получением соответствующего фосфитного соединения формулы (XX).

Соединение формулы (XX) можно впоследствии вводить в реакцию с окислителем, таким как йод, пероксид водорода, трет-бутилпероксид, реагент Бокажа, DDTT, 3-амино-1,2,4-дитиазол-5-тион, PADS или т.п. или $BH_3 \cdot SMe_2$, комплекс $BH_3 \cdot THF$ или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , THF, MeCN, диоксан и т.п., при температуре в диапазоне от около $-10^\circ C$ до около $80^\circ C$ с получением соединения формулы (XXI), в котором R_4 представляет собой O, S или BH_3 .

Из соединения формулы (XXI) могут быть впоследствии удалены защитные группы в щелочных условиях, например $MeNH_2$, $tBuNH_2$, гидроксид аммония, $Et_3N \cdot 3HF$ и т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как EtOH, H_2O , $iPrOH$ и т.п., при температуре в диапазоне от около $-10^\circ C$ до около $120^\circ C$ или способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (I-b).

В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ig) могут быть получены в соответствии с процессом, представленным ниже на общей схеме 3.

Общая схема 3.



Следовательно, соответственно замещенное соединение формулы (XXII), в котором L представляет собой $(CH_2)_{n=1-2}$, PG_1 и PG_4 представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, PG_1 может быть выбрана из ацетила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, бензила, тритила, диметокситритила или т.п., а PG_4 может быть выбрана из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., а также известное соединение или соединение, полученное известными способами, может быть введено в реакцию с источником водорода в условиях, обеспечивающих гидрогенизацию, в присутствии соответ-

ственно выбранного катализатора или системы катализаторов, таких как Pd/C, Pt и т.п., в растворителе, таком как MeOH, EtOH, EtOAc и т.п., с получением соответствующего соединения формулы (XXIII). В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (XXII) может быть введено в реакцию с фосфином трифенила в приемлемом растворителе, таком как THF, DMF или т.п., при температуре в диапазоне от около 20°C до около 60°C с последующей обработкой водой при той же температуре с получением соответствующего соединения формулы (XXIII).

Соединение формулы (XXIII) может быть введено в реакцию с соединением формулы (V), таким как хлорид сульфурила, хлорсульфат 4-нитрофенила или т.п., в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et₃N, DIPEA или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl₃, CH₂Cl₂, THF, пиридин и т.п., при температуре в диапазоне от около -78°C до около 50°C с получением соответствующего соединения формулы (XXIV).

Соединение формулы (XXIV) можно впоследствии вводить в реакцию с соответственно замещенным соединением формулы (XXV), в котором L₁ представляет собой (CH₂)_{n=1-2}, PG₂ и PG₃ представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, причем PG₃ может быть выбран из ацетила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, бензила, тритила, диметокситритила или т.п., а PG₂ может быть выбран из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et₃N, DIPEA, DMAP, Cs₂CO₃ или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl₃, CH₂Cl₂, THF, MeCN, пиридин, и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 80°C, с получением соответствующего соединения формулы (XXVI).

Защитные группы PG₁ и PG₃ для спирта в соединении формулы (XXVI) можно впоследствии отщеплять способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (XXVII).

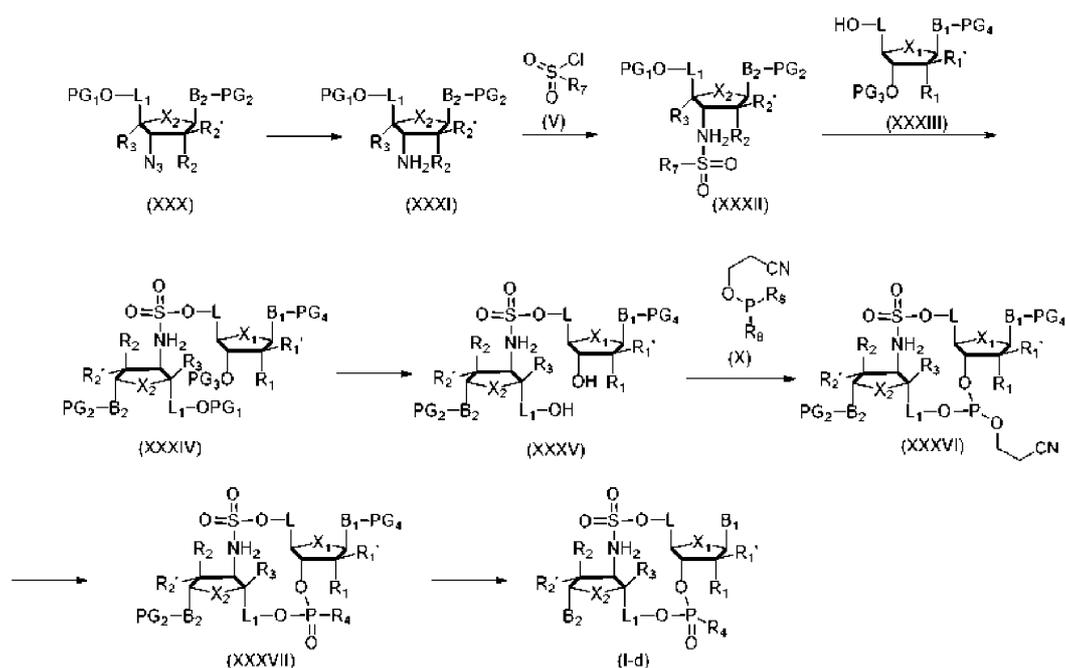
Соединение формулы (XXVII) можно впоследствии вводить в реакцию с соответственно замещенным соединением формулы (X), в котором R₈ представляет собой галоген, диизопропиламино или т.п., а также известное соединение или соединение, полученное известными способами, в присутствии приемлемого активатора, такого как тетразол, DMAP, 5-этилтио-1H-тетразол или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как MeCN, CH₂Cl₂, THF, диоксан и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 60°C, с получением соответствующего фосфитного соединения формулы (XXVIII).

Соединение формулы (XXVIII) можно впоследствии вводить в реакцию с окислителем, таким как йод, пероксид водорода, трет-бутилпероксид, реагент Бокажа, DDTT, 3-амино-1,2,4-дитиазол-5-тион, PADS или т.п. или BH₃·SMe₂, комплекс BH₃·THF или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl₃, CH₂Cl₂, THF, MeCN, диоксан и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 80°C с получением соединения формулы (XXIX), в котором R₄ представляет собой O, S или BH₃.

Из соединения формулы (XXIX) могут быть впоследствии удалены защитные группы в щелочных условиях, например MeNH₂, tBuNH₂, гидроксид аммония, Et₃N·3HF или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как EtOH, вода, iPrOH и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 120°C или способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (I-c).

В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ig) могут быть получены в соответствии с процессом, представленным ниже на общей схеме 4.

Общая схема 4.



Следовательно, соответственно замещенное соединение формулы (XXX), в котором L_1 представляет собой $(CH_2)_{n=1-2}$, PG_1 и PG_2 представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, PG_1 может быть выбрана из ацетила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, бензила, трифила, диметокситрифила или т.п., а PG_2 может быть выбрана из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., а также известное соединение или соединение, полученное известными способами, может быть введено в реакцию с источником водорода в условиях, обеспечивающих гидрогенизацию, в присутствии соответственно выбранного катализатора или системы катализаторов, таких как Pd/C, Pt и т.п., в растворителе, таком как MeOH, EtOH, EtOAc и т.п., с получением соответствующего соединения формулы (XXXI). В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (XXX) может быть введено в реакцию с фосфином трифенила в приемлемом растворителе, таком как THF, DMF или т.п., при температуре в диапазоне от около $20^\circ C$ до около $60^\circ C$ с последующей обработкой водой при той же температуре с получением соответствующего соединения формулы (XXXI).

Соединение формулы (XXXI) может быть введено в реакцию с соединением формулы (V), таким как хлорид сульфурла, хлорсульфат 4-нитрофенила или т.п., в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et_3N , DIPEA или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , THF, пиридин и т.п., при температуре в диапазоне от около $-78^\circ C$ до около $50^\circ C$ с получением соответствующего соединения формулы (XXXII).

Соединение формулы (XXXII) можно впоследствии вводить в реакцию с соответственно замещенным соединением формулы (XXXIII), в котором L представляет собой $(CH_2)_{n=1-2}$, PG_3 и PG_4 представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, причем PG_3 может быть выбран из ацетила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, бензила, трифила, диметокситрифила или т.п., а PG_2 может быть выбран из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами, в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et_3N , DIPEA, DMAP, CS_2CO_3 или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , THF, MeCN, пиридин, и т.п., при температуре в диапазоне от около $-10^\circ C$ до около $80^\circ C$, с получением соответствующего соединения формулы (XXXIV).

Защитные группы PG_1 и PG_3 для спирта в соединении формулы (XXXIV) можно впоследствии отщеплять способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (XXXV).

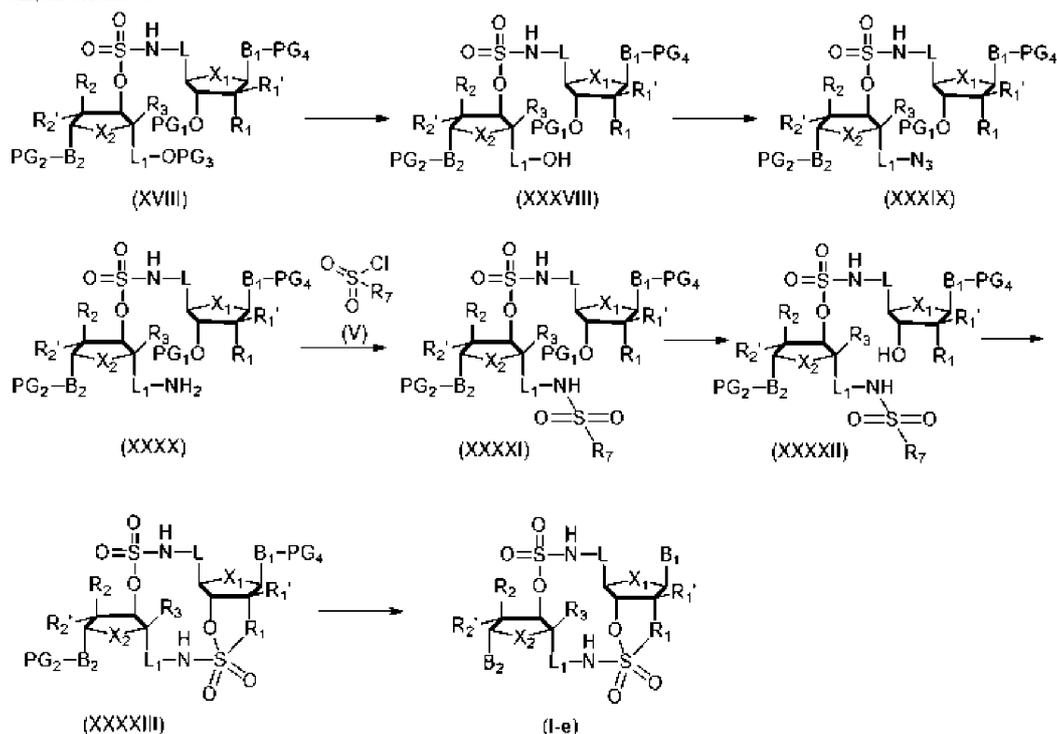
Соединение формулы (XXXV) можно впоследствии вводить в реакцию с соответственно замещенным соединением формулы (X), в котором R_8 представляет собой галоген, диизопропиламино и т.п., а также известное соединение или соединение, полученное известными способами, в присутствии приемлемого активатора, такого как тетразол, DMAP, 5-этилтио-1H-тетразол или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как MeCN, CH_2Cl_2 , THF, диоксан и т.п., при температуре в диапазоне от около $-10^\circ C$ до около $60^\circ C$ с получением соответствующего фосфитного соединения формулы (XXXVI).

Соединение формулы (XXXVI) можно впоследствии вводить в реакцию с окислителем, таким как йод, пероксид водорода, трет-бутилпероксид, реагент Бокажа, DDTT, 3-амино-1,2,4-дитиазол-5-тион,

PADS или т.п. или $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, комплекс $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl_3 , CH_2Cl_2 , THF, MeCN, диоксан и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 80°C с получением соединения формулы (XXXVII), в котором R_4 представляет собой O, S или BH_3 .

Из соединения формулы (XXXVII) могут быть впоследствии удалены защитные группы в щелочных условиях, например MeNH_2 , tBuNH_2 , гидроксид аммония, $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как EtOH, вода, iPrOH и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 120°C или способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (I-d).

Общая схема 5.



Следовательно, защитная группа PG_3 для спирта в соединении формулы (XVIII), в котором A_2 представляет собой $(\text{CH}_2)_{n=1-2}$, а $\text{PG}_1, \text{PG}_2, \text{PG}_3$ и PG_4 представляют собой защитные группы, известные специалистам в данной области, PG_1 и PG_3 могут быть выбраны из ацетила, триметилсила, трет-бутилдиметилсила, бензила, тритила, диметокситритила или т.п., а PG_2 и PG_4 могут быть выбраны из ацила, бензоила, изобутирила или т.п., а также известное соединение или соединение, полученное известными способами, можно избирательно отщеплять в присутствии защитной группы PG_1 для спирта способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий, с получением соответствующего соединения формулы (XXXVIII).

Соединение формулы (XXXVIII) может быть введено в реакцию с трифенилфосфином, азидом натрия в присутствии йодида тетрабутиламмония и тетрабромистого углерода в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C , с получением соответствующего соединения формулы (XXXIX). В альтернативном варианте осуществления, соответственно замещенное соединение формулы (XVIII), известное соединение или соединение, полученное известными способами, может быть введено в реакцию с хлоридом метансульфоната, хлоридом трифторметилсульфоната или т.п., в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et_3N , DIPEA, DMAP или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl_3 , CH_2Cl_2 , THF, пиридин и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C с получением соответствующего мезилового или тритилового аналога, который можно дополнительно вводить в реакцию с азидом натрия в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол, и т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C , с получением соответствующего соединения формулы (XXXIX).

Еще один способ может включать в себя обработку соответственно замещенного соединения формулы (XVIII) комбинацией йода, фосфина трифенила и имидазола в приемлемом растворителе, таком как пиридин или DMF, или т.п., при температуре в диапазоне от около 0°C до около 30°C с получением соответствующего йодного аналога, который можно дополнительно вводить в реакцию с азидом натрия в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как DMF, THF, толуол и т.п.,

при температуре в диапазоне от около 0°C до около 130°C с получением соответствующего соединения формулы (XXXIX).

Соединение формулы (XXXIX) можно впоследствии вводить в реакцию с источником водорода в условиях гидрирования в присутствии соответственно выбранного катализатора или каталитической системы, например Pd/C, Pt и т.п., в растворителе, таком как MeOH, EtOH, EtOAc или т.п., с получением соответствующего соединения формулы (XXXX). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (XXXIX) может быть введено в реакцию с фосфином трифенила в приемлемом растворителе, таком как THF, DMF или т.п., при температуре в диапазоне от около 20°C до около 60°C с последующей обработкой водой при той же температуре с получением соответствующего соединения формулы (XXXX).

Соединение формулы (XXXX) может быть введено в реакцию с соединением формулы (V), таким как хлорид сульфурила, хлорсульфат 4-нитрофенила или т.п., в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et₃N, DIPEA, DMAP, Cs₂CO₃ или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl₃, CH₂Cl₂, THF, пиридин и т.п., при температуре в диапазоне от около -78°C до около 50°C с получением соответствующего соединения формулы (XXXXI). Защитную группу PG₁ для спирта в соединении формулы (XXXIV) можно впоследствии отщеплять способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (XXXXII).

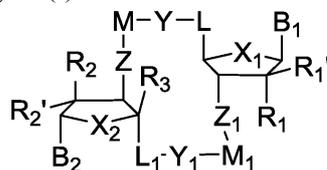
Соединение формулы (XXXXII) можно вводить в реакцию в присутствии соответственно выбранного основания, такого как Et₃N, DIPEA, DMAP, Cs₂CO₃ или т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как CHCl₃, CH₂Cl₂, THF, MeCN, пиридин и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 80°C с получением соответствующего соединения формулы (XXXXIII).

Из соединения формулы (XXXXIII) могут быть впоследствии удалены защитные группы в щелочных условиях, например MeNH₂, tBuNH₂, гидроксид аммония, Et₃N·3HF и т.п., в соответственно выбранном растворителе или смеси растворителей, таких как EtOH, вода, iPrOH и т.п., при температуре в диапазоне от около -10°C до около 120°C или способами, хорошо известными специалистам в данной области, при наличии щелочных или кислых условий с получением соответствующего соединения формулы (I-e).

Аспекты изобретения

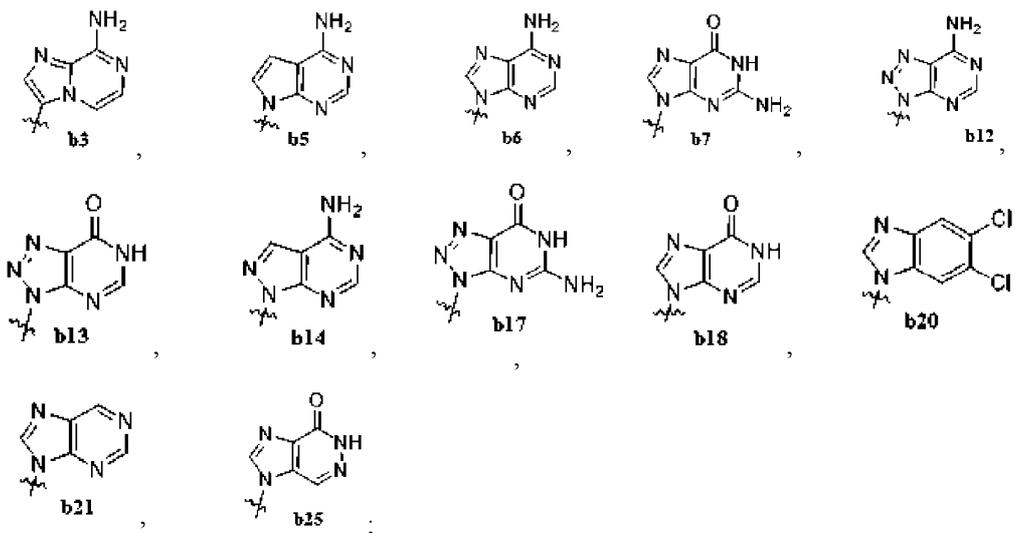
К не имеющим ограничительного характера аспектам изобретения относятся следующие.

Аспект 1. Соединение формулы (I)



Формула (I)

где B₁ представляет собой b6 и B₂ представляет собой b3, b5, b6, b7, b12, b13, b14, b17, b18, b20, b21 и b25



R₁ независимо выбран из водорода; гидрокси; фтор; C₁₋₃ алкокси, необязательно независимо замещенного 1-7 заместителями галогена, метокси или C₆₋₁₀ арила; причем указанный C₆₋₁₀ арил необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ алкила, гидрокси, нитро и циано; C₃₋₆ алкенилокси; C₂₋₆ алкинилокси; гидрокси(C₁₋₃)алкокси; или C₁₋₃ алкила, необязательно независимо замещенного 1-3

заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, йода или гидроксид;

R_1' независимо выбран из водорода, фтора или гидроксид; при условии, что если R_1' представляет собой фтор, то R_1 представляет собой водород или фтор;

R_2 независимо выбран из водорода; гидроксид; фтора; C_{1-3} алкокси, необязательно независимо замещенного 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арилом; причем указанный C_{6-10} арил необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила, гидроксид, нитро и циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксид(C_{1-3})алкокси; или C_{1-3} алкила, необязательно независимо замещенного 1-3 заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, йода или гидроксид; а R_3 представляет собой водород;

или R_3 представляет собой $-CH_2-$, а R_2 представляет собой $-O-$; так что R_2 , R_3 и атомы, к которым они присоединены, формируют 5-членное кольцо;

R_2' независимо выбран из водорода, фтора или гидроксид; при условии, что если R_2' представляет собой фтор, то R_2 представляет собой водород или фтор;

R_3 независимо выбран из водорода, фтора, CH_3 или CH_2F ;

X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из O, S и CH_2 ;

L и L_1 независимо выбраны из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$;

каждый из Y и Y_1 независимо отсутствует или выбран из группы, состоящей из O и NH;

Z и Z_1 независимо выбраны из группы, состоящей из O и NH;

один из M и M_1 представляет собой  **m1**; а другой из M и M_1 независимо выбран из  **m1** или  **m2**; причем

если M представляет собой  **m1**, то один из Y и Z представляет собой NH, а другой из Y и Z представляет собой O;

если M_1 представляет собой  **m1**, то один из Y_1 и Z_1 представляет собой NH, а другой из Y_1 и Z_1 представляет собой O;

если Y отсутствует, то L представляет собой $-CH_2CH_2-$, а M представляет собой  **m2**; и

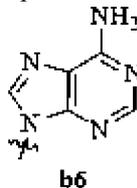
если Y_1 отсутствует, то L_1 отсутствует, а M_1 представляет собой  **m2**;

R_4 независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид, метила, BH_3 и $-SR_5$; причем R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-CH_2OC(O)R_6$, $-CH_2OC(O)OR_6$, $-CH_2CH_2SC(O)R_6$ и $-CH_2CH_2S-SCH_2R_6$;

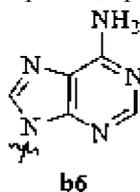
R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{6-10} арила, гетероарила, гетероциклоалкила, C_{3-12} циклоалкила и C_{1-20} алкила, необязательно независимо замещенных 1-5 заместителями фтора, гидроксид, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила или C_{3-12} циклоалкила;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

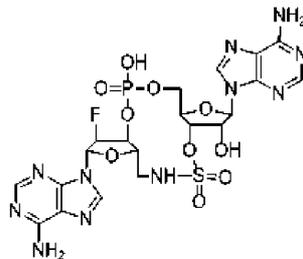
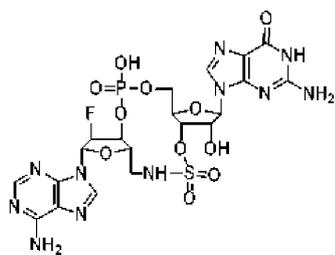
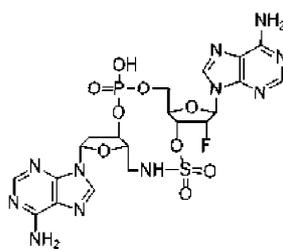
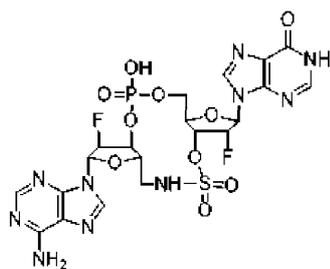
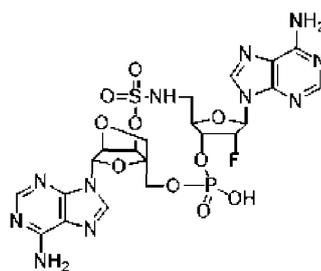
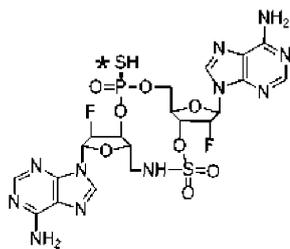
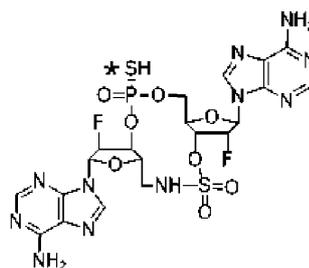
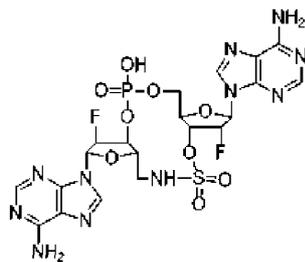
Аспект 2. Соединение по аспекту 1, в котором каждый из B_1 и B_2 представляет собой **b6**.

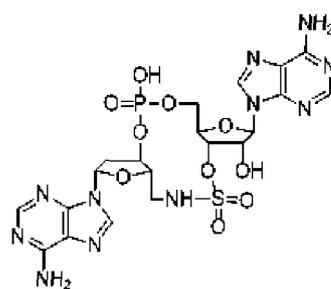
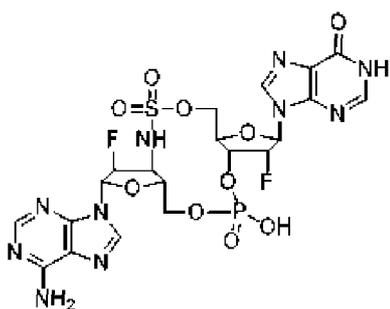
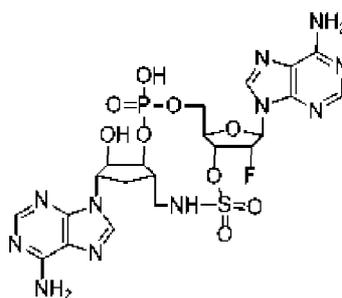
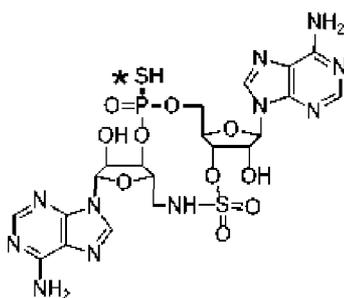
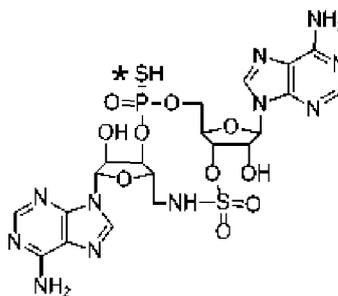
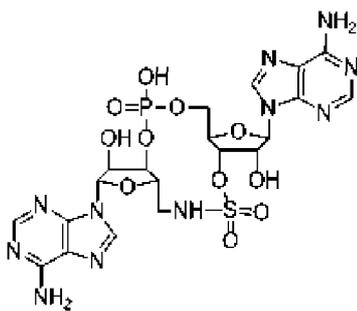
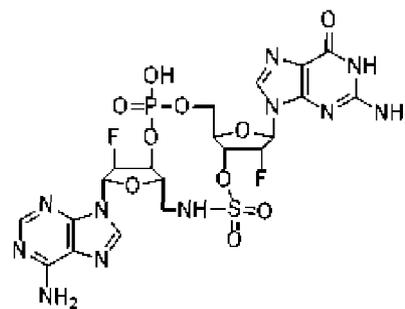
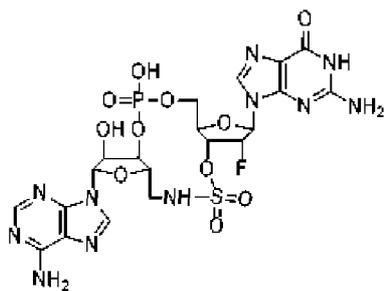


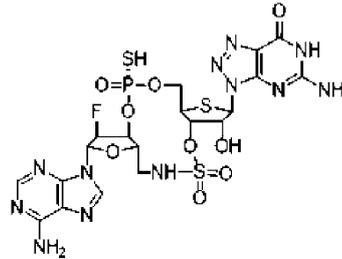
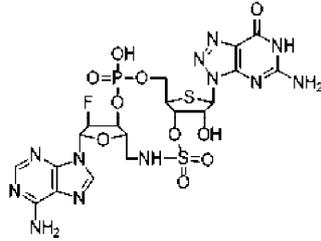
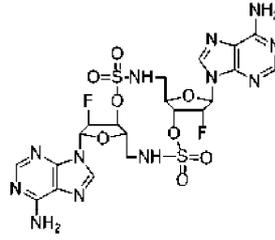
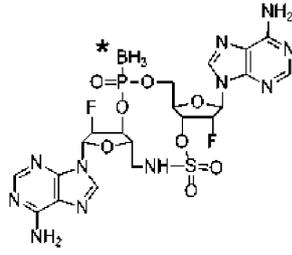
Аспект 3. Соединение по аспекту 1, в котором B_2 представляет собой **b6**.



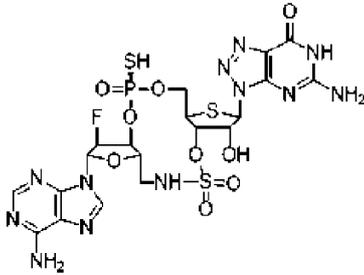
Аспект 4. Соединение по аспекту 1, которое представляет собой







, или



или их фармацевтически приемлемую солевую форму.

Аспект 5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из аспектов 1-4 и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента и фармацевтически приемлемого разбавителя.

Аспект 6. Фармацевтическая композиция по аспекту 5, причем композиция представлена в твердой дозированной форме для перорального введения.

Аспект 7. Фармацевтическая композиция по аспекту 5, причем композиция представляет собой сироп, эликсир или суспензию.

Аспект 8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по аспекту 4 и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента и фармацевтически приемлемого разбавителя.

Аспект 9. Способ лечения заболевания, синдрома или состояния, модулируемого STING, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по аспекту 1.

Аспект 10. Способ лечения заболевания, синдрома или состояния, причем на указанное заболевание, синдром или состояние влияет агонизм в отношении STING, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по аспекту 1.

Аспект 11. Способ по аспекту 10, в котором указанное заболевание, синдром или состояние представляет собой рак.

Аспект 12. Способ по аспекту 11, в котором указанный рак выбран из группы, состоящей из меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого и фибросаркомы.

Аспект 13. Способ по аспекту 10, в котором указанное заболевание, синдром или состояние представляет собой вирусную инфекцию.

Аспект 14. Способ по аспекту 13, в котором вирусная инфекция представляет собой гепатит В.

Аспект 15. Способ лечения заболевания, синдрома или состояния, выбранного из группы, состоящей из вирусной инфекции, меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого и фибросаркомы, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции по аспекту 5.

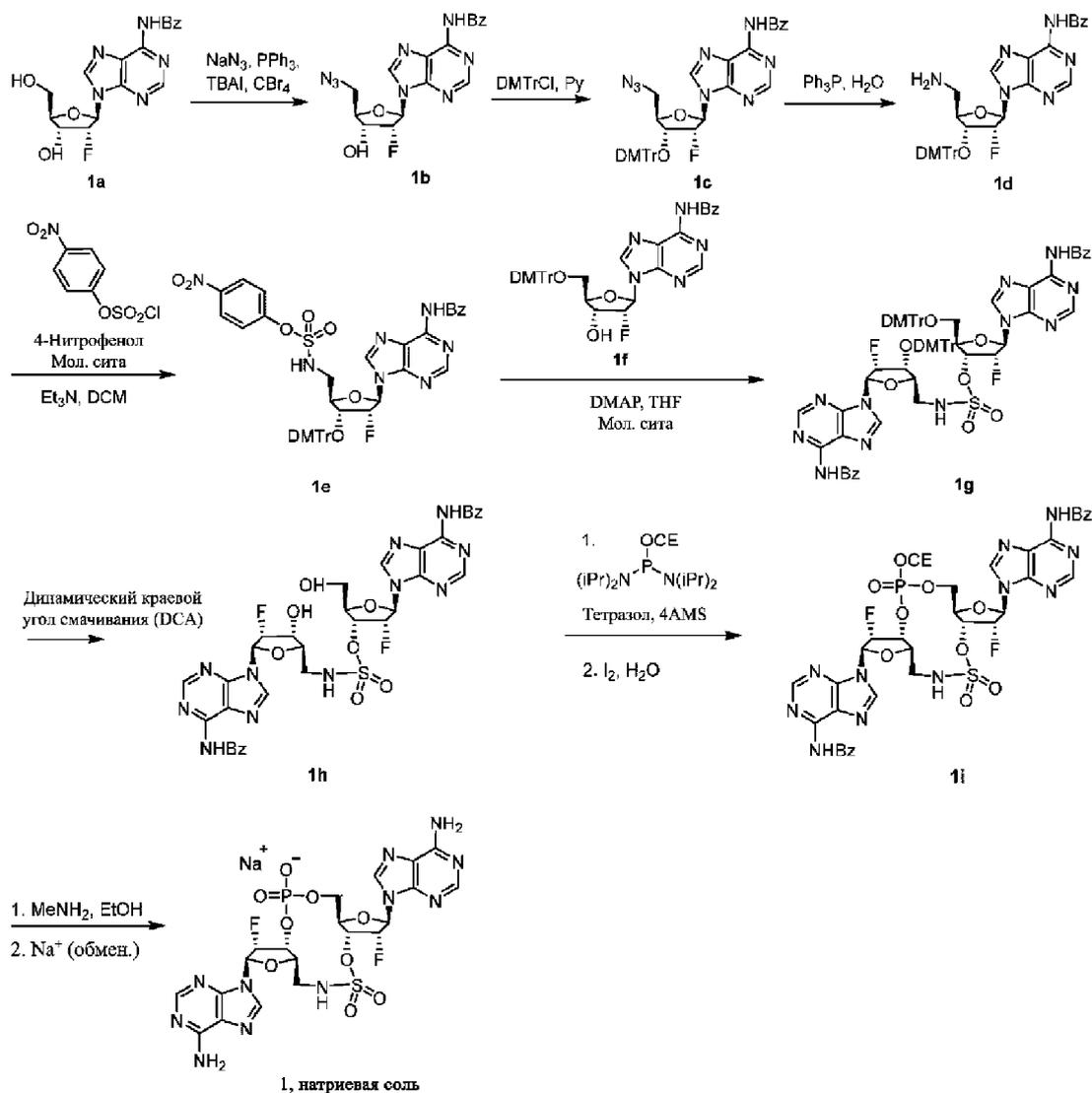
Аспект 16. Способ по аспекту 15, в котором вирусная инфекция представляет собой гепатит В.

Аспект 17. Применение соединения по аспекту 1 для получения лекарственного средства для лече-

ния заболевания, синдрома или состояния, выбранного из группы, состоящей из вирусной инфекции, меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого и фибросаркомы у пациента.

Аспект 18. Применение соединения по аспекту 1 для применения в способе лечения заболевания, синдрома или состояния, выбранного из группы, состоящей из вирусной инфекции, меланомы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого и фибросаркомы у пациента.

Пример 1. Соединение 1.



Стадия 1. К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 1a (7,5 г, 20,08 ммоль), трифенилфосфина (7,90 г, 30,13 ммоль), TBAI (1,48 г, 4,01 ммоль) и NaN_3 (5,22 г, 80,35 ммоль) в DMF (80 мл) частями добавляли CBr_4 (9,99 г, 30,13 ммоль) при 0°C получением желтой суспензии. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч и нагревания при 35°C в течение 48 ч реакционную смесь объединяли с другой порцией (в том же масштабе) и медленно добавляли к смеси 600 мл насыщенного водного NaHCO_3 , 500 мл МТВЕ и 40 мл EtOAc (3 фазы) при энергичном перемешивании. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией; фильтровальный осадок переносили в колбу объемом 100 мл, в которую добавляли 40 мл DCM и 8 мл EtOH ; полученную суспензию обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 30 мин. Впоследствии твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения 1b в виде белого твердого вещества (12,9 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 11,28 (уш. д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,82-8,69 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,05 (уш. д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,69-7,59 (м, 1H), 7,59-7,48 (м, 1H), 6,41 (уш. д, $J=19,8$ Гц, 1H), 5,95 (уш. с, 1H), 5,78-5,55 (м, 1H), 4,86-4,70 (м, 1H), 4,12 (уш. с, 1H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,57 (уш. дд, $J=5,7, 13,6$ Гц, 1H), 3,34 (с, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) -201,61 (тд, $J=20,5, 52,8$ Гц), ИЭР-МС: $m/z=398,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Промежуточное соединение 1b перед использованием дважды совместно выпаривали с пиридином (60 мл). К раствору промежуточного соединения 1b (6 г, 15,06 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли DMTrCl (10,2 г, 30,12 ммоль) и DMAP (920 мг, 7,53 ммоль) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C с получением желтого раствора. Реакционную смесь объединяли с

другой порцией (в том же масштабе) и концентрировали при пониженном давлении; остаток растворяли в DCM (150 мл) и медленно вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (100 мл) при энергичном перемешивании. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (100 мл \times 2). Впоследствии органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желтого остатка. Путем очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% EtOAc в петролейном эфире) получали промежуточное соединение 1c в виде желтого твердого вещества (12,6 г, 88%). ИЭР-МС: $m/z=701,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. PPh_3 в один прием добавляли к раствору промежуточного соединения 1c (12,6 г, 17,98 ммоль) в THF (100 мл) (6,6 г, 25,1 ммоль) при кт; после перемешивания при 40°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 добавляли H_2O (50 мл) и полученную смесь перемешивали в течение еще 12 ч с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь впоследствии концентрировали при пониженном давлении и разделяли оставшийся водный слой между DCM/ H_2O (80/30 мл). Водный слой экстрагировали DCM (40 мл \times 2). Впоследствии органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества. Посредством очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% MeOH в DCM) получали промежуточное соединение 1d в виде белого твердого вещества (11,6 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,93 (уш с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (уш д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,33-7,19 (м, 4H), 6,82 (дд, $J=6,9, 8,9$ Гц, 4H), 6,17 (дд, $J=1,5, 17,6$ Гц, 1H), 4,64 (ддд, $J=4,4, 7,6, 19,4$ Гц, 1H), 4,57-4,36 (м, 1H), 4,18-4,08 (м, 1H), 3,77 (д, $J=5,3$ Гц, 6H), 2,94 (дд, $J=2,4, 14,2$ Гц, 1H), 2,64 (дд, $J=4,3, 14,3$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) - 197,03 (уш. с, 1F), ИЭР-МС: $m/z=675,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Раствор хлорсульфата 4-нитрофенила (768 мг, 3,23 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) быстро добавляли к смеси промежуточного соединения 1d (727 мг, 1,07 ммоль), 4-нитрофенола (449 мг, 3,23 ммоль), Et_3N (654 мг, 6,46 ммоль) и активированных молекулярных сит 4A (~1 г) в безводном CH_2Cl_2 (15 мл) в атмосфере N_2 при -78°C. Впоследствии реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Реакционную смесь объединяли с другими порциями и фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат промывали насыщенным водным NaHCO_3 (200 мл \times 4). Впоследствии органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желтого остатка, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения 1e (16 г, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,93-8,81 (м, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,11-7,92 (м, 5H), 7,67-7,58 (м, 1H), 6,86 (уш. т, $J=7,7$ Гц, 4H), 6,20 (уш. дд, $J=5,1, 13,7$ Гц, 1H), 5,34-5,23 (м, 2H), 5,16 (уш. т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,73 (уш. с, 1H), 3,90 (уш. с, 1H), 3,79 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 3,23 (уш. д, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,89 (уш. дд, $J=8,7, 12,6$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) - 199,28-205,90 (м, 1F). ИЭР-МС: $m/z=876,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 1e (750 мг, 0,857 ммоль) и промежуточное соединение 1f (482 мг, 0,714 ммоль) растворяли в безводном THF (8 мл). К смеси добавляли порошок активированного молекулярного сита (2 г, 4Å). После перемешивания при КТ в течение 1 ч к смеси добавляли DMAP (435 мг, 7,4 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 40 ч при КТ порошок молекулярного сита удаляли фильтрованием, тщательно промывали EtOAc (100 мл). Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1 \times 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (1 \times 20 мл) и деионизированной H_2O (1 \times 20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-15% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 1g (880 мг, выход: 72%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z=1412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Стадия 6. К раствору промежуточного соединения 1g (800 мг, 0,566 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтилсилан (5 мл) и 6% DC A в DCM (10 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 40 мин при кт ее разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1 \times 20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1 \times 20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (1 \times 35 мл), и объединенные органические экстракты последовательно высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-15% MeOH в EtOAc) с получением промежуточного соединения 1h (408 мг, выход: 89%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z=808$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

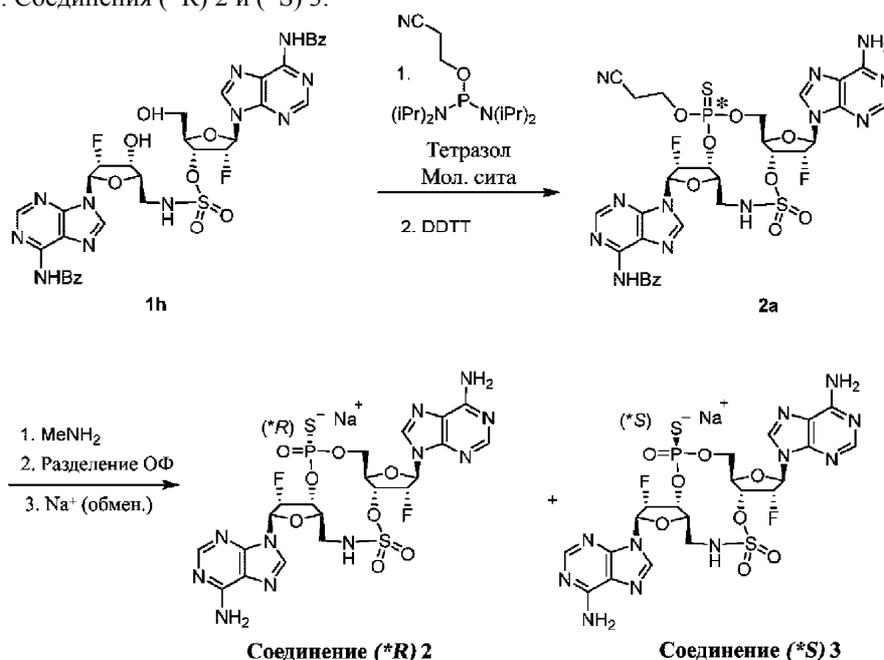
Стадия 7. Промежуточное соединение 1h (84 мг, 0,104 ммоль) совместно выпаривали с безводной смесью толуол:ацетонитрил (1:1, об./об., 3 \times 10 мл), а впоследствии растворяли в безводном THF (5 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин до полного растворения соединения 1h. Впоследствии к смеси добавляли порошок молекулярных сит 4Å (0,5 г) и 0,45 М тетразола в ацетонитриле (1,15 мл, 0,52 ммоль). Полученную гетерогенную смесь барботировали аргоном в течение 4 мин. После перемешивания смеси при КТ в течение 10 мин к ней в течение 30 мин добавляли раствор 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (47 мг, 0,156 ммоль, 1,5 экв в 2 мл CH_3CN) при КТ. После перемешивания реакционной смеси в течение 1,5 ч смесь фильтровали и твердые вещества отмывали EtOAc.

Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением фосфитного промежуточного соединения. МС: $m/z=907 [M+H]^+$. Полученную смесь использовали непосредственно на следующей стадии. Добавляли йод (0,5 М в смеси THF:H₂O:Py 8:1:1, об./об./об.). После перемешивания реакционной смеси при КТ в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл). Избыток йода гасили насыщенным водным Na₂S₂O₃. Органическую и водную фазы разделяли. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1×20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (1×20 мл). Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (1×20 мл). Объединенные органические слои досуха концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% MeOH в дихлорметане) с получением промежуточного соединения 1i (45 мг). ИЭР-МС: $m/z=923 [M+H]^+$.

Стадия 8. Насыщенный раствор метиламина в этаноле (6 мл) смешивали с промежуточным соединением 1i (45 мг) при КТ. После перемешивания в течение 2 ч при КТ реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное твердое вещество промывали DCM (15 мл) и осадок собирали фильтрованием и очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: Synergi 4 мкм, Hydro RP, 250 мм×30 мм, подвижная фаза: буфер А: 50 мМ ацетата триэтиламония в H₂O; буфер В: 50 мМ ацетата триэтиламония в CH₃CN, градиент: 0-40% В в течение 30 мин, скорость потока 24 мл/мин) с получением соединения 1 (9,1 мг) в виде соли ацетата триэтиламония. ИЭР-МС: $m/z: 660 [M-1]^+$.

Смолу Dowex 50W×8, 200-400 (5 мл, H-форма) помещали в стакан и промывали деионизированной водой (30 мл). Впоследствии к смоле добавляли 15% H₂SO₄ в деионизированной воде, смесь осторожно перемешивали в течение 5 мин и декантировали (30 мл). Смолу переносили на колонку с 15% H₂SO₄ в деионизированной воде и промывали 15% H₂SO₄ (по меньшей мере 4 объема колонки [CV]) и впоследствии деионизированной водой до достижения нейтрального pH колонки. Смолу переносили обратно в стакан, добавляли раствор 15% NaOH в деионизированной воде и смесь осторожно перемешивали в течение 5 мин и декантировали (1×). Смолу переносили на колонку и промывали 15% NaOH в воде (по меньшей мере 4 объема колонки) и впоследствии деионизированной водой до достижения нейтрального pH в колонке. Соединение 1 в виде соли ТЕАА (9,1 мг) растворяли в минимальном количестве деионизированной воды, добавляли в верхнюю часть колонки и элюировали деионизированной водой. Соответствующие фракции CDN по данным УФ-детекции объединяли и лиофилизировали с получением соединения 1 в виде белых твердых хлопьев (8,45 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,85-7,95 (м, 3H), 6,89 (уш. с, 1H), 6,10-6,20 (м, 2H), 5,71 (д, J=3,2 Гц, 0,5H), 5,58 (д, J=3,2 Гц, 0,5H), 5,20-5,30 (м, 1,5H), 5,10-5,16 (м, 0,5H), 4,80-4,90 (м, 1H), 4,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,35-4,43 (м, 2H), 4,01-4,07 (м, 1H), 3,71 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,41 (д, J=13,2 Гц, 1H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) -1,67; ¹⁹F ЯМР (379 МГц, D₂O): δ два широких пика -197,03, -200,48 м. д. ИЭР-МС: $m/z: 660 [M-H]^+$.

Пример 2. Соединения (*R) 2 и (*S) 3.



Стадия 1. Промежуточное соединение 1h (140 мг, 0,173 ммоль) совместно выпаривали со смесью сухого растворителей толуол/ацетонитрил (1:1, об./об., 3×30 мл), впоследствии растворяли в безводном THF (8 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин до полного растворения промежуточного соединения 1h. Впоследствии к смеси добавляли порошок молекулярных сит 4Å (1 г) и 0,45 М тетразола в ацетонитриле (3,0 мл, 1,38 ммоль). Полученную гетерогенную смесь барботировали аргоном в течение

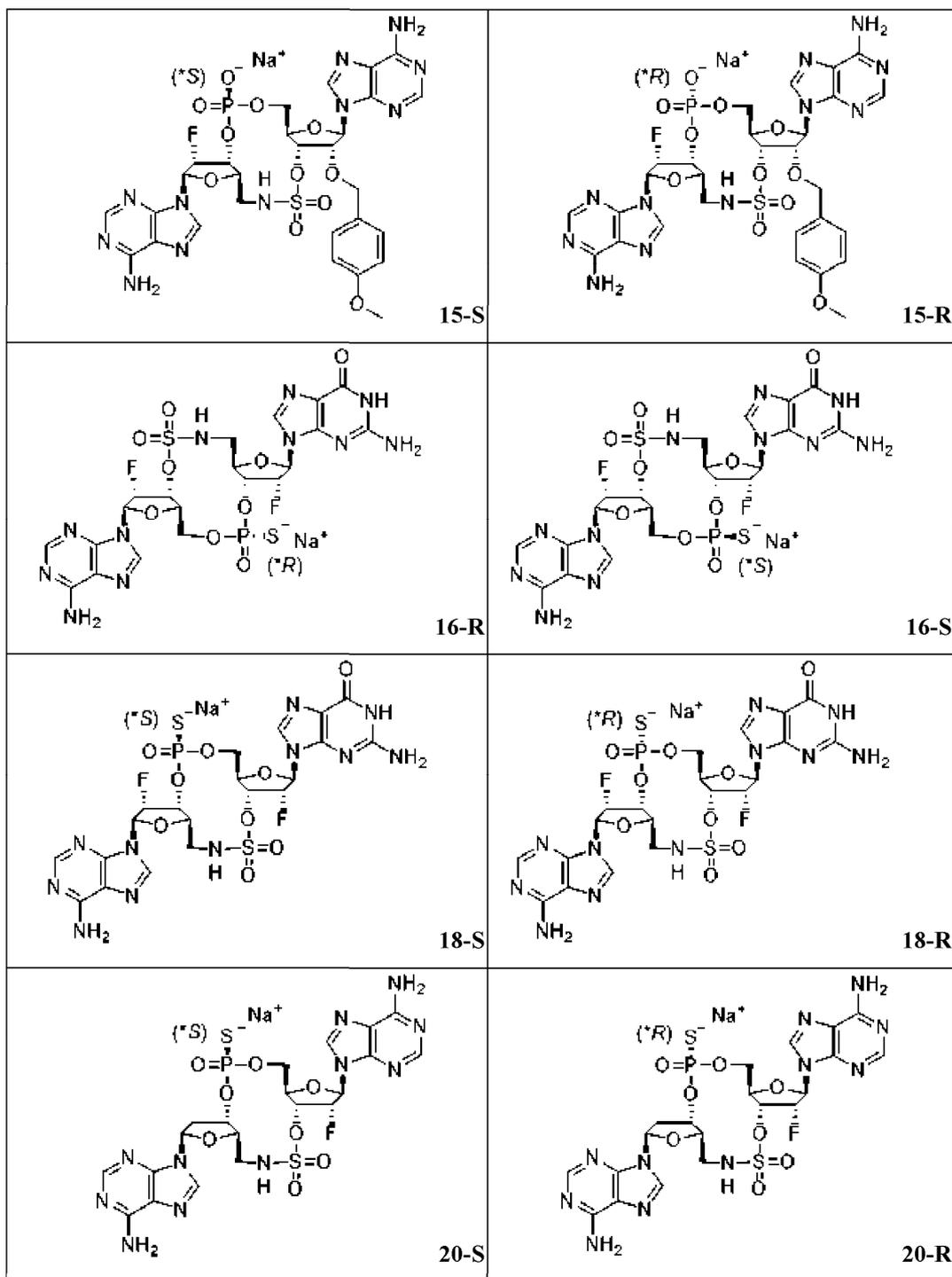
4 мин. После перемешивания смеси при кт в течение 10 мин к ней в течение 30 мин добавляли раствор 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (84 мг, в 3,08 мл CH₃CN, 0,277 ммоль) при кт. После перемешивания в течение 90 мин реакционную смесь фильтровали и промывали твердые вещества в THF (15 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли раствор DDTT (177 мг, 0,865 ммоль) в пиридине (5 мл) с получением остатка. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (1×20 мл) и соевым раствором (1×20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (1×40 мл). Объединенные органические слои концентрировали до суха и полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 2a (220 мг) в виде смеси Р-изомеров. ИЭР-МС: m/z=939 [M+H]⁺.

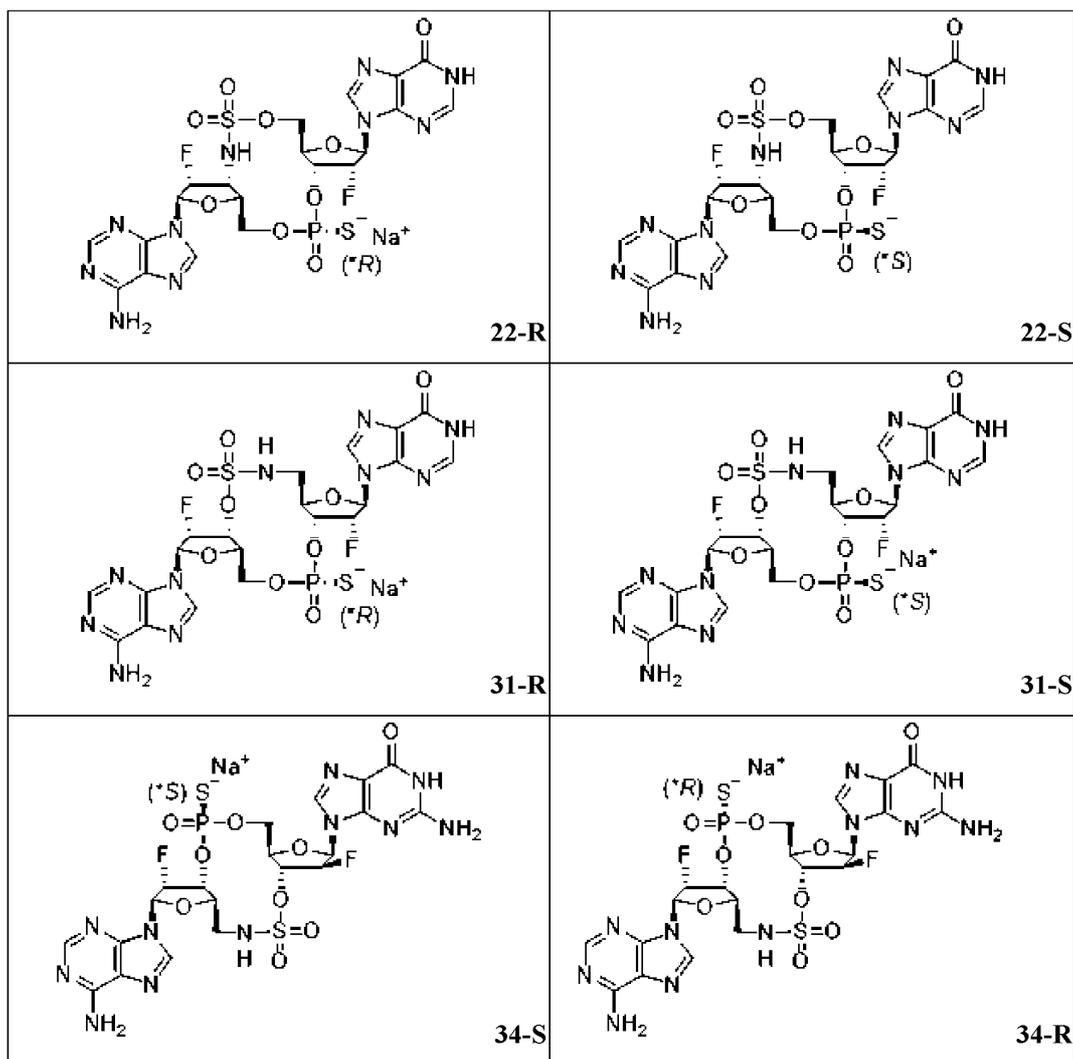
Стадия 2. Промежуточное соединение 2a (220 мг) подвергали воздействию концентрированного раствора метиламина в этаноле (10 мл) при кт. После перемешивания в течение 2,5 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное твердое вещество промывали DCM (15 мл) и осадок собирали фильтрованием и очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Synergi 4 мкм, Hydro RP, 250 мм×30 мм, подвижная фаза: буфер А: 50 мМ ацетата триэтиламония в H₂O; буфер В: 50 мМ ацетата триэтиламония в CH₃CN, градиент: 0-40% В в течение 30 мин, скорость потока 24 мл/мин) с получением соединения (*R) 2 (11,2 мг) в виде второго элюируемого изомера, и соединения (*S) 3 (12,8 мг) в виде первого элюируемого изомера.

Смолу Dowex 50W×8, 200-400 (5 мл, H-форма) помещали в стакан и промывали деионизированной водой (30 мл). Впоследствии к смоле добавляли 15% H₂SO₄ в деионизированной воде, смесь осторожно перемешивали в течение 5 мин и декантировали (30 мл). Смолу переносили на колонку с 15% H₂SO₄ в деионизированной воде и промывали 15% H₂SO₄ (по меньшей мере 4 объема колонки [CV]) и впоследствии деионизированной водой до достижения нейтрального pH. Смолу переносили обратно в стакан, добавляли раствор 15% NaOH в деионизированной воде и смесь осторожно перемешивали в течение 5 мин и декантировали (1×). Смолу переносили на колонку и промывали 15% NaOH в H₂O (по меньшей мере 4 объема колонки) и впоследствии деионизированной водой до достижения нейтрального pH. Аналоги триметиламония 2 (11,2 мг) и 3 (12,8 мг) растворяли в минимальном количестве деионизированной воды, добавляли в верхнюю часть колонки и элюировали деионизированной водой. Соответствующие фракции объединяли и лиофилизировали с получением соединения (*R) 2, (натриевая соль) (10,9 мг) в виде рыхлого белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м. д. 8,22 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,20-6,33 (м, 2H), 5,68 (д, J=4,4 Гц, 0,5H), 5,55 (д, J=4,4 Гц, 0,5H), 5,51 (д, J=4,4 Гц, 0,5H), 5,38 (д, J=4,4 Гц, 0,5H), 5,20-5,32 (м, 1H), 4,90-4,99 (м, 1H), 4,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,38 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,31 (д, J=12 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=4,4 и 12 Гц, 1H), 3,66 (д, J=12 Гц, 1H), 3,33 (д, J=12 Гц, 1H); ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O): δ м. д. 54,368; ¹⁹F ЯМР (379 МГц, D₂O): δ м. д. двух широких пиков -198,08, -200,09; ИЭР-МС: m/z: 676 [M-H]⁻.

С помощью аналогичного протокола соединение (*S) 3 превращали в его натриевую соль (12,1 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м. д. 7,90 (м, 3H), 6,92 (уш. с, 1H), 6,10-6,15 (м, 2H), 5,69 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 5,57 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 5,20-5,28 (м, 1,5H), 5,14 (уш. с, 0,5 H), 4,90-4,97 (м, 1H), 4,52-4,60 (м, 1H), 4,47 (д, J=12 Гц, 1H), 4,39 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=6,4 и 12 Гц, 1H), 3,69 (д, J=12 Гц, 1H), 3,35 (д, J=12 Гц, 1H); ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O): δ м. д. 55,136; ¹⁹F ЯМР (379 МГц, D₂O): δ двух широких пиков - 196,439, -200,613 м. д.; ИЭР-МС: m/z: 676 [M-H]⁻.

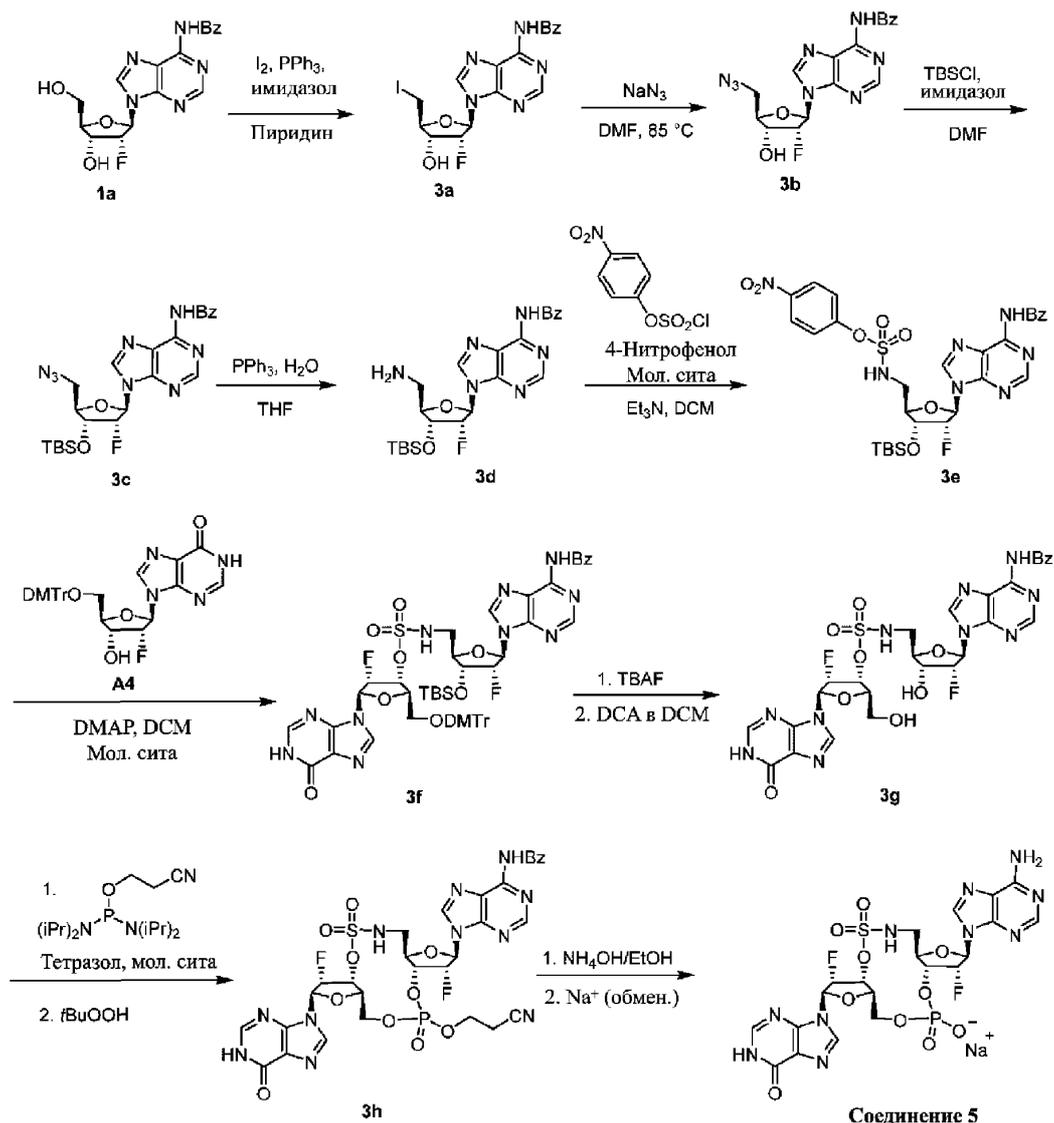
Соединения (*S) 15, (*R) 15, (*R) 16, (*S) 16, (*S) 18, (*R) 18, (*S) 20, (*R) 20, (*R) 22, (*S) 22, (*R) 31, (*S) 31, (*S) 34 и (*R) 34 получали аналогичным образом, начиная с соответствующих промежуточных соединений, выбранных из промежуточных соединений S1-S7 и A1-A27, и аналитические данные показаны в табл. 2.





Примечание. Соединения (*R)2 и (*S) 3 в альтернативном варианте осуществления получали в соответствии с примером 10.

Пример 3. Соединение 5.



Стадия 1. Имидазол (18,2 г, 267,9 ммоль), трифенилфосфин (52,7 г, 200,9 ммоль) и йод (51,0 г, 201,6 ммоль) добавляли к раствору N6-бензоил-2'-деокси-2'-фторадеозина (1a, 50 г, 113,9 ммоль) в безводном пиридине. Реакционную смесь перемешивали при $0 \sim 5^\circ C$ в течение 12 ч в атмосфере N_2 , после чего концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в DCM (500 мл) с последующим добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия (500 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем осадок собирали фильтрованием. Фильтровальный осадок перекристаллизовали из MeCN/ H_2O (8/1, 400 мл) с получением промежуточного соединения 3a (42 г, выход: 65%). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) м. д. 11,26 (уш. с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,06 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,64 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,42 (дд, $J=19,5, 1,5$ Гц, 1H), 6,01 (уш. с, 1H), 5,74 (дд, $J=52,5, 2,5$ Гц), 4,57 (дт, $J=20, 6,5$ Гц, 1H), 3,96 (дд, 10,5, 6 Гц, 1H), 3,67 (дд, $J=11,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,50 (дд, $J=11, 6,5$ Гц, 1H); ИЭР-МС: $m/z=484,4 [M+H]^+$.

Стадия 2. Азид натрия (8,07 г, 124,2 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3a (20 г, 41,4 ммоль) в безводном DMF. Реакционную смесь перемешивали при $85^\circ C$ в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (2 л) и перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали фильтрованием и высушивали с получением промежуточного соединения 3b (15 г, выход: 90%). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 11,22 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,06 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,65 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,43 (д, $J=19,5$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J=6$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J=52,8$ Гц, 2,8H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,14 (уш. с, 1H), 3,76 (дд, $J=13,5, 2,5$ Гц, 1H), 3,59 (дд, $J=13,8, 5,8$ Гц, 1H); ИЭР-МС: $m/z=399,0 [M+H]^+$.

Стадия 3. TBSCl (6,81 г, 45,2 ммоль) и имидазол (3,84 г, 56,5 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3b (15 г, 37,7 ммоль) в безводном DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере N_2 , после чего концентрировали в вакууме при $55^\circ C$. Полученный осадок растворяли в EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали с помо-

шью Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха при 45°C при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 20-40% EtOAc в гептане) с получением промежуточного соединения **3c** (16 г, выход: 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м. д. 0,18 (с, 6H), 0,95 (с, 9H), 3,52 (дд, $J=13,6$, 4,3 Гц, 1H), 3,78 (дд, $J=13,6$, 3,0 Гц, 1H), 4,25 (м, $J=7,2$, 3,5, 3,5 Гц, 1H), 4,85 (ддд, $J=18,8$, 7,5, 4,5 Гц, 1H), 5,53 (ддд, $J=53,0$, 4,5, 1,8 Гц, 1H), 6,24 (дд, $J=18,2$, 1,9 Гц, 1H), 7,50-7,58 (м, 2H), 7,59-7,67 (м, 1H), 7,99-8,08 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,04 (уш. с, 1H); ИЭР-МС: $m/z=513,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Трифенилфосфин (12,28 г, 46,8 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **3c** (16 г, 31,2 ммоль) в THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего добавляли по каплям воду (2,25 г, 124,9 ммоль) в течение 30 мин. Перемешивание продолжали до полного превращения. Добавляли рTSA (5,4 г) и продолжали перемешивание в течение еще 10 мин. Реакционный раствор выпаривали досуха при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в DCM и промывали водой. Органическую фазу высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: от 1 до 5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения **3d** в виде его соли рTSA (12 г, выход: 58%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 0,18 (с, 3H), 0,17 (с, 3H), 0,95 (с, 9H), 2,29 (с, 3H), 3,26-3,28 (уш. м, 2H), 4,24 (уш. м, 1H), 4,86-4,93 (м, 1H), 5,82 (дт, $J=52$, 3,6 Гц, 1H), 6,51 (дд, $J=18,2$, 2,6 Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J=7,4$, 1H), 8,00 (уш. с, 2H), 8,06 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); ИЭР-МС: $m/z=487,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. Промежуточное соединение **3d** (16 г соли рTSA, 24,3 ммоль), 4-нитрофенол (33,8 г, 242,9 ммоль) и Et_3N (29,5 г, 6,98 ммоль) растворяли в DCM (320 мл).

Реакционную смесь охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям хлорсульфата 4-нитрофенила (12,7 г, 53,5 ммоль) в DCM (80 мл). Реакционному раствору позволяли прогреться до 0°C , разбавляли DCM и промывали 1,0 М водн. NaH_2PO_4 . Органическую фазу высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 1-5% DCM в MTBE) с получением промежуточного соединения **3e** (9,5 г, выход: 87%). ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м. д.: 9,30 (уш. с, 1H), 8,89 (уш. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,27 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 8,15-8,11 (м, 1H), 8,02 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,64 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=8$ Гц, 2H), 7,41-7,38 (м, 2H), 6,14 (к, $J=5$ и 13 Гц, 1H), 5,55-5,43 (м, 1H), 4,72-4,69 (м, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,69 (т, $J=11$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H), 0,16 (с, 6H); ИЭР-МС: $m/z=688,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Промежуточное соединение **3e** (0,70 г, 1,02 ммоль), 5'-O-DMT-2'-F-дезоксидеозин (1f, 0,87 г, 1,53 ммоль) и DMAP (0,62 г, 5,1 ммоль) по отдельности растворяли в безводном DCM (3×4,0 мл, высушивали на соответствующем осушающем агенте перед применением), к каждому раствору добавляли большое количество активированных молекулярных сит с последующим встряхиванием в течение по меньшей мере 1,5 ч в инертной атмосфере. В колбу, содержащую раствор DMAP, добавляли раствор 5'-O-DMT-2'-F-дезоксидеозина с последующим добавлением раствора промежуточного соединения **3e** (в обоих случаях перенос осуществляли путем выливания всей смеси, включая молекулярные сита). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Молекулярные сита удаляли фильтрованием и тщательно промывали дихлорметаном. Фильтрат промывали насыщенным водным NaHCO_3 , и впоследствии экстрагировали водную фазу с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 1-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения **3f** (540 мг, выход: 47%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлорформ-d) δ м. д. 12,09 (уш. с, 1H), 9,42 (уш. с, 1H), 9,23 (уш. д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,06 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53-7,14 (м, 13H), 6,82 (д, $J=8,7$ Гц, 4H), 6,15-6,04 (м, 2H), 5,63-5,36 (м, 3H), 4,70-4,63 (уш. м, 1H), 4,41-4,36 (м, 2H), 3,73 (с, 6H), 3,64-3,45 (м, 4H), 0,94 (с, 9H), 0,17 (с, 3H), 0,15 (с, 3H); ИЭР-МС: $m/z=1121,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 1143,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

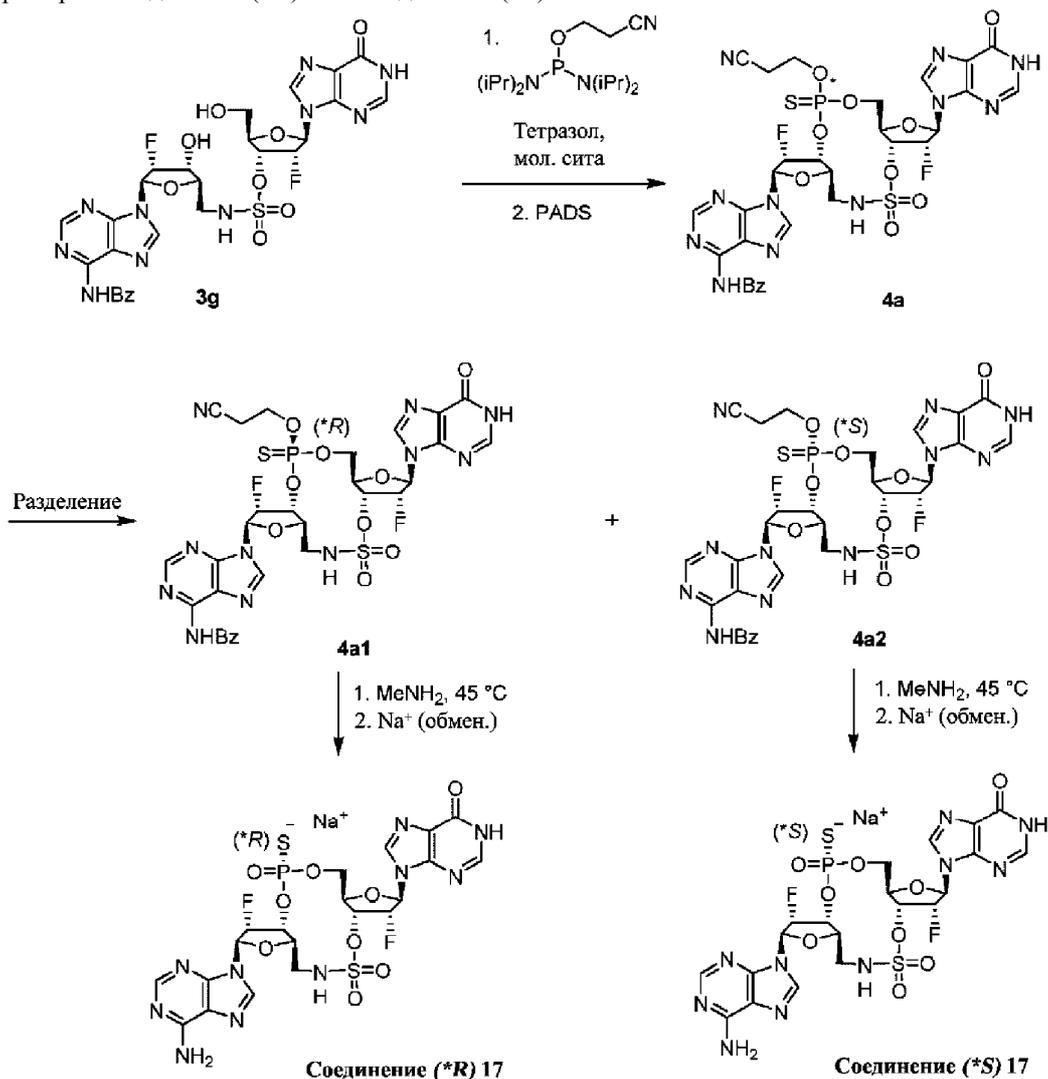
Стадия 7. TBAF (1,07 мл, 1 М в THF, 1,07 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **3f** (598 мг, 0,53 ммоль) в THF (9,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего разбавляли с использованием EtOAc и промывали насыщенным водным NH_4Cl . Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в DCM (24 мл), к которому добавляли воду (48 мкл, 2,6 ммоль) и дихлоруксусную кислоту (170 мкл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли пиридин (220 мкл, 2,7 ммоль) и небольшое количество метанола. Полученную смесь частично концентрировали при пониженном давлении и переносили на силикагелевую колонку для очистки (градиентное элюирование: 7-15% метанола в дихлорметане) с получением промежуточного соединения **3g** (360 мг, выход: 96%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,48 (уш. с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,67 (уш. с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 6,43-6,36 (дд, $J=20,1$, 2,1 Гц, 1H), 6,34-6,28 (дд, $J=16,5$,

3,0 Гц, 1H), 5,94 (д, J=6 Гц, 1H), 5,79-5,70 (м, 1H), 5,62-5,52 (м, 1H), 5,36 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,26-5,18 (м, 1H), 4,69-4,56 (уш. м., 1H), 4,29-4,27 (м, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,62-3,34 (м, 4H); ИЭР-МС: m/z=705,5 [M+H]⁺; 727,5 [M+Na]⁺; 806,7 [M+TEA]⁺.

Стадия 8. Раствор промежуточного соединения 3g (180 мг, 0,255 ммоль) и 1H-тетразола (0,45 М в MeCN (предварительно высушенный на молекулярных ситах 4Å (гранулы)), 1,13 мл, 0,51 ммоль) в смеси 1:1:1 MeCN/THF/DCM (6,9 мл) обрабатывали молекулярными ситами (гранулами) 4Å в течение по меньшей мере 2 ч с последующим добавлением 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (77 мг, 0,255 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (115,3 мг, 0,383 ммоль) тремя равными порциями до завершения реакции. Далее добавляли tBuOON (120 мкл, 5,5 М в декане, 0,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водную фазу повторно экстрагировали с помощью EtOAc и DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 2-15% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 3h (22,7 мг, выход: 11%), который использовали в таком виде на следующей стадии удаления защитных групп. ИЭР-МС: m/z=818,6 [M-H]⁻.

Стадия 9. Промежуточное соединение 3h (22,7 мг, 27 мкмоль) перемешивали в смеси 28% водного раствора гидроксида аммония и этанола (3/1, 2,5 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт, полученный после концентрирования в вакууме, очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: водный 0,25% бикарбонат аммония (A)-MeOH (B)) с получением соединения 5 в виде аммонийной соли. Соединение 5 превращали в натриевую соль элюированием колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с помощью водного раствора с получением 7,5 мг (выход: 35%) соединения 5 в виде рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ м. д. 8,72 (уш. с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,87 (уш. с, 2H), 6,28 (д, J=18,7 Гц, 1H), 6,29 (д, J=17,9 Гц, 1H), 5,38-5,65 (м, 1H), 5,31 (уш. с, 1H), 5,25 (дд, J=52,1, 3,7 Гц, 1H), 5,08 (дтд, J=24,5, 8,5, 8,5, 4,1 Гц, 1H), 4,26 (уш. д, J=7,7 Гц, 1H), 4,19 (уш. д, J=9,0 Гц, 1H), 4,12 (дт, J=12,2, 2,0 Гц, 1H), 3,81 (ддд, J=12,4, 4,3, 1,2 Гц, 1H), 3,53 (уш. дд, J=13,6, 3,5 Гц, 1H), 3,24 (уш. д, J=13,4 Гц, 1H); ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ м. д. -2,28 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=663,3 [M+H]⁺.

Пример 4. Соединение (*R) 17 и соединение (*S) 17.



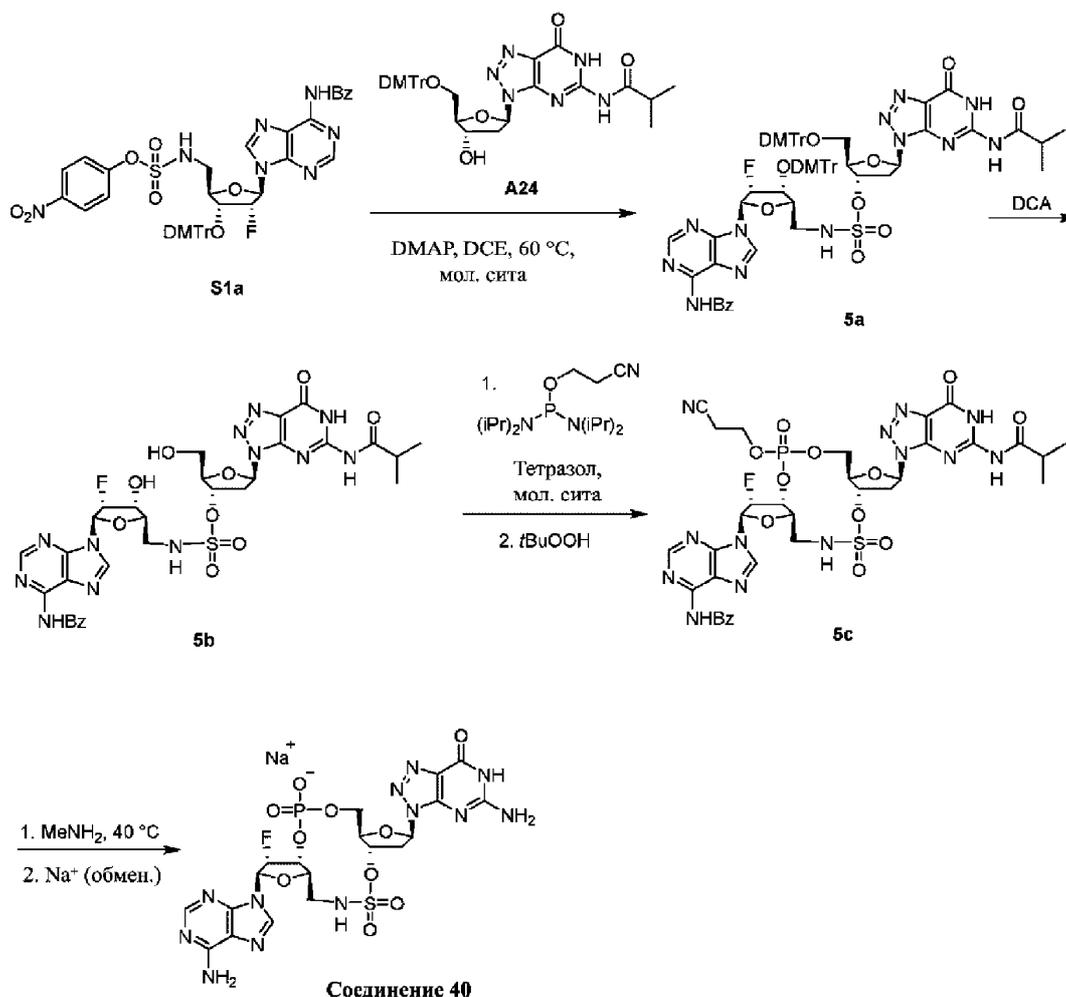
Стадия 1. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения 3g (0,5 мг, 0,71 ммоль) и Н-тетразола (8,28 мл 3-4% раствора в MeCN, высушен на молекулярных ситах до применения) в безводной смеси THF/MeCN (1:1, 100 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами 3А в атмосфере N_1 в течение 1 ч. Добавляли в один прием 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидит (230 мкл, 0,71 ммоль) и встряхивали реакцию смесь в течение 5 ч. Добавляли дополнительное количество 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (110 мкл, 0,35 ммоль) и продолжали встряхивание в течение 2 ч. Далее добавляли PADS (0,43 г, 1,42 ммоль) и встряхивали реакцию смесь в течение 18 ч. Молекулярные сита удаляли фильтрованием и промывали дихлорметаном. Фильтрат промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ и соевым раствором, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 4a в виде смеси Р-эпимеров. Изомеры очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 4a1 (77 г, выход: 11%, чистота: 85%) в виде первого элюируемого изомера и промежуточного соединения 4a2 (62 мг, выход: 3%, чистота: 62%) в виде второго элюируемого изомера. Промежуточное соединение 4a1. ИЭР-МС: $m/z=836,4 [M+H]^+$; промежуточное соединение 4a2. ИЭР-МС: $m/z=836,4 [M+H]^+$.

Стадия 2. Вышеуказанное промежуточное соединение 4a1 перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле (4 мл) при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с ацетонитрилом (3 мл). Осадок отфильтровывали и очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 10 мкм, 150×50 мм; подвижная фаза: водный 0,25% бикарбонат аммония (А)-MeOH (В); градиентное элюирование) с получением соединения(*R) 17 в виде белого твердого вещества после лиофилизации. Превращение в натриевую соль проводили элюированием водным раствором колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с получением рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации (26 мг, выход: 46%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, 80°C) δ м. д. 3,15-3,34 (м, 1H), 3,51-3,62 (м, 1H), 3,71-

3,82 (м, 1H), 4,16-4,40 (м, 3H), 5,14-5,76 (м, 4H), 6,30 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 7,05 (уш. с, 1H), 7,83 (уш. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,22 (с, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6 , 80°C) δ м. д. 52,85 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=679,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Используя аналогичный протокол, соединение (*S) 17 (натриевая соль) получали из промежуточного соединения 4a2 (выход: 24% от промежуточного соединения 4a2). ^1H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ м. д. 8,39 (с, 1H), 8,39 (уш. с, 1H), 7,89 (уш. с, 1H), 7,75 (уш. с, 1H), 6,48 (д, $J=18,7$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=20,3$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J=51,7$, 4,5 Гц, 1H), 5,74 (дд, $J=50,9$, 4,5 Гц, 1H), 5,48-5,60 (м, 1H), 5,08-5,21 (м, 1H), 4,54 (уш. д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,46 (уш. д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,34 (уш. д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=11,2$, 5,1 Гц, 1H), 3,73 (дд, $J=13,8$, 2,4 Гц, 1H), 3,39 (уш. д, $J=13,4$ Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ м. д. 54,84 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=679,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5. Соединение 40.



Стадия 1. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения S1a (1,65 г, 1,88 ммоль) и промежуточного соединения A24 (1,57 г, 2,45 ммоль) в безводном DCE (30 мл) и раствор DMAP (1,15 г, 9,42 ммоль) в безводном DCE (10 мл) высушивали на активированных молекулярных ситах в течение ночи. Два раствора объединяли и перемешивали при 60°C в атмосфере N_2 в течение 6 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали водой. Органическую фазу концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения 5a, которое непосредственно использовали в следующей стадии.

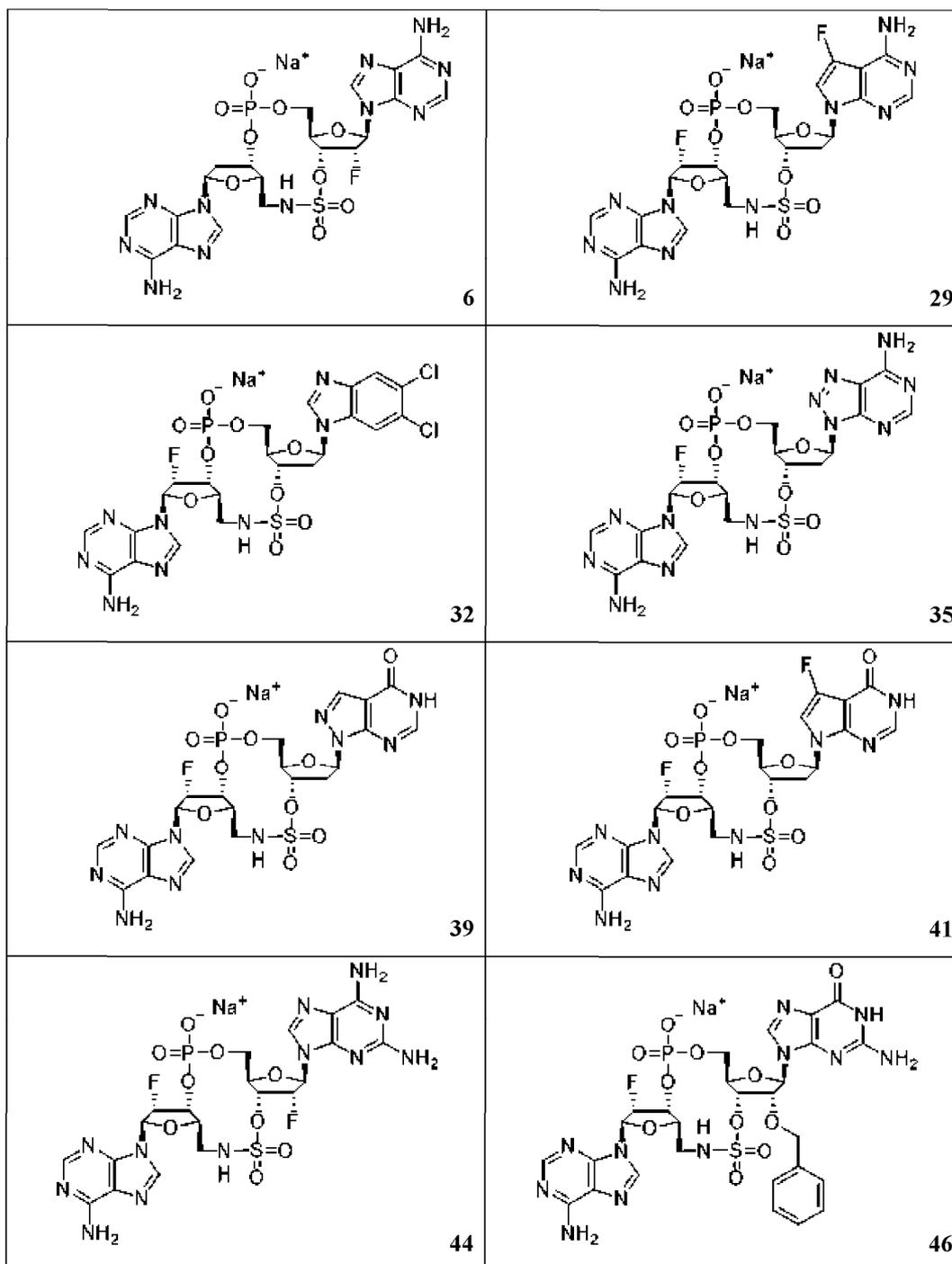
Стадия 2. Раствор вышеуказанного промежуточного соединения 5a в DCM (100 мл) обрабатывали водой (169 мг, 9,40 ммоль) и DCA (1,21 г, 9,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь промывали 5% водным раствором NaHCO_3 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазной флэш-хроматографии (градиентное элюирование: от 0 до 50% MeCN в воде) с получением промежуточного соединения 5b (0,6 г, выход: 41% от S1a). ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ (м. д.): 12,11 (уш. с, 2H), 11,26 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,53 (уш. с, 1H), 8,04 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,65 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,44-6,40 (м, 2H), 5,92 (уш. с, 1H), 5,63 (ддд, $J=1,8$, 3,5, 52,8 Гц, 1H), 5,27-5,25 (м, 1H), 4,92 (с, не разрешается, 1H), 4,65-4,60 (м, 1H), 4,19-4,17 (м, 1H), 4,12-4,09 (м, 1H), 3,51-3,34 (м, 5H), 2,83-2,75 (м, 2H), 1,12 (д,

$J=7,2$ Гц, 3H), 1,11 (д, $J=7,2$ Гц, 3H); ИЭР-МС: $m/z=773,2$ $[M+H]^+$.

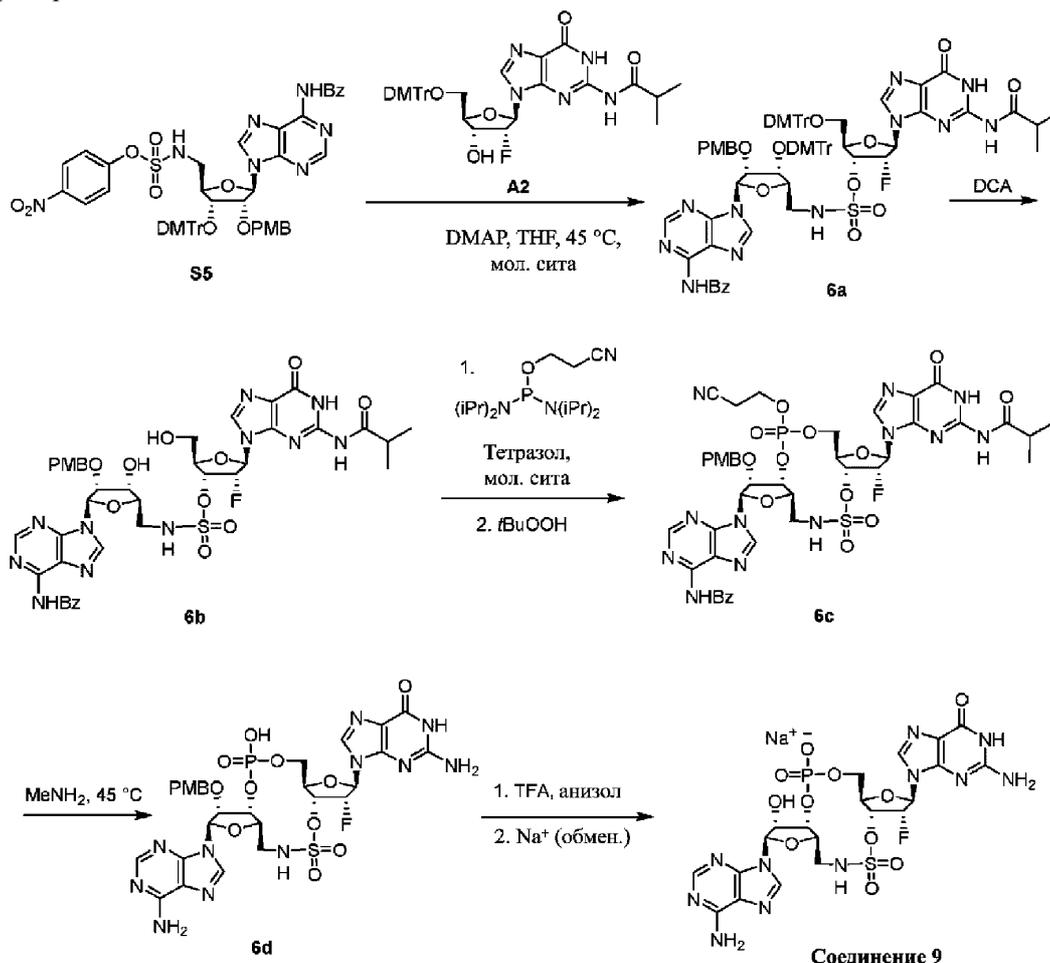
Стадия 3. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения 5b (200 мг, 0,259 ммоль) и 1H-тетразола (4,6 мл, 0,45 М в MeCN, 2,07 ммоль, высушен на молекулярных ситах до применения) в безводном THF (4 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами в течение 30 мин в атмосфере N_2 , после чего по каплям добавляли раствор 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (140 мг, 0,466 ммоль) в THF (1,6 мл) в течение 25 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли tBuOOH (414 мкл, 5,0 М в декане, 2,07 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли смесью растворителей DCM/MeOH (10/1) и фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали и очищали остаток посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 5c в виде белого твердого вещества (142 мг, выход: 62%). ИЭР-МС: $m/z=888,2$ $[M+H]^+$.

Стадия 4. Промежуточное соединение 5c (142 мг, 0,16 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле (10 мл) при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и промывали DCM. Неочищенный продукт, полученный после лиофилизации, очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 10 мкм, 150×40 мм; подвижная фаза: 10 мМ водный бикарбонат аммония (А) - MeCN (В); градиентное элюирование) с получением очищенного соединения 40 в виде белого твердого вещества после лиофилизации. Превращение в натриевую соль проводили элюированием водным раствором колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с получением рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации (82,5 мг, выход: 46%). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ м.д. 8,25-8,06 (м, 2H), 6,55 (уш. дд, $J=3,4$, 7,4 Гц, 1H), 6,48-6,36 (м, 1H), 5,59 (уш. д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,53-5,22 (м, 2H), 4,50 (уш. д., $J=9,3$, 1H), 4,37 (уш. д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,25-4,04 (м, 2H), 3,85-3,72 (м, 1H), 3,49 (уш. д., $J=12,8$ Гц, 1H), 3,43-3,29 (м, 1H), 3,11-2,95 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O): δ м.д. -198,05 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O): δ м.д. -1,64 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=661,0$ $[M+H]^+$.

Соединения 6, 29, 32, 35, 39, 41, 44 и 46 готовили аналогичным образом, начиная с соответствующих промежуточных соединений, выбранных из S1-S7 и A1-A27, и данные анализа приведены в табл. 2.



Пример 6. Соединение 9.



Стадия 1. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения **S5** (7,03 г, 7,07 ммоль) и промежуточного соединения **A2** (3,1 г, 4,71 ммоль) в безводном **THF** (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при избытке активированных молекулярных сит. Далее добавляли **DMAP** (2,88 г, 23,57 ммоль), реакционную смесь перемешивали при **45 °C** в течение 12 ч. Полученный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли **EtOAc**, после чего молекулярные сита удаляли фильтрованием. Фильтрат промывали насыщенным водным **NaHCO₃** и соевым раствором, высушивали с помощью **Na₂SO₄**, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-2% **MeOH** в **DCM**) с получением промежуточного соединения **6a** (5,3 г, выход: 75%). ИЭР-МС: $m/z=756,7 [M/2+H]^+$.

Стадия 2. Промежуточное соединение **6a** (4,4 г, 2,91 ммоль) растворяли в **DCM** (30 мл) с последующим добавлением воды (524 мкл, 29,09 ммоль) и **DCA** (490 мкл в **DCM** (10 мл), 5,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего добавляли пиридин (936 мкл, 11,64 ммоль) и **MeOH** (5 мл).

Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-5,3% **MeOH** в **DCM**) с получением промежуточного соединения **6b** (2,2, выход: 83%). ИЭР-МС: $m/z=908,3 [M+H]^+$.

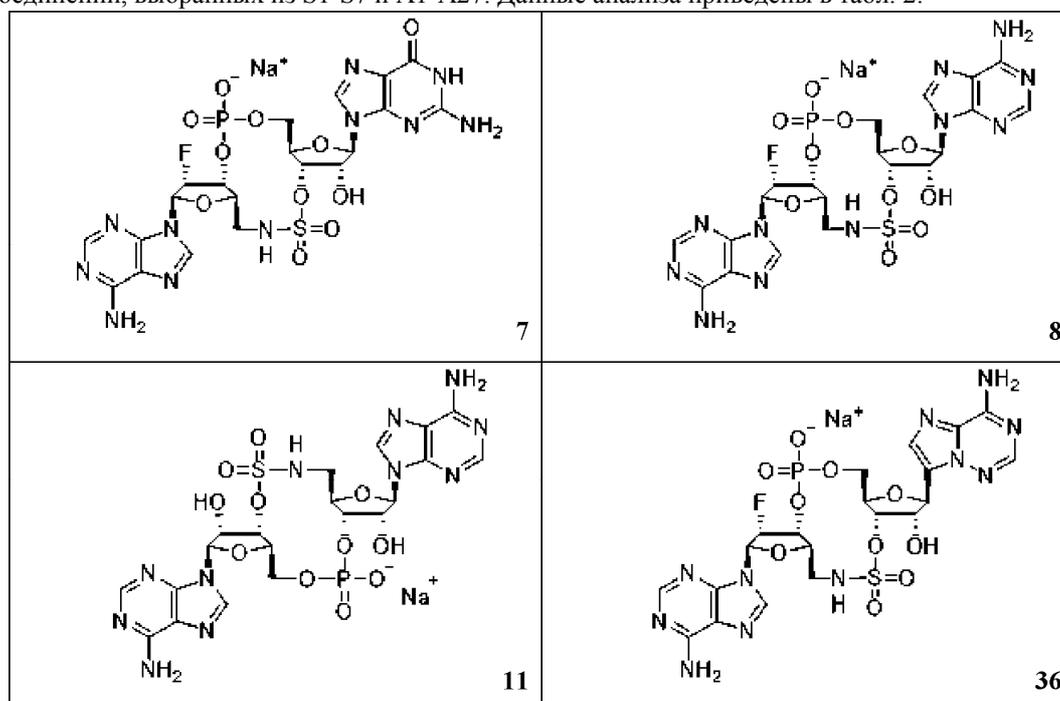
Стадия 3. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения **6b** (0,60 г, 0,66 ммоль) и **1H**-тетразола (5,79 мл, 3-4% раствор в **MeCN**, высушенный на молекулярных ситах **3A** перед применением) в безводной смеси растворителей **THF/MeCN** (1:1, 100 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами в течение 1 ч в атмосфере **N₂**, после чего в один прием добавляли **2-цианоэтил-N, N',N',N'**-тетра(изопропил)фосфордиамидит (210 мкл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь встряхивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество **2-цианоэтил-N, N',N',N'**-тетра(изопропил)фосфордиамидита (210 мг, 0,66 ммоль) и продолжали встряхивание в течение 2 ч. Затем добавляли раствор **tBuOOH** (160 мкл, 5,5 М в декане, 0,86 ммоль) и встряхивали реакционную смесь в течение ночи. Добавляли дополнительное количество **tBuOOH** (160 мкл 5,5 М раствора в декане, 0,86 ммоль) и встряхивали реакционную смесь в течение еще одного часа. Молекулярные сита удаляли фильтрованием и промывали ди-

хлорметаном. Фильтрат промывали смесью насыщенного водного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и насыщенного водного NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 6с (0,12 г, выход: 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 12,12 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 11,22 (с, 1H), 8,71 (уш. т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,05 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,62-7,69 (м, 1H), 7,53-7,60 (м, 2H), 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,72 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 0,00 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,19 (дд, $J=14,1, 3,8$ Гц, 1H), 5,55-5,58 (м, 1H), 5,64 (дт, $J=50,7, 4,0$ Гц, 1H), 5,48 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,14 (дт, $J=12,5, 4,8$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,36-4,44 (м, 1H), 4,42 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,31 (уш. д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,07-4,13 (м, 1H), 3,71-3,77 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 1H), 3,40-3,51 (м, 1H), 3,28-3,35 (м, 1H), 2,75 (спт, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,11 (д, $J=6,5$ Гц, 6H); ИЭР-МС: $m/z=1023,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

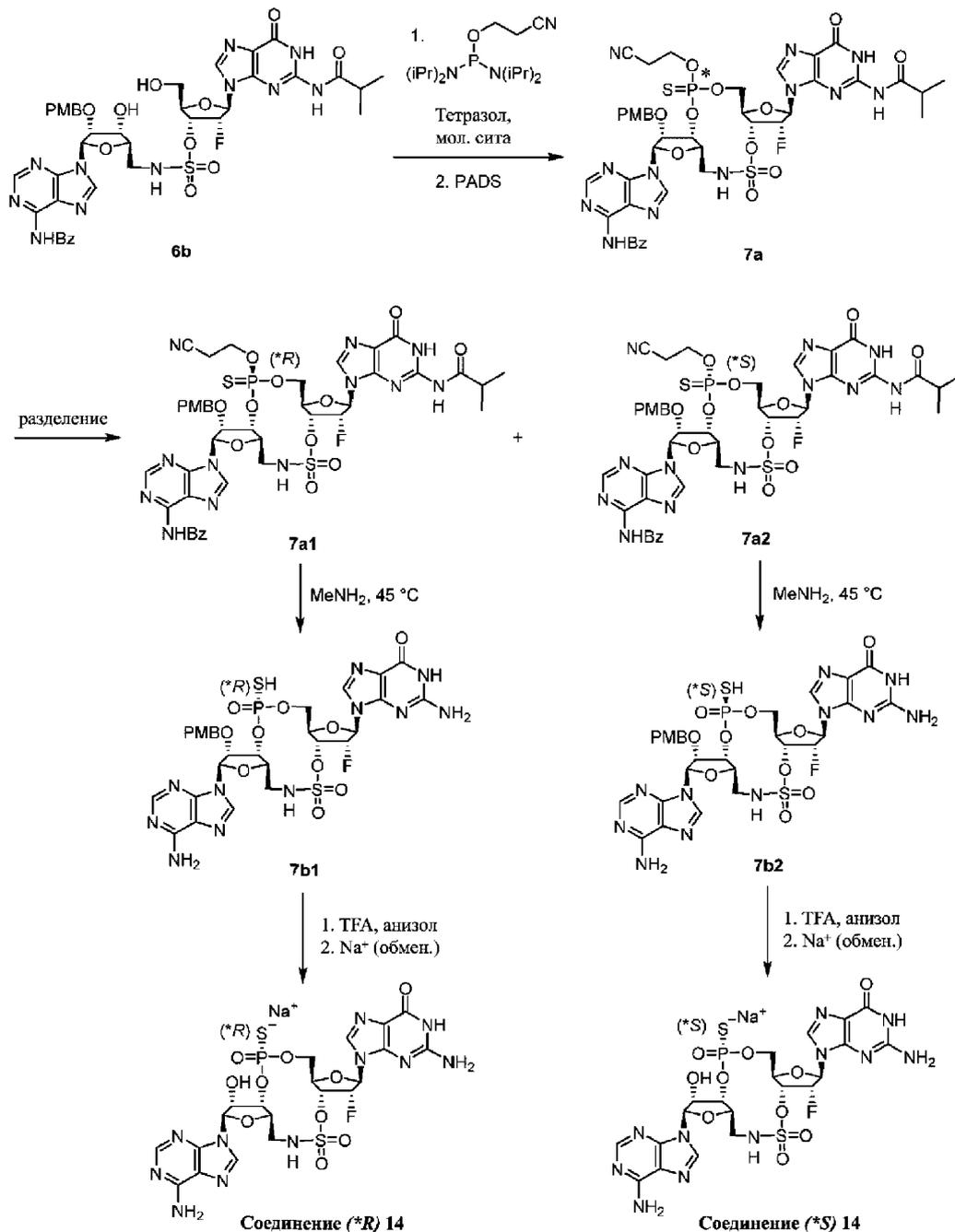
Стадия 4. Промежуточное соединение 6с (0,12 г, 0,072 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле (10 мл) при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с ацетонитрилом (3 мл). Осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом и высушивали с получением промежуточного соединения 6д, которое использовали в таком виде на следующей стадии. ИЭР-МС: $m/z=794,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия 5. Раствор анизол (0,16 мл, 1,48 ммоль) в TFA (1,13 мл, 14,78 ммоль) при 0°C добавляли к вышеуказанному промежуточному соединению 6д. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 75 мин, после чего большую часть TFA удаляли постоянным потоком N_2 . Частично сконцентрированную реакционную смесь подщелачивали добавлением концентрированного метиламина (33% раствор в EtOH , 1,83 мл, 14,8 ммоль) при 0°C , после чего дополнительно концентрировали досуха путем продувки N_2 . Полученный остаток растирали с MeCN . Осадок отфильтровывали и очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 10 мкм, 150×50 мм; подвижная фаза: водный 0,25% бикарбонат аммония (A)- MeOH (B); градиентное элюирование) с получением очищенного соединения 6 в виде белого твердого вещества после лиофилизации. Превращение в натриевую соль проводили элюированием водным раствором колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с получением рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации (30 мг, выход: 58% от промежуточного соединения 6с). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ м. д. 8,39 (уш. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,91 (уш. с, 2H), 6,42 (уш. с, 2H), 6,37 (уш. с, 1H), 6,11 (д, $J=17,1$, 1H), 5,92 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,35-5,58 (м, 1H), 5,25 (уш. д, $J=19,1$ Гц, 1H), 4,77-4,89 (м, 2H), 4,25-4,33 (м, 1H), 4,07-4,19 (м, 2H), 3,88 (дд, $J=12,2, 5,9, 1,8$ Гц, 1H), 3,37-3,51 (м, 1H), 3,28 (уш. дд, $J=14,2, 4,1$ Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 0,92 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=676,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения 7, 8, 11 и 36 готовили аналогичным образом, начиная с соответствующих промежуточных соединений, выбранных из S1-S7 и A1-A27. Данные анализа приведены в табл. 2.



Пример 7. Соединения (*R) 14 и (*S) 14.



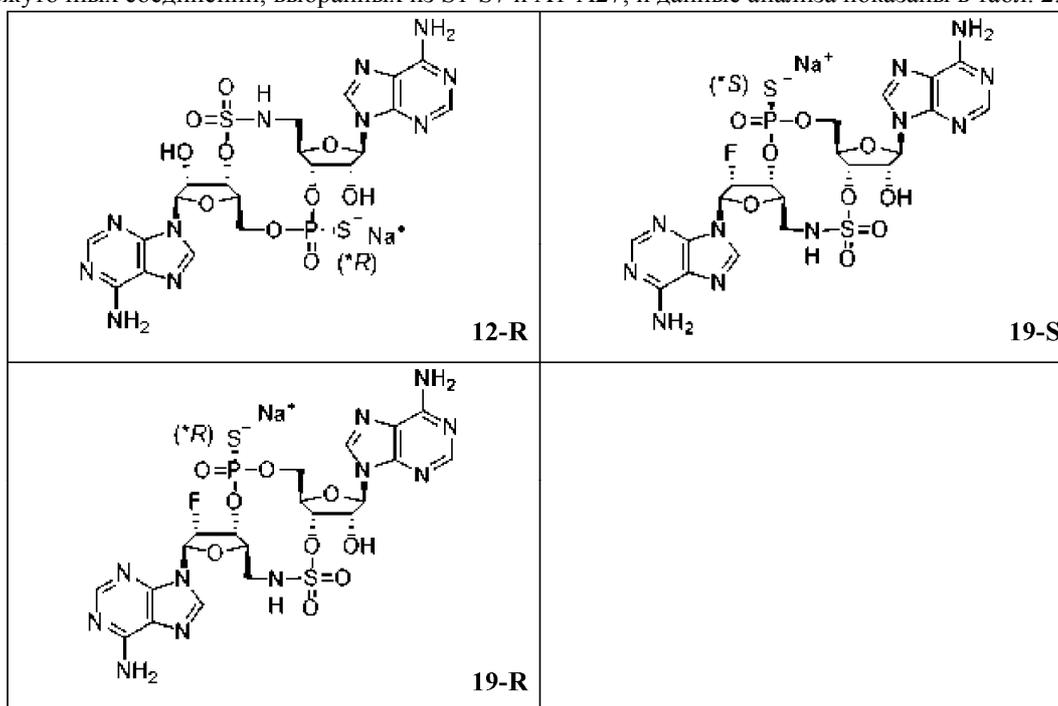
Стадия 1. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения 6b (1,0 г, 1,1 ммоль) и 1Н-тетразола (9,65 мл 3-4% раствор в MeCN, высушен на активированных молекулярных ситах до применения) в безводной смеси растворителей THF/MeCN (1:1, 160 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Добавляли в один прием 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидит (350 мкл, 1,1 ммоль) и встряхивали реакционную смесь в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (350 мкл, 1,1 ммоль) и продолжали встряхивание в течение 2 ч. Добавляли PADS (0,67 г, 2,2 ммоль) и встряхивали реакционную смесь в течение 18 ч. Молекулярные сита удаляли фильтрованием и промывали дихлорметаном. Фильтрат промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ и соевым раствором, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 7a в виде смеси Р-эпимеров. Оба изомера разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 7a1 (0,175 г, выход: 11%, чистота: 71%) в виде первого элюируемого изомера и промежуточного соединения 7a2 (0,278 г, выход: 19%, чистота: 79%) в виде второго элюируемого изомера. Промежуточное соединение 7a1. ИЭР-МС: $m/z=1039,4 [M+H]^+$; промежуточное соединение 7a2. ИЭР-МС: $m/z=1039,5 [M+H]^+$.

Стадия 2. Промежуточное соединение 7a1 (0,175 г, 0,12 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле (10 мл) при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с MeCN (3 мл). Осадок выделяли фильтрованием и высушивали с получением промежуточного соединения 7b1, которое использовали в таком виде на следующей стадии. ИЭР-МС: $m/z=812,4 [M+H]^+$. С использованием аналогичного протокола промежуточное соединение 7b2 было приготовлено из промежуточного соединения 7a2. ИЭР-МС: $m/z=812,4 [M+H]^+$.

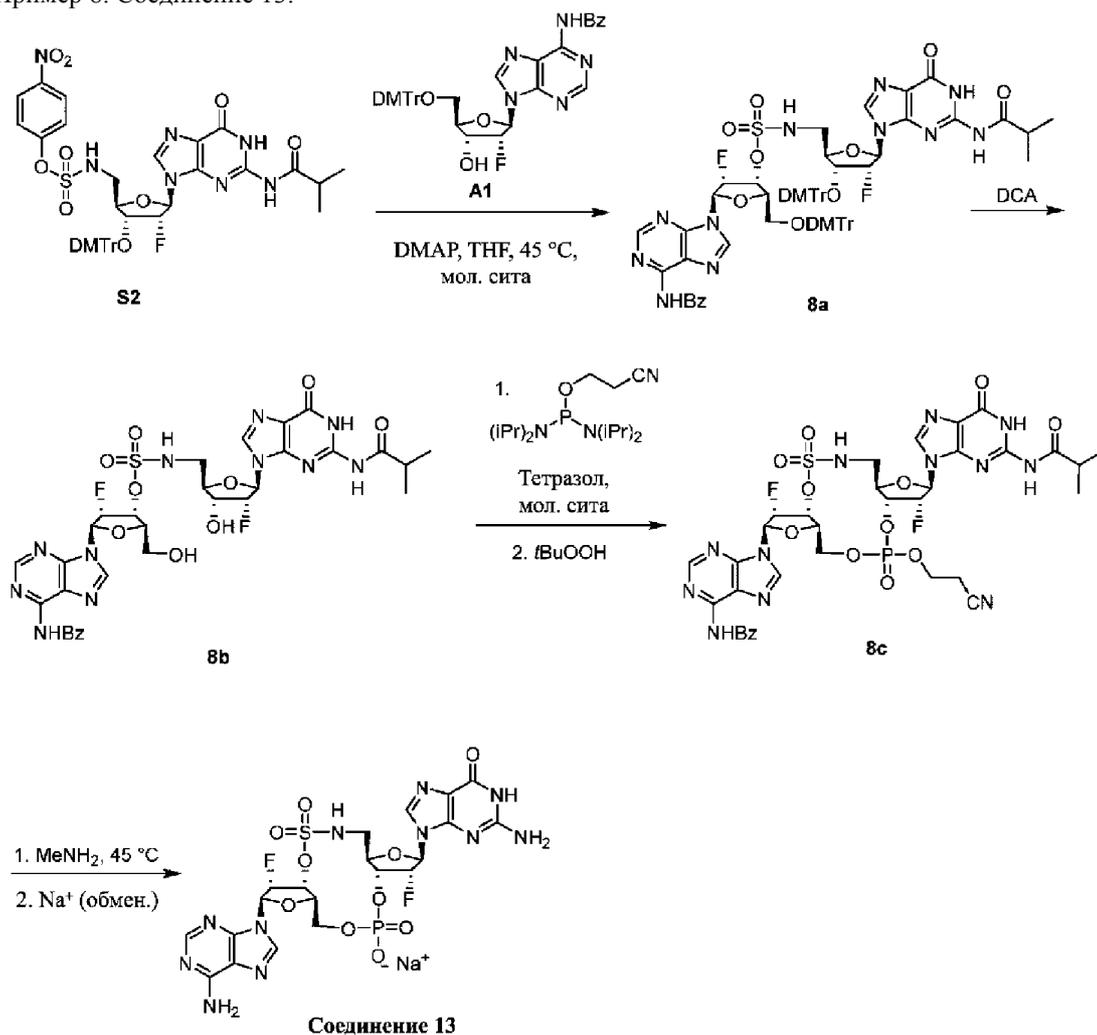
Стадия 3. Раствор анизола (0,13 мл, 1,19 ммоль) в TFA (0,91 мл, 11,8 ммоль) при 0°C добавляли к вышеуказанному промежуточному соединению 7b1 (147 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 75 мин, после чего большую часть TFA удаляли постоянным потоком N₂. Частично сконцентрированную реакционную смесь подщелачивали добавлением метиламина (33% раствор в EtOH, 1,47 мл, 11,8 ммоль) при 0°C, после чего ее дополнительно концентрировали досуха продувкой N₂. Полученный остаток растирали с MeCN. Осадок выделяли посредством фильтрации и очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 10 мкм, 150×50 мм; подвижная фаза: водный 0,25% бикарбонат аммония (A)-MeOH (B); градиентное элюирование) с получением очищенного соединения (*R) 14 в виде белого твердого вещества после лиофилизации (5 мг, выход: 6% из 7a1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 10,65 (уш. с, 1H), 8,77 (уш. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,19 (уш. с, 2H), 6,60 (уш. с, 2H), 6,05 (м, J=16,7 Гц, 2H), 5,87 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,09-5,37 (м, 1H), 4,99 (м, J=9,2, 4,7 Гц, 2H), 4,55-4,74 (м, 1H), 4,22 (м, J=12,2 Гц, 2H), 3,92-4,01 (м, 1H), 3,64-3,76 (м, 1H); ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 55,98 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=692,1 [M+H]^+$.

Используя аналогичный протокол, получали соединение (*S) 14 (натриевая соль) из промежуточного соединения 7b2 (выход: 20% от промежуточного соединения 7a2). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ м. д. 8,44 (уш. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,93 (уш. с, 2H), 6,33 (уш. с, 2H), 6,12 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,95 (д, J=4,9, 1H), 0,00 (уш. д, J=52,5 Гц, 1H), 5,14-5,28 (м, 1H), 5,10 (дт, J=11,7, 4,7 Гц, 1H), 4,82-4,93 (м, 2H), 4,29 (уш. д, J=6,5 Гц, 1H), 4,22 (дт, J=12,2, 3,7 Гц, 1H), 4,13-4,19 (м, 1H), 3,87 (дд, J=11,8, 5,3, 2,0 Гц, 1H), 3,40-3,55 (м, 1H), 3,27 (дд, J=14,0, 3,1 Гц, 1H); ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 53,23 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=692,1 [M+H]^+$.

Соединения (*R) 12, (*S) 19 и (*R) 19 получали аналогичным образом, начиная с соответствующих промежуточных соединений, выбранных из S1-S7 и A1-A27, и данные анализа показаны в табл. 2.



Пример 8. Соединение 13.



Стадия 1. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор сульфамата S2 (3,0 г, 3,50 ммоль) и спирта A1 (1,82 г, 2,69 ммоль) в безводном THF (50 мл) перемешивали в течение 30 мин при избытке активированных молекулярных сит. Далее добавляли DMAP (1,64 г, 13,45 ммоль), перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 18 ч. Полученный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали, полученный остаток повторно растворяли в EtOAc, промывали насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-2% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 8a (3,06 г, выход: 81%). ИЭР-МС: m/z=1394,7 [M+H]⁺.

Стадия 2. Промежуточное соединение 8a (3,06 г, 2,19 ммоль) растворяли в DCM (100 мл) с последующим добавлением воды (395 мкл, 21,94 ммоль) и DCA (566 мг, 4,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляли пиридин (707 мкл, 8,77 ммоль) и MeOH. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование:

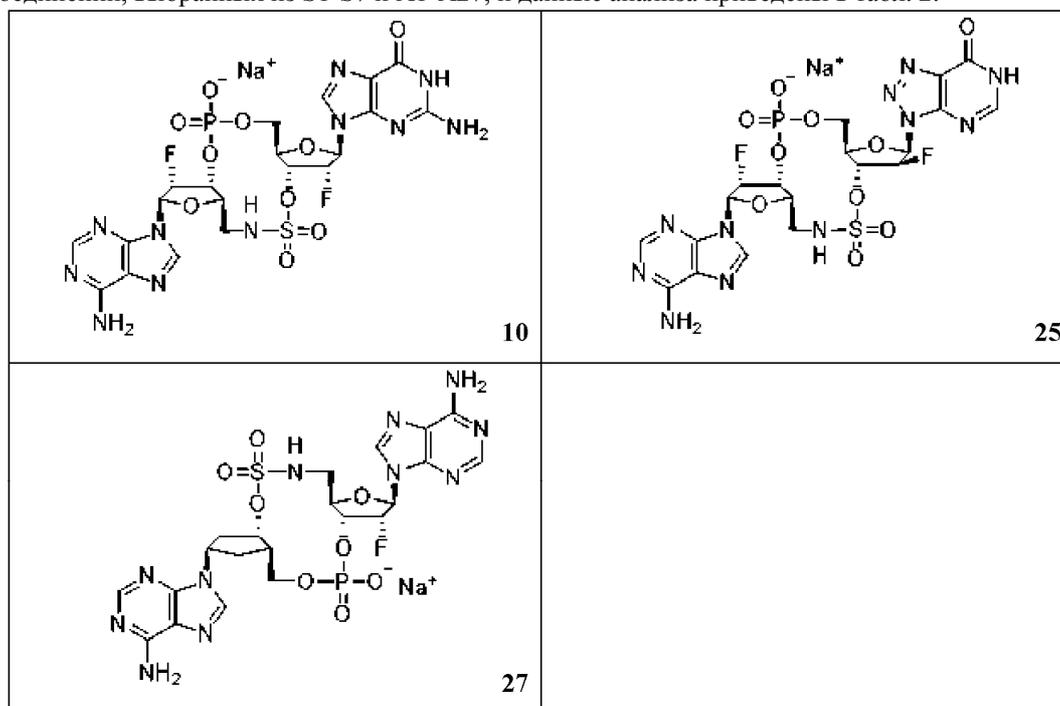
0-5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 8b (1,44 г, выход: 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,13 (с, 1H), 11,60 (с, 1H), 11,27 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (уш. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,63-7,68 (м, 1H), 7,56 (т, J=7,7 Гц, 2H), 6,48 (дд, J=16,4, 2,9 Гц, 1H), 6,16 (дд, J=18,7, 2,1 Гц, 1H), 5,88 (дм, J=51,4 Гц, 1H), 5,87 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,31-5,47 (м, 3H), 4,40-4,51 (м, 1H), 4,30-4,35 (м, 1H), 4,02-4,09 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 1H), 3,57-3,67 (м, 1H), 3,51 (дд, 1H), 3,38-3,43 (м, 1H), 2,77 (спт, J=6,8 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H); ИЭР-МС: m/z=790,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения 8b (200 мг, 0,253 ммоль) и 1H-тетразола (4,5 мл 0,45 М раствора в MeCN, высушен на молекулярных ситах 3Å до применения) в безводной смеси THF/MeCN (1:1, 10 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами в атмо-

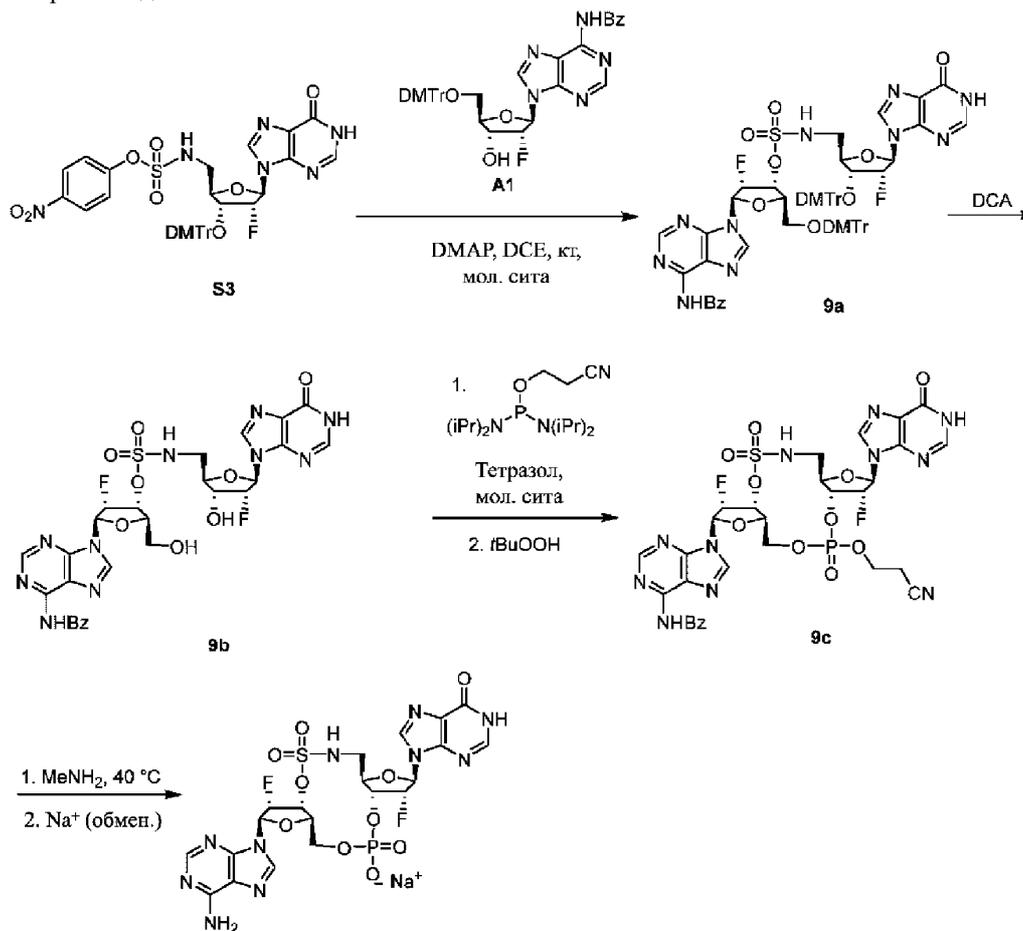
сфере N_2 в течение 30 мин. Далее по каплям добавляли раствор 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)-фосфородиамидита (121 мг, 0,405 ммоль) в MeCN (3,9 мл), полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли раствор tBuOOH (253 мкл, 5,5 М в декане, 1,39 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 35 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM и фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Ту же процедуру реакции повторяли в том же масштабе. Неочищенный продукт обеих реакций объединяли для очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-6% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 8с (248 мг, выход: 54%). ИЭР-МС: $m/z=905,3 [M+H]^+$.

Стадия 4. Промежуточное соединение 8с (220 мг, 0,243 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле (20 мл) при прибл. 45°C до полного превращения (прибл. 2 ч). Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 10 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: 10 mM водный бикарбонат аммония (А) - MeCN (В); градиентное элюирование) с получением очищенного соединения 13 в виде белого твердого вещества после лиофилизации. Превращение в натриевую соль проводили элюированием водным раствором колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с получением рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации (124 мг, выход: 73%). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) $\delta=7,96$ (уш. с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,08-5,59 (м, 5H), 5,17-5,11 (м, 1H), 4,68 (уш. д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,51 (уш. д, $J=11,3$ Гц, 2H), 4,19 (уш. дд, $J=5,6, 11,9$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,50 (д, $J=13,6$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) $\delta=-201,43$ (с, 1F), $-200,81$ (с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) $\delta=-1,44$ (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=678,1 [M+H]^+$.

Соединения 10, 25 и 27 готовили аналогичным образом, начиная с соответствующих промежуточных соединений, выбранных из S1-S7 и A1-A27, и данные анализа приведены в табл. 2.



Пример 9. Соединение 24.



Стадия 1. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). В реакционную колбу помещали DMAP (1,77 г, 14,5 ммоль), безводный DCE (9,7 мл) и активированные молекулярные сита. Полученную смесь встряхивали в течение 2 ч в инертной атмосфере. Одновременно раствор спирта A1 (1,94 г, 2,88 ммоль) и раствор сульфамата S3 (2,44 г, 3,16 ммоль) (каждый в безводном DCE) (2×9,7 мл), высушивали на активированных молекулярных ситах (прибл. 2 ч). Оба раствора последовательно переносили в реакционную колбу. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Молекулярные сита удаляли фильтрованием и тщательно промывали с помощью DCM. Фильтрат промывали насыщенным водным NaHCO_3 , водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 1-4% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 9a (2,27 г, выход: 55%). ИЭР-МС: $m/z=1310,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

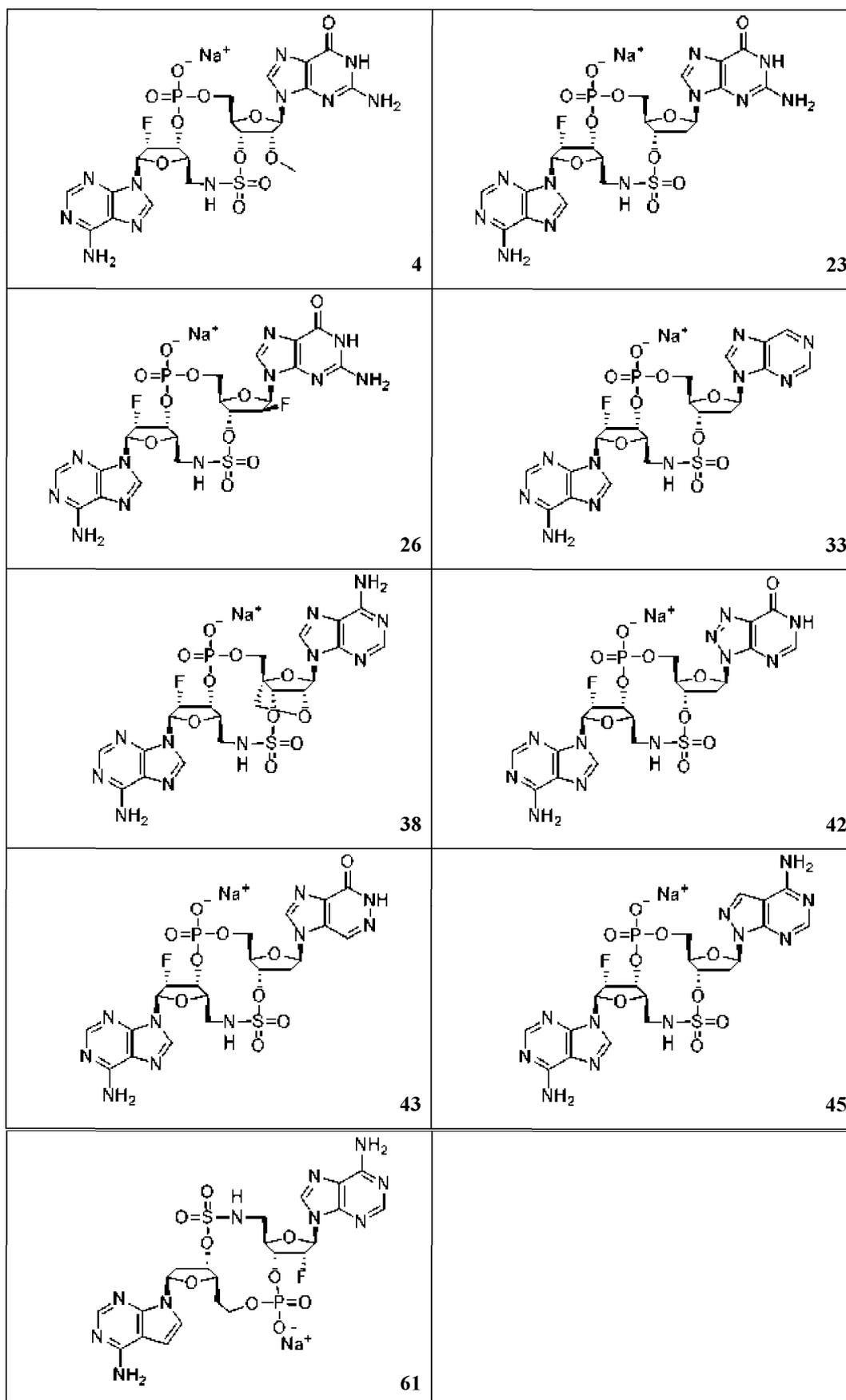
Стадия 2. Промежуточное соединение 9a (2,27 г, 1,73 ммоль) растворяли в DCM (87 мл) с последующим добавлением воды (160 мкл, 8,65 ммоль) и DCA (560 мкл, 6,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли пиридин (700 мкл, 8,65 ммоль) и MeOH. Полученный реакционный раствор частично концентрировали при пониженном давлении и переносили на силикагелевую колонку для очистки (градиентное элюирование: 5-15% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 9b (1,19 г, выход: 97,5%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 12,39-12,55 (м, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,67 (уш. с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02-8,09 (м, 3H), 7,66 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,48 (дд, $J=16,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,25 (дд, $J=19,0, 2,1$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,88 (дм, $J=51,6$ Гц, 1H), 5,30-5,59 (м, 3H), 4,39-4,56 (м, 1H), 4,32 (уш. с, 1H), 4,01-4,11 (м, 1H), 3,72-3,84 (м, 1H), 3,56-3,69 (м, 1H), 3,44-3,55 (м, 1H); ИЭР-МС: $m/z=728,0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 3. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения 9b (200 мг, 0,284 ммоль) и 1H-тетразола (5,05 мл 0,45 М раствора в MeCN, высушен на молекулярных ситах 3Å до применения) в безводной смеси DMF/MeCN (1:3, 4 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами в атмосфере N_2 в течение 30 мин. Далее по каплям добавляли раствор 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (154 мг, 0,511 ммоль) в THF (2 мл), полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Далее добавляли раствор tBuOOH (454 мкл, 5 М в декане, 2,27 ммоль)

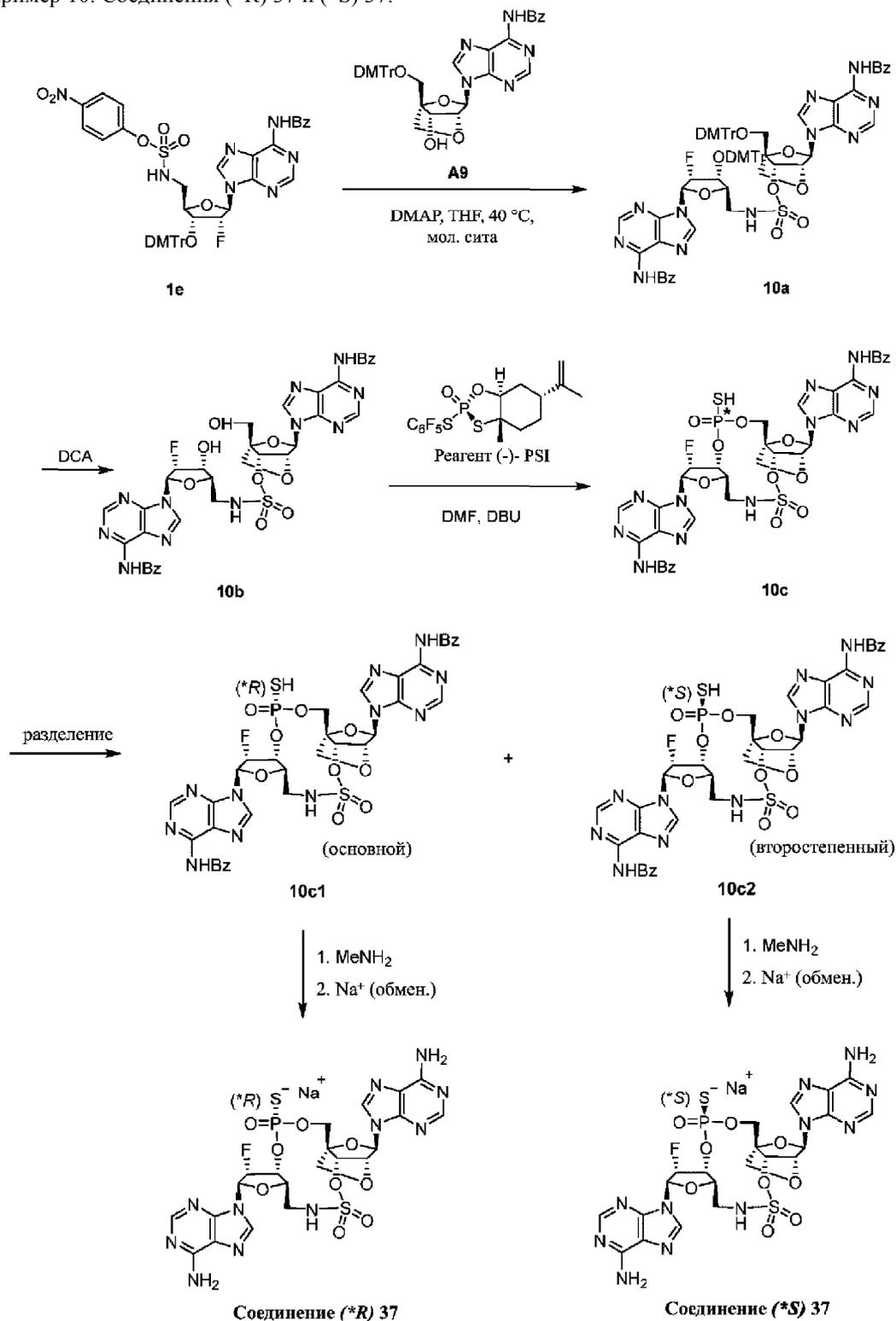
и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Молекулярные сита удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и переносили на силикагелевую колонку для очистки (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 9с (175 мг, выход: 75%). ИЭР-МС: $m/z=820,3 [M+H]^+$.

Стадия 4. Промежуточное соединение 9с (175 мг, 0,214 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле (5 мл) при прибл. 40°C до полного превращения (прибл. 2,5 ч). Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и промывали DCM. Водный слой лиофилизировали, полученный остаток очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: 10 mM водный бикарбонат аммония (А) - MeCN (В); градиентное элюирование) с получением очищенного соединения 24 в виде белого твердого вещества после лиофилизации. Превращение в натриевую соль проводили элюированием водным раствором колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с получением рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации (50 мг, выход: 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м. д. 7,98 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,04-6,23 (м, 2H), 5,72 (уш. д, J=51,8 Гц, 1H), 5,39-5,52 (м, 1H), 5,46 (дд, J=50,4, 2,5 Гц, 1H), 4,86-5,05 (м, 1H), 4,56 (уш. д, J=9,3 Гц, 1H), 4,32-4,48 (м, 2H), 4,07 (уш. дд, J=11,9, 5,4 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=13,3, 2,5 Гц, 1H), 3,41 (уш. д, J=13,1 Гц, 1H); ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ м. д. -1,82 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=663,2 [M+H]^+$.

Соединения 4, 23, 26, 33, 38, 42, 43, 45 и 61 получали аналогичным образом, начиная с соответствующих промежуточных соединений, выбранных из S1-S7 и A1-A28, и данные анализа приведены в табл. 2.



Пример 10. Соединения (*R) 37 и (*S) 37.



Стадия 1. Смесь промежуточного соединения **1e** (2,9 г, 3,3 ммоль), промежуточного соединения **A9** (1,5 г, 2,2 ммоль) и активированных молекулярных сит в безводном THF (25 мл, свежеотогнанный над Na/бензофеноном) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере N₂. Добавляли DMAP (1,34 г, 10,9 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 12 ч при 40 °C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего разбавляли DCM и фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Промежуточное соединение **10a** получали в виде белого твердого вещества (выход: 58%) после двух циклов очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-2% MeOH в DCM). ИЭР-МС: m/z=712,7 [[M+2H]/2]⁺.

Стадия 2. Промежуточное соединение **10a** (1,0 г, 0,7 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) с после-

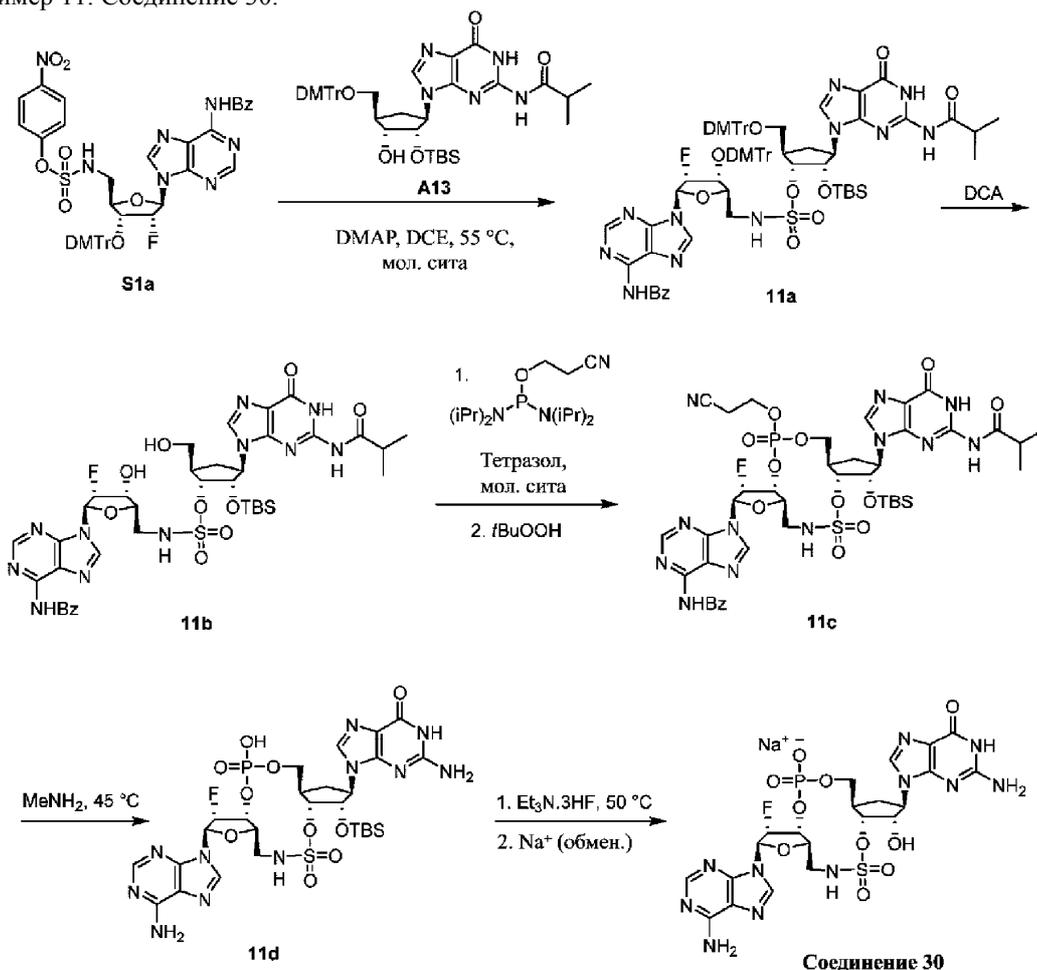
дующим добавлением воды (127 мг, 7,0 ммоль) и DCA (181 мг, 1,41 ммоль) (наблюдали образование камедообразного остатка). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли MeOH (7 мл) и пиридин (222 мг, 2,81 ммоль), полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин. Осадок выделяли фильтрованием и промывали DCM. Фильтрат частично концентрировали при пониженном давлении с получением второй порции осадка, которую собирали фильтрованием и промывали DCM. Оба осадка растворяли в воде и лиофилизировали с получением соединения 10b в виде белого твердого вещества (выход: 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 11,24 (с, 2H), 8,76 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,70 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,01-8,07 (м, 4H), 7,61-7,68 (м, 2H), 7,52-7,61 (м, 4H), 6,39 (дд, J=19,4, 1,9 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,93 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,62 (ддд, J=52,6, 4,4, 2,0 Гц, 1H), 5,32 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,56-4,66 (м, 1H), 4,02-4,09 (м, 1H), 3,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,95 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,83-3,89 (м, 2H), 3,45-3,52 (м, 1H), 3,26-3,31 (м, 1H), 2,53-2,58 (м, 1H). ИЭР-МС: m/z=818,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. Раствор промежуточного соединения 10b (100 мг, 0,122 ммоль) и DBU (279 мг, 1,83 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали при 0°C. Добавляли реагент (-)-PSI ((2S,3aS,6R,7aS)-3a-метил-2-((перфторфенил)тио)-6-(проп-1-ен-2-ил)гексагидробензо[d][1,3,2]оксатиафосфол-2-сульфид, CAS: 102691-36-1, 82 мг, 0,18 ммоль в 2 мл DMF) в течение 25 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при 10°C, после чего в один прием добавляли дополнительное количество реагента (-)-PSI (40 мг, 0,089 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Для достижения полного превращения (P-изомеры наблюдали в соотношении 2/3), потребовалось дополнительное количество реагента (-)-PSI (80 мг, 0,18 ммоль) и перемешивание в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением камеди желтого цвета, которую очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: 10 mM водный бикарбонат аммония (A) - MeCN (B); градиентное элюирование) с получением промежуточного соединения 10c1 (40 мг, выход: 20%, чистота: 78%) в виде первого элюируемого изомера и промежуточного соединения 10c2 (23 мг, выход: 11,5%, чистота: 68%) в виде второго элюируемого изомера. (Примечание. Согласно литературным данным P(R)-изомер предположительно будет основным изомером). Промежуточное соединение 10c1. ИЭР-МС: m/z=896,2 [M+H]⁺; промежуточное соединение 10c2. ИЭР-МС: m/z=896,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. Промежуточное соединение 10c1 (40 мг, 0,045 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле при комнатной температуре до полного превращения (прибл. 2 ч). Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Водный раствор промывали DCM и лиофилизировали, полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: 10 mM водный бикарбонат аммония (A) - MeCN (B); градиентное элюирование) с получением соединения (R*) 37. Заключительное превращение в соответствующую натриевую соль проводили элюированием водным раствором колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с получением рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации (29 мг, выход: 30% из 10c). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): 8,63 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,63-6,45 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,95-5,68 (м, 1H), 5,29-4,99 (м, 3H), 4,70-4,54 (м, 2H), 4,38 (дд, J=4,1, 12,2 Гц, 1H), 4,31-4,15 (м, 2H), 3,88 (дд, J=2,6, 12,9 Гц, 1H), 3,70 (уш. д, J=13,1 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, оксид дейтерия): -196,62 (уш. с, 1F); ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O): 54,30 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=688,0 [M+H]⁺.

Используя аналогичный протокол, соединение (*S) 37 (натриевая соль) получали из промежуточного соединения 10c2 (выход: 15% от промежуточного соединения 10c). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): 8,06-7,81 (м, 3H), 6,83 (с, 1H), 6,34-6,17 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,39-5,15 (м, 1H), 4,96-4,75 (м, 3H), 4,33 (уш. д, J=11,5 Гц, 2H), 4,13 (дд, J=7,3, 12,0 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,63 (уш. дд, J=2,5, 13,1 Гц, 1H), 3,47 (уш. д, J=12,8 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, D₂O): -196,37 (уш. с, 1F); ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O): 54,18 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=688,0 [M+H]⁺.

Пример 11. Соединение 30.



Стадия 1. Смесь промежуточного соединения S1a (741 мг, 0,846 ммоль), промежуточного соединения A13 (500 мг, 0,651 ммоль) и молекулярных сит в DCE (20 мл) перемешивали в атмосфере N₂ в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли DMAP (398 мг, 3,26 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 12 ч при 55°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разводили с использованием DCM, промывали солевым раствором и насыщенным водным NaHCO₃, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-5% MeOH в DCM) с последующей очисткой посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Phenomenex Synergi Max-RP, 10 мкМ, 250×50 мм; подвижная фаза: вода (A) - MeCN (B), градиентное элюирование) с получением промежуточного соединения 11a (выход: 45%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=753,2 [(M+2H)/2]⁺.

Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 11a (800 мг, 0,48 ммоль) в DCM (20 мл) обрабатывали водой (86 мг, 4,79 ммоль) и DCA (123 мг, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (прибл. 5 ч). Добавляли MeOH (5 мл) и пиридин (378 мг, 4,79 ммоль) и продолжали перемешивание в течение дополнительных 2 ч. Затем раствор концентрировали под давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-8% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 11b в виде белого твердого вещества (выход: 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,05 (с, 1H), 11,78 (с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,57 (уш. д, J=4,3 Гц, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 8,02 (уш.д, J=7,5 Гц, 2H), 7,69-7,60 Гц (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,38 (дд, J=5,8, 7,5 Гц, 1H), 6,53-6,33 (м, 1H), 6,06-5,89 (м, 1H), 5,72-5,54 (м, 1H), 5,05 (уш.с, 1H), 4,80-4,72 (м, 1H), 4,71-4,60 (м, 1H), 4,55 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,0 Гц, 1H), 4,13-4,06 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,77 (септ, J=6,8 Гц, 1H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,21 (тд, J=9,2, 12,8 Гц, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,09 (с, 3H), 0,60 (с, 9H), -0,12 (с, 3H), -0,43 (с, 3H); ИЭР-МС: m/z=900,5 [M+H]⁺.

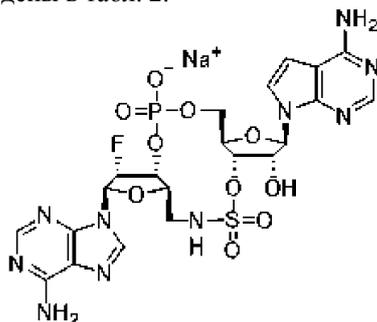
Стадия 3. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Раствор промежуточного соединения 11b (200 мг, 0,222 ммоль) в THF (4 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами в течение 20 мин в атмосфере N₂. Далее добавляли раствор ¹H-тетразола (3,95 мл, 0,45 М в MeCN, 1,78 ммоль) с последующим добавлением 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита (134 мг, 0,444 ммоль) в THF (1 мл). По-

лученную реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Далее добавляли раствор $t\text{BuOOH}$ (204 мкл, 5,5 М в декане, 1,12 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1,5 ч. Молекулярные сита удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и переносили на силикагелевую колонку для очистки (градиентное элюирование: 0-15% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 11с (151 мг, выход: 54%). ИЭР-МС: $m/z=1015,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Промежуточное соединение 11с (151 мг, 0,149 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле (5 мл) при 45°C до полного превращения. Реакционную смесь концентрировали под давлением. Остаток очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD , 10 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: 10 мМ водный бикарбонат аммония (А) - MeCN (В); градиентное элюирование) с получением промежуточного соединения 11d (55 мг, выход: 45%). ИЭР-МС: $m/z=788,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

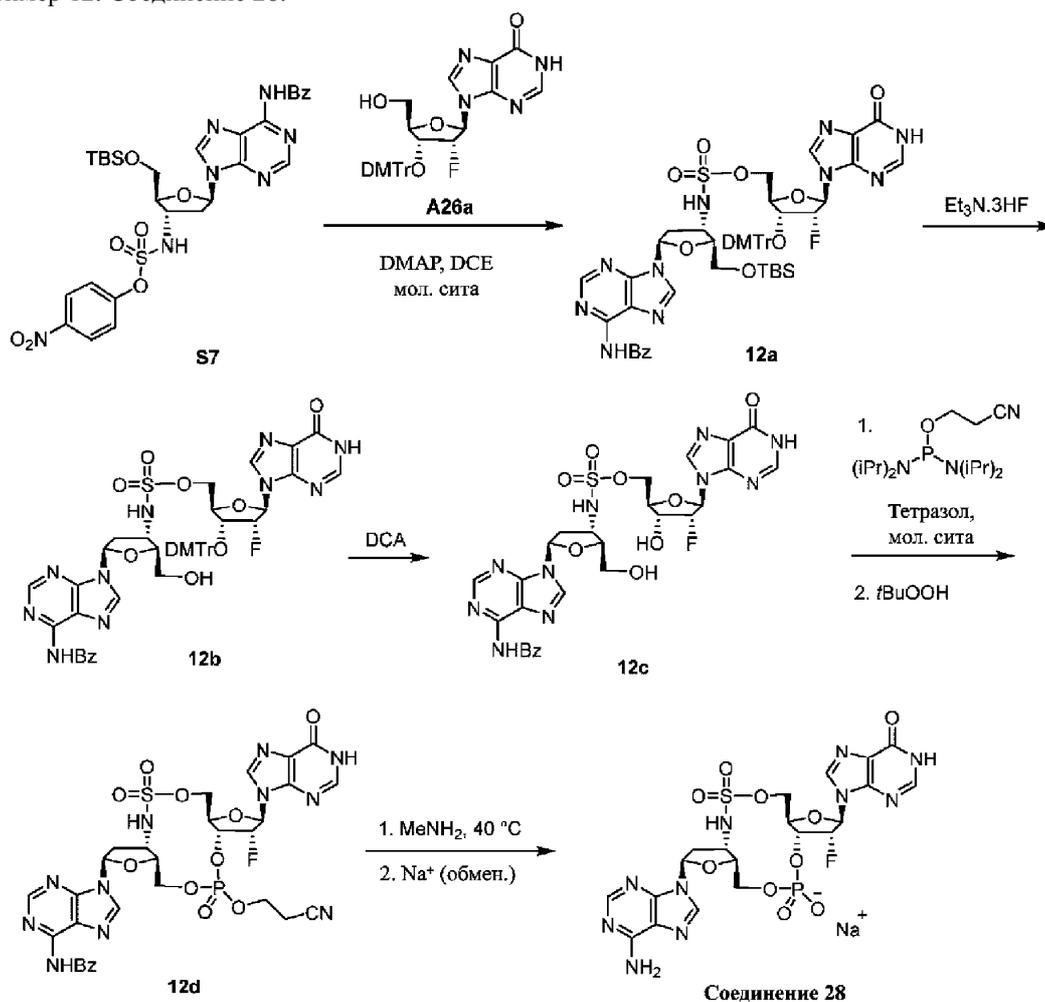
Стадия 5. Раствор промежуточного соединения 11d (55 мг, 0,070 ммоль) в пиридине (1,5 мл), к которому добавляли Et_3N (424 мг, 4,19 ммоль) и $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (337 мг, 2,09 ммоль), перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли THF (3 мл) и изопропокситриметилсилан (831 мг, 6,28 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный остаток очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD , 10 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: 10 мМ водный бикарбонат аммония (А) - MeCN (В); градиентное элюирование) с получением соединения 30. Заключительное превращение в соответствующую натриевую соль проводили элюированием водным раствором колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с получением рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации (18 мг, выход: 37% из 11d). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м. д. 8,61 (уш. с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,13 (уш. с, 1H), 6,91-6,77 (м, 1H), 5,84-5,64 (м, 1H), 5,63-5,51 (м, 1H), 5,47 (уш. с, 1H), 5,11 (уш. д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,89 (уш. д, $J=9,5$ Гц, 2H), 4,53-4,41 (м, 2H), 4,16 (уш. д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,96 (уш. д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,06 (уш. д, 2H), 2,88-2,74 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ м. д. -195,112 (с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ м. д. 0,931 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=674,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 48 было приготовлено аналогичным образом, начиная с промежуточных соединений A19 и S1a, и данные анализа приведены в табл. 2.



48

Пример 12. Соединение 28.



Стадия 1. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). В реакционную колбу помещали DMAP (2,44 г, 20 ммоль), безводный DCE (11 мл) и активированные молекулярные сита. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в инертной атмосфере. Одновременно раствор промежуточного соединения A26a (2,50 г, 4,40 ммоль) и раствор промежуточного соединения S7 (2,68 г, 4,0 ммоль), оба в безводном DCE (2×11 мл), высушивали на активированных молекулярных ситах (прибл. 2 ч). Оба раствора последовательно переносили в реакционную колбу. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Молекулярные сита удаляли фильтрованием и тщательно промывали с помощью DCM. Фильтрат промывали насыщенным водным NaHCO₃, водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 1-5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 12a (3,45 г, выход: 78%). ИЭР-МС: m/z=1103,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 12a (3,35 г, 3,04 ммоль) в пиридине (60,8 мл), к которому добавляли Et₃N (21,2 мл, 153 ммоль) и Et₃N·3HF (4,95 мл, 30,4 ммоль), перемешивали при 45°C до полного превращения (прибл. 1,5 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли изопропокситриметилсилан (32,4 мл, 182,4 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-4% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 12b в виде желтого твердого вещества (1,41 г, выход: 47%). ИЭР-МС: m/z=989,1 [M+H]⁺.

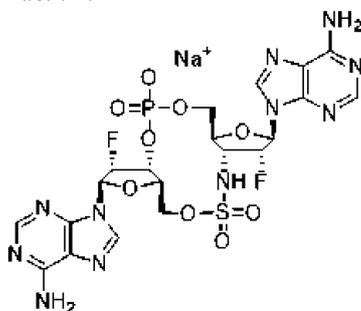
Стадия 3. Промежуточное соединение 12b (1,41 г, 1,43 ммоль) растворяли в DCM (71,5 мл) с последующим добавлением H₂O (130 мкл, 7,49 ммоль) и DCA (833 мг, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (прибл. 1 ч). При перемешивании добавляли пиридин (0,58 мл, 7,15 ммоль) и MeOH (27 мл). Смесь частично концентрировали и переносили на силикагелевую колонку для очистки (градиентное элюирование: 10-18% MeOH в DCM) с получением чистого промежуточного соединения 12c (0,46 г, выход: 46%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,47 (уш. с, 1H), 11,21 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,70 (уш. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03-8,09 (м,

3H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 6,47 (т, J=6,4 Гц, 1H), 6,26 (д, J=19,3 Гц, 1H), 6,01 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,43 (дд, J=52,5, 3,2 Гц, 1H), 5,10 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,50-4,67 (м, 1H), 4,40-4,50 (м, 1H), 4,15-4,33 (м, 3H), 3,92-3,97 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 1H), 3,40-3,52 (м, 1H), 2,77-2,92 (м, 1H), 2,41-2,60 (м, 1H); ИЭР-МС: m/z=687,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). К раствору промежуточного соединения 12с (200 мг, 0,291 ммоль) в сухом DMF (4 мл) добавляли молекулярные сита и 1Н-тетразол (5,1 мл, 0,45 М в MeCN, высушен на молекулярных ситах до применения). Полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение 30 мин в атмосфере N₂. Далее по каплям в течение 35 мин добавляли раствор 2-цианоэтил-N,N,N',N'-тетра(изопропил)фосфородиамидита в безводном MeCN (158 мг в 1,5 мл MeCN, 0,52 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре. Далее добавляли раствор tBuOOH (466 мкл, 5,0 М в декане, 2,33 ммоль) и продолжали перемешивание в течение еще 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-16% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 12d (145 мг, выход: 62%). ИЭР-МС: m/z=802,3 [M+H]⁺.

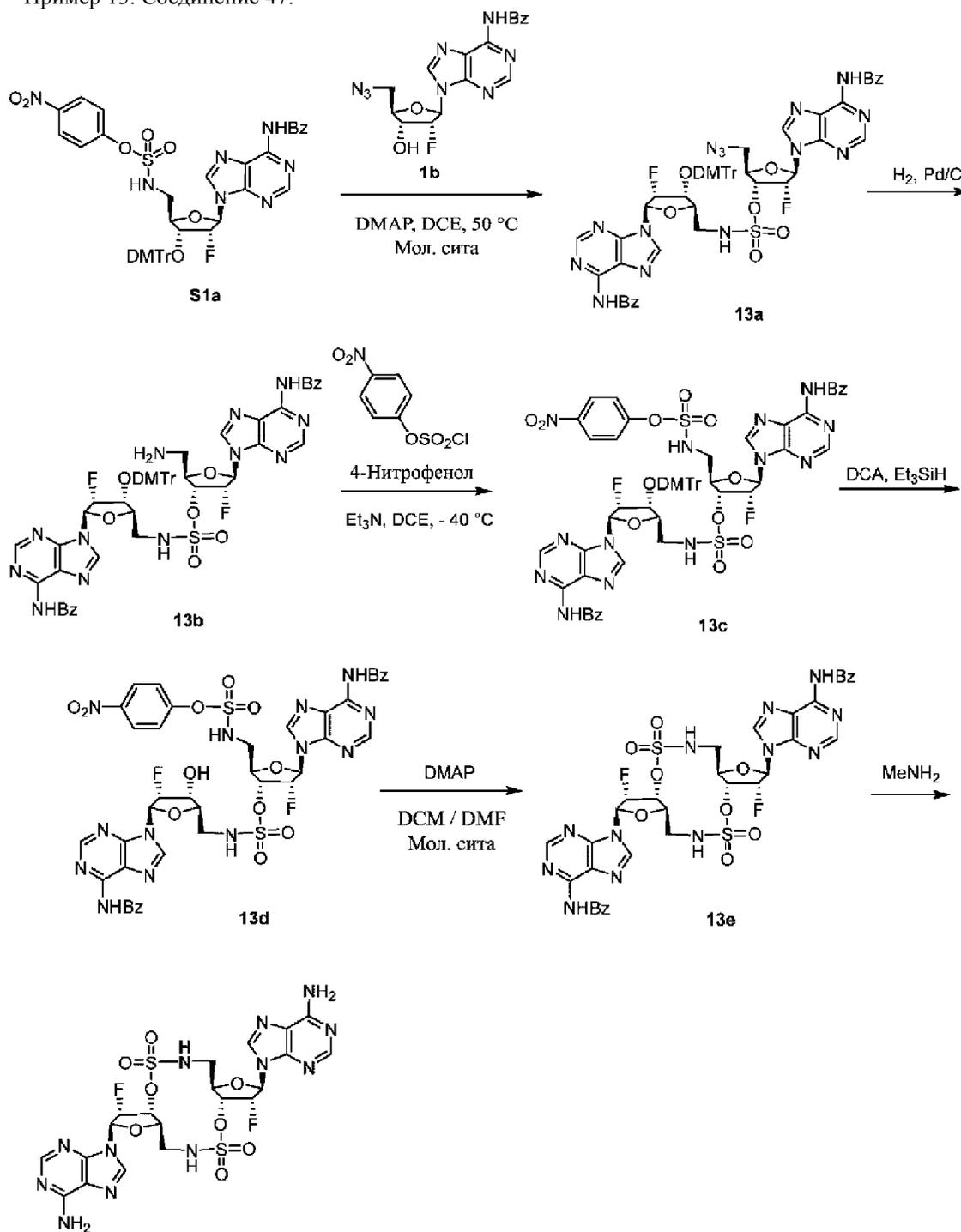
Стадия 5. Промежуточное соединение 12d (145 мг, 0,18 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле при комнатной температуре до полного превращения (прибл. 2 ч). Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, после чего остаток растворяли в воде. Полученный водный раствор промывали DCM и лиофилизировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 5 мкм, 150×30 мм; подвижная фаза: 10 мМ водный бикарбонат аммония (А) - MeCN (В); градиентное элюирование) с получением соединения 28 в виде белого твердого вещества после лиофилизации. Заключительное превращение в натриевую соль проводили элюированием водным раствором колонки, заполненной натриевой катионообменной смолой, с получением рыхлого белого твердого вещества после лиофилизации (41 мг, выход: 35% из 12d). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м.д. 8,05 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,12-5,97 (м, 2H), 5,91-5,67 (м, 1H), 5,31-5,09 (м, 1H), 4,58 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,48-4,29 (м, 3H), 4,28-4,18 (м, 1H), 4,03 (дд, J=6,0, 11,8 Гц, 1H), 3,07 (дд, J=7,0, 13,8 Гц, 1H), 2,51 (ддд, J=6,8, 10,9, 13,7 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, D₂O) δ м. д. -204,12 (с, 1F); ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ м. д. -2,00 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=645,1 [M+H]⁺.

Соединение 21 было приготовлено сходным способом, начиная с промежуточных соединений S6 и A27, и данные анализа приведены в табл. 2.



21

Пример 13. Соединение 47.

**Соединение 47**

Стадия 1. (Примечание. Реакционные растворители перед использованием высушивали над соответствующим осушающим агентом). Смесь промежуточного соединения S1a (3,29 г, 3,77 ммоль) и промежуточного соединения 1b (1,00 г, 2,51 ммоль) в безводном DCE (70 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Добавляли DMAP (1,23 г, 10,04 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при 50 °C в течение 3 ч. Молекулярные сита удаляли фильтрованием через слой диатомитовой земли и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-100% $EtOAc$ в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения 13a (1,14 г, выход: 40%). ИЭР-МС: $m/z=1136,4 [M+H]^+$.

Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 13a (1,3 г, 1,15 ммоль) в THF (70 мл) гидрогенизировали при 15 фунтах/кв. дюйм на Pd/C (10%, 3,65 г, 3,44 ммоль) в течение 2 ч. Катализатор удаляли

фильтрованием через слой диатомитовой земли и промывали с помощью THF/MeOH (10/1). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 13b (835 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. ИЭР-МС: $m/z=1110,1 [M+H]^+$.

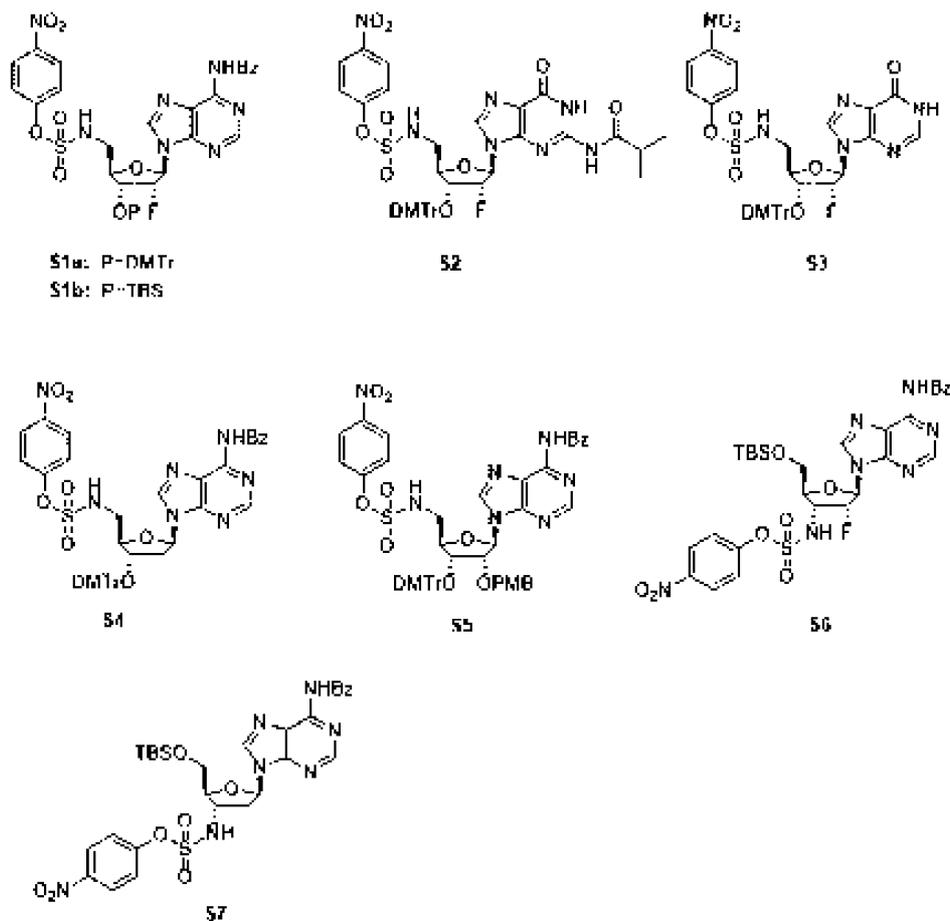
Стадия 3. Смесь вышеуказанного промежуточного соединения 13b (835 мг), 4-нитрофенола (628 мг, 4,52 ммоль) и Et_3N (1,25 мл, 9,03 ммоль) в DCE (20 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до $-40^\circ C$, после чего добавляли раствор хлорсульфата 4-нитрофенила (1,07 г, 4,52 ммоль) в DCE (5 мл). Впоследствии реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Далее реакционный раствор разбавляли с использованием DCM, фильтровали и концентрировали. Остаток снова растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 13c (490 мг, неочищенный). ИЭР-МС: $m/z=1310,2[M+H]^+$.

Стадия 4. Триэтилсилан (130 мг, 1,122 ммоль) и DCA (28 мг, 0,224 ммоль) добавляли к раствору вышеуказанного промежуточного соединения 13c (490 мг) в DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 13d (227 мг, выход: 20% от промежуточного соединения 13a). ИЭР-МС: $m/z=1008,1 [M+H]^+$.

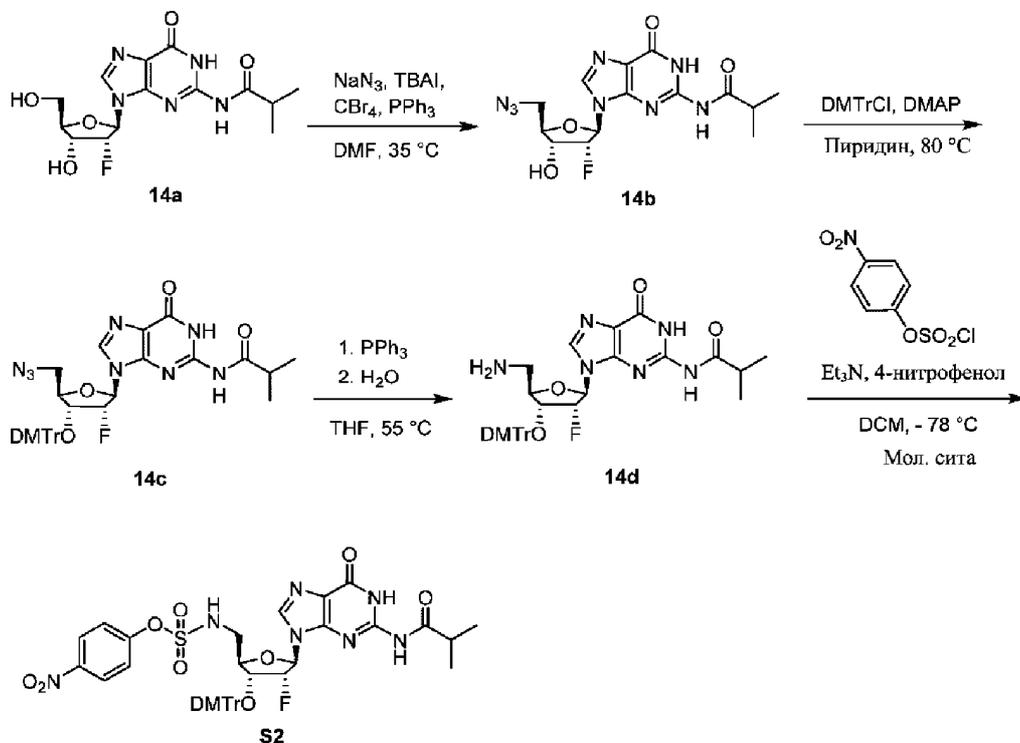
Стадия 5. Раствор промежуточного соединения 13d (227 мг, 0,225 ммоль) в смеси растворителей DCM/DMF (75/25, 13 мл) обрабатывали активированными молекулярными ситами и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли DMAP (138 мг, 1,13 ммоль) и полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Молекулярные сита удаляли фильтрованием и промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 13e (50 мг, выход: 25%). ИЭР-МС: $m/z=869,1 [M+H]^+$.

Стадия 6. Промежуточное соединение 13e (55 мг, 0,063 ммоль) перемешивали в концентрированном растворе метиламина в этаноле (5 мл) при комнатной температуре в течение 90 мин. Полученную реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и промывали DCM. Неочищенный продукт, полученный после лиофилизации, очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 OBD, 10 мкм, 150×40 мм; подвижная фаза: 10 mM водный бикарбонат аммония (A) - MeCN (B); градиентное элюирование) с получением соединения 46 (6,9 мг, выход: 16%). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O/CD_3CN 1/1) δ м. д. 8,77 (уш. с, 2H), 8,25 (уш. с, 2H), 7,07 (уш. д, $J=21,8$ Гц, 2H), 6,30-6,47 (м, 2H), 6,20 (уш. д, $J=52,2$ Гц, 2H), 5,22 (уш. д, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,42 (уш. д, $J=13,1$ Гц, 2H), 4,15 (уш. д, $J=13,3$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O/CD_3CN , 1/1) δ м. д. -196,05 (уш. с, 2F); ИЭР-МС: $m/z=661,2 [M+H]^+$.

4-Нитрофенилсульфаматные производные нуклеозидов, приведенные ниже, использовали в качестве промежуточных соединений, представляющих примеры формул VI, XVI, XXIV и XXXII, определенных выше в настоящем документе. Их можно синтезировать в соответствии с процедурами, описанными в примерах 1 (S1a=1e), 3 (S1b=3e) и 14-19.



Пример 14. Синтез промежуточного соединения S2.



Стадия 1. CBr_4 (14,0 г, 42,22 ммоль) частями добавляли к перемешиваемой суспензии 2'-фтор- N_2 -изобутирил-2'-дезоксигуанозина (14а, 10,0 г, 28,14 ммоль, CAS: 80681-25-0), трифенилфосфина (11,07 г, 42,22 ммоль), TBAI (2,08 г, 5,63 ммоль) и NaN_3 (7,38 г, 113,52 ммоль) в DMF (100 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре с последующим перемешиванием в течение 48 ч при 35 °C. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в на-

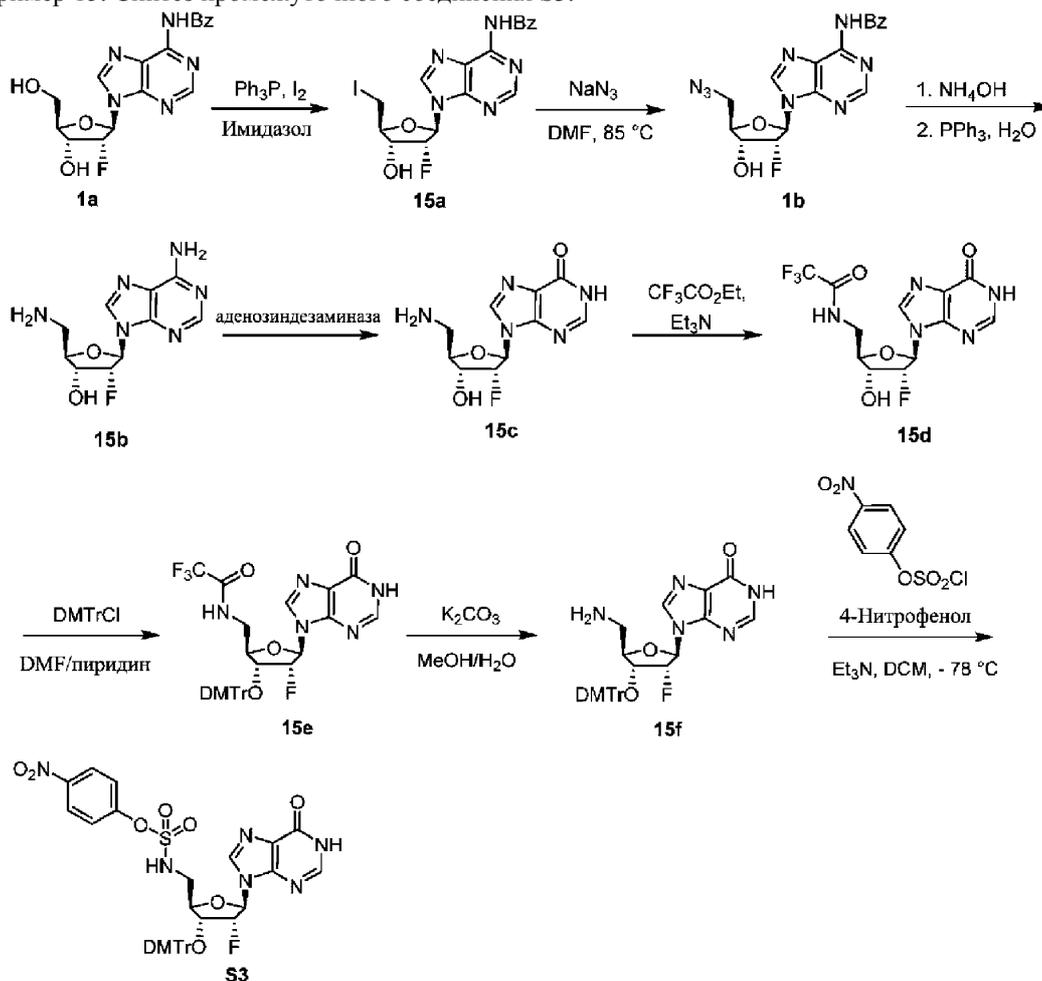
сыщенный водный раствор NaHCO_3 (500 мл) и последовательно экстрагировали EtOAc (3×), 2-*Me*-THF (2×) и DCM/MeOH (10 : 1, 3×). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 14b (8,26 г, выход: 77%) в виде белой пены. ИЭР-МС: $m/z=381,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 14b (7,0 г, 18,405 ммоль) в безводном пиридине (70 мл), к которому добавляли DMAP (1,12 г, 9,20 ммоль) и DMTrCl (12,47 г, 36,81 ммоль), перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток снова растворяли в EtOAc , полученную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: от 0 до 80% EtOAc/DCM 1/1 в петролейном эфире с получением промежуточного соединения 14c (10,1 г, выход: 80%) в виде желтой пены. ИЭР-МС: $m/z=683,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Трифенилфосфин (5,65 г, 21,53 ммоль) добавляли к раствору соединения 14c (10,5 г, 15,38 ммоль) в THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Добавляли воду (50 мл) и продолжали перемешивание в течение 12 ч при 55°C. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением соединения 14d (8,36 г, выход: 83%) в виде белой пены. ИЭР-МС: $m/z=657,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Промежуточное соединение 14d (4 г, 6,09 ммоль), 4-нитрофенол (2,54 г, 18,27 ммоль) и Et_3N (3,7 г, 36,55 ммоль) растворяли в DCM (150 мл) с последующим добавлением активированных молекулярных сит. Полученную смесь охлаждали до -78°C в атмосфере N_2 . Добавляли раствор хлорсульфата 4-нитрофенила (4,34 г, 18,27 ммоль) в безводном DCM (50 мл), после чего реакционной смеси позволяли прогреться до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли, фильтрат переносили в делительную воронку и промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 10-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения S2 (выход: 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ м.д. 11,76-12,13 (м, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,12-8,22 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,29-7,44 (м, 8H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,06 (дд, $J=7,0, 4,0$ Гц, 1H), 6,81-6,90 (м, 4H), 6,12 (дд, $J=14,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,97 (дт, $J=50,9, 5,2$ Гц, 1H), 4,36-4,43 (м, 1H), 3,84-3,89 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,23 (дт, $J=14,2, 3,3$ Гц, 1H), 2,98 (ддд, $J=13,9, 7,4, 5,0$ Гц, 1H), 2,55 (спт, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,16 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,14 (д, $J=6,8$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) $\delta=-204,23$ (с, 1F); ИЭР-МС: $m/z=858,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15. Синтез промежуточного соединения S3.



Стадия 1. Трифенилфосфин (10,6 г, 40,4 ммоль) и имидазол (3,64 г, 53,5 ммоль) добавляли к раствору N-бензоил-2'-дезоксигуанозина (1a, 10 г, 26,8 ммоль) в безводном пиридине (99 мл). Смесь охлаждали до 5°C, после чего добавляли йод (10,2 г, 40,2 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь при перемешивании выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл) с последующим добавлением DCM (150 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще одного часа. Осадок выделяли фильтрованием, промывали MeCN и DCM и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи с получением промежуточного соединения 15a в виде бледно-желтого твердого вещества (10,25 г, выход 79,2%). ИЭР-МС: m/z=506,3 [M+Na]⁺.

Стадия 2. Азид натрия (4,14 г, 63,6 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 15a (10,25 г, 21,2 ммоль) в безводном DMF (53 мл), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь выливали в воду (600 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Осадок выделяли фильтрованием, промывали водой (3×) и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи с получением промежуточного соединения 1b в виде бледно-желтого твердого вещества (5,72 г, выход: 68%). ИЭР-МС: m/z=399,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. Раствор промежуточного соединения 1b (5,72 г, 14,4 ммоль) в смеси водного раствора аммония (158 мл) и этанола (36 мл) перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт совместно выпаривали с MeCN (3×) и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи. Полученное белое твердое вещество растворяли в THF (72 мл), затем добавляли PPh₃ (5,67 г, 21,6 ммоль) и воду (1,04 мл, 57,6 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали THF (3×) и высушивали под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения 15b в виде белого твердого вещества (3,40 г, выход: 88%). ИЭР-МС: m/z=269,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. Промежуточное соединение 15b (3,20 г, 11,9 ммоль) растворяли в дистиллированной воде (59,5 мл) с последующим добавлением адениндеаминазы (40 единиц/мл, 8,03 мл, 321,3 единиц). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали и добавляли водный MeCN (5%). Остаток обрабатывали ультразвуком, осадки выделяли фильтрованием, промывали водным раствором MeCN (10%) (3×) и высушивали под высоким

вакуумом с получением промежуточного соединения 15с в виде белого твердого вещества (2,98 г, выход: 93%). ИЭР-МС: $m/z=292,3$ $[M+Na]^+$.

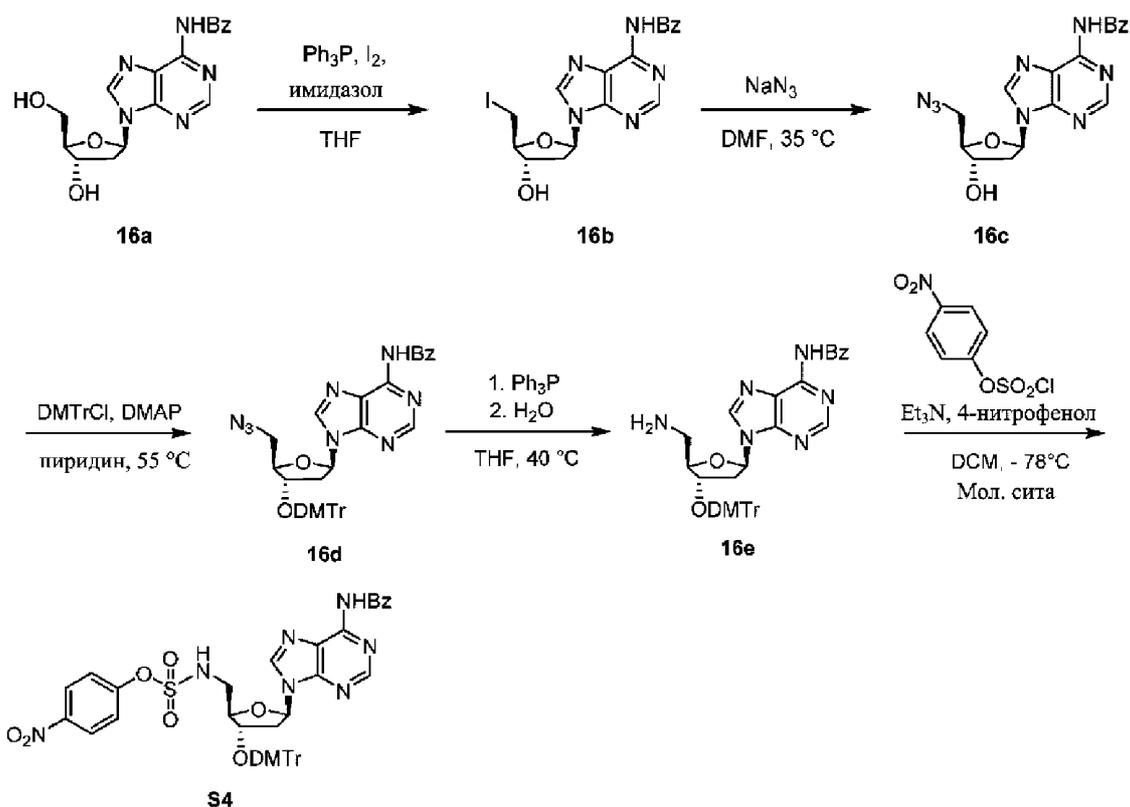
Стадия 5. Этилтрифторацетат (3,27 мл, 27,5 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения 15с (2,98 г, 11,1 ммоль) в EtOH (56 мл) с последующим добавлением ТЕА (1,55 мл, 11,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C, после чего концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в 7% MeOH в DCM (50 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водным раствором MeCN (5%) (3×) и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи с получением промежуточного соединения 15d в виде белого твердого вещества (3,58 г, выход 88%). ИЭР-МС: $m/z=388,3$ $[M+Na]^+$.

Стадия 6. Раствор промежуточного соединения 15d (3,58 г, 9,80 ммоль) в смеси DMF (32,7 мл) и пиридина (16,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в присутствии большого количества активированных молекулярных сит. DMTrCl (6,64 г, 19,6 ммоль) добавляли двумя порциями (6,64 г+1,66 г, 19,6 ммоль+4,9 ммоль) с интервалом времени 2 ч, после чего реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 2 ч. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением MeOH (10 мл) и выливали в воду (200 мл). Экстракцию проводили с помощью DCM и EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 2-7% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 15е в виде желтого твердого вещества (6,79 г, выход: > 99%, присутствует остаточное количество DMF). ИЭР-МС: $m/z=668,7$ $[M+H]^+$.

Стадия 7. Водный раствор K₂CO₃ (2,81 г в 17 мл воды, 20,3 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 15е (6,79 г, 10,2 ммоль) в MeOH (34 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии растворитель частично концентрировали при пониженном давлении (пока не осталась 1/3 объема), после чего промежуточное соединение 15f осаждали путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (200 мл). Твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи (5,02 г, выход 86%). ИЭР-МС: $m/z=572,8$ $[M+H]^+$.

Стадия 8. Промежуточное соединение 15f (5,02 г, 8,78 ммоль), 4-нитрофенол (12,2 г, 87,8 ммоль) и Et₃N (14,7 мл, 105 ммоль) растворяли в DCM (40 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям хлорсульфата 4-нитрофенила (4,59 г, 19,3 ммоль) в DCM (4,0 мл). Реакционному раствору позволяли прогреться до комнатной температуры в течение ночи, после чего разбавляли DCM и промывали 1,0 М водным NaH₂PO₄. Органическую фазу высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением чистого промежуточного соединения S3 (2,44 г, выход: 36%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,45 (уш. д, J=3,5 Гц, 1H), 8,88 (уш. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=9,4 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,94 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,17-7,57 (м, 11H), 6,90 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 4H), 6,29 (дд, J=18,2, 2,3 Гц, 1H), 4,52-4,87 (м, 2H), 3,93 (уш. т, J=6,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 6H), 2,93-3,05 (м, 1H), 2,78-2,92 (м, 1H); ИЭР-МС: $m/z=773,9$ $[M+H]^+$.

Пример 16. Синтез промежуточного соединения S4.



Стадия 1. Раствор йода (11,43 г, 45,03 ммоль) в THF (50 мл) добавляли по каплям к смеси промежуточного соединения 16a (8,0 г, 22,51 ммоль), трифенилфосфина (11,81 г, 45,03 ммоль) и имидазола (4,6 г, 67,54 ммоль) в безводном THF (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в DCM (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. После 10 мин отстаивания из органического слоя осаждали белое твердое вещество и удаляли фильтрованием. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растирали в минимальном количестве DCM в течение 20 мин. Полученный осадок выделяли фильтрованием. Этот процесс (концентрирование фильтрата, растирание с DCM и фильтрование) повторяли два раза. Собранный продукт высушивали под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения 16b (7,5 г, выход: 68%). ИЭР-МС: $m/z=466,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 16b (7,5 г, 15,26 ммоль) и NaN_3 (4,96 г, 76,31 ммоль) в DMF (160 мл) перемешивали при 35°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным Na_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc и DCM. Объединенные органические слои высушивали безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-100% EtOAc в петролейном эфире, а затем 0-10% MeOH в EtOAc) с получением промежуточного соединения 16c в виде белого твердого вещества (5,4 г, выход: 91%). ИЭР-МС: $m/z=380,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

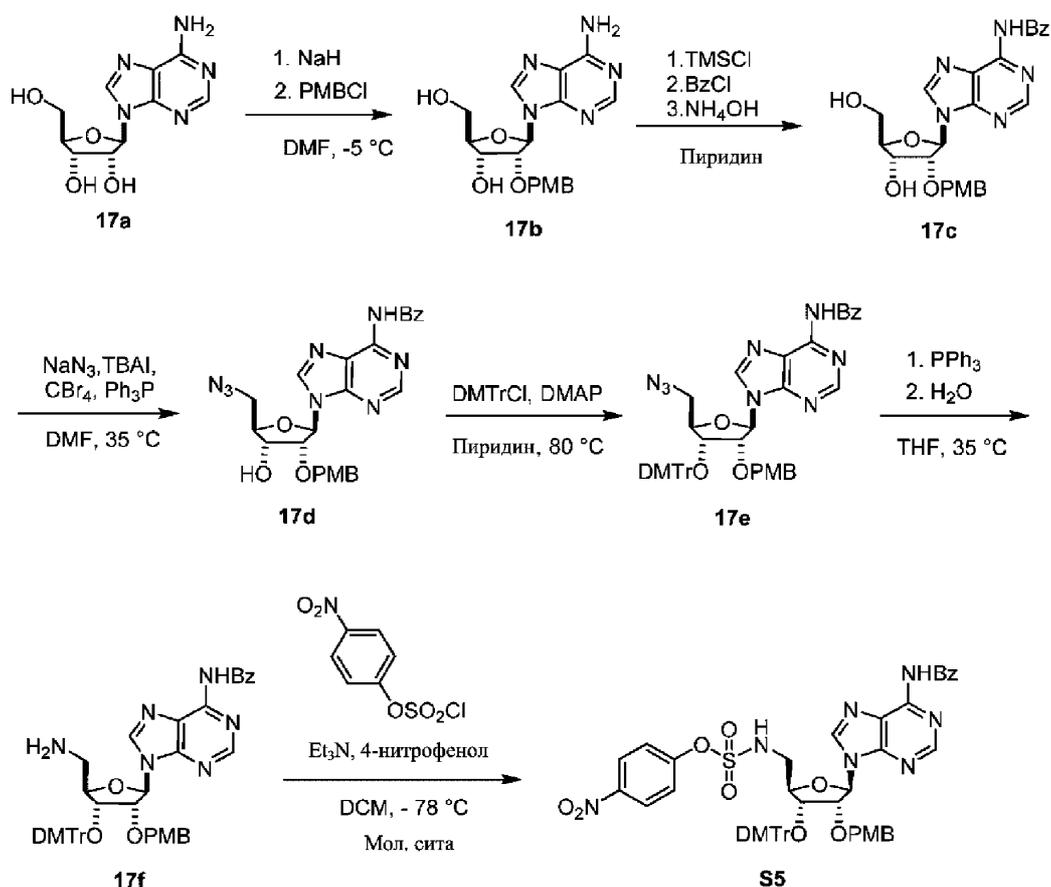
Стадия 3. DMTrCl (7,18 г, 21,2 ммоль) и DMAP (647 мг, 5,3 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 16c (4,1 г, 10,6 ммоль) в пиридине (80 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метанолом (40 мл). Затем добавляли воду и выполняли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения 16d (6,8 г, выход: 92%). ИЭР-МС: $m/z=683,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Трифенилфосфин (3,43 г, 13,06 ммоль) добавляли к раствору соединения 16d (6,5 г, 9,33 ммоль) в THF (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Затем добавляли воду (35 мл) и продолжали перемешивание при 40°C в течение ночи. Реакционный раствор частично концентрировали под давлением с последующим добавлением DCM и воды. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (трифенилфосфиноксид элюировали первым при

изократическом элюировании EtOAc, после чего применяли градиент 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 16e (5,0 г, выход: 78%). ИЭР-МС: $m/z=657,1$ $[M+H]^+$.

Стадия 5. Раствор промежуточного соединения 16e (4,5 г, 6,54 ммоль) в DCM (110 мл), к которому добавляли 4-нитрофенол (9,10 г, 65,43 ммоль), Et₃N (3,97 г, 39,26 ммоль) и активированные молекулярные сита, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C с последующим добавлением хлорсульфата 4-нитрофенила (7,77 г, 32,71 ммоль) в безводном DCM (40 мл). Перемешивание продолжали в течение 2,5 ч при -78°C, после чего реакционной смеси позволяли прогреться до комнатной температуры в течение ночи. Молекулярные сита удаляли фильтрованием. Фильтрат промывали насыщенным водным NaHCO₃, высушивали с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-65% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения S4 (4,95 г, выход: 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 11,16 (1H, с), 8,88-8,98 (1H, м), 8,57 (2H, с), 8,21 (2H, уш.д, J=8,07 Гц), 7,99 (2H, уш.д, J=7,58 Гц), 7,58-7,65 (1H, м), 7,48-7,55 (2H, м), 7,41 (5H, М), 7,30 (5H, м), 7,18-7,25 (1H, м), 6,88 (4H, уш. д, J=8,07 Гц), 6,49 (1H, уш. т, J=7,09 Гц), 4,37 (1H, уш. с), 3,9' (1H, уш. с), 3,67 (6H, с), 2,94-3,15 (2H, м), 2,57-2,68 (1H, м), 1,92-2,00 (2H, м); ИЭР-МС: $m/z=858,6$ $[M+H]^+$.

Пример 17. Синтез промежуточного соединения S5.



Стадия 1. NaH (60% в минеральном масле, 4,86 г, 121,6 ммоль) добавляли к раствору аденозина (17a, 25 г, 93,55 ммоль) в DMF (900 мл) при -5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч с последующим добавлением по каплям (1 ч) хлорида 4-метоксибензила (15,2 мл, 112,26 ммоль) в DMF (100 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли воду (30 мл) и продолжали перемешивание в течение 10 мин. Концентрирование при пониженном давлении с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-2% MeOH в DCM) приводило к получению чистой фракции промежуточного соединения 17b (10 г, выход: 28%), и фракции, содержащей промежуточное соединение 17b и его 3'-РМВ-защищенный региоизомер, который далее отделяли препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Phenomenex Synergi Max-RP, 10 мкм, 250×35 мм; подвижная фаза: вода (А)-MeCN (В); градиентное элюирование) с получением дополнительного количества чистого промежуточного соединения 17b (5 г, выход: 14%). ИЭР-МС: $m/z=387,9$ $[M+H]^+$.

Стадия 2. TMSCl (23,73 мл, 187,15 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 17b (14,5 г, 37,43 ммоль, высушивали путем совместного выпаривания с безводным пиридином) в безводном пиридине (200 мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего

снова охлаждали на ледяной бане с последующим добавлением хлорида бензоила (8,62 мл, 74,8 ммоль).

Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее осторожно добавляли воду (50 мл) и водный раствор аммиака (100 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в смеси EtOAc (150 мл) и MeOH (4 мл) с получением промежуточного соединения 17c (17 г, выход: 92%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=491,9 [M+H]⁺.

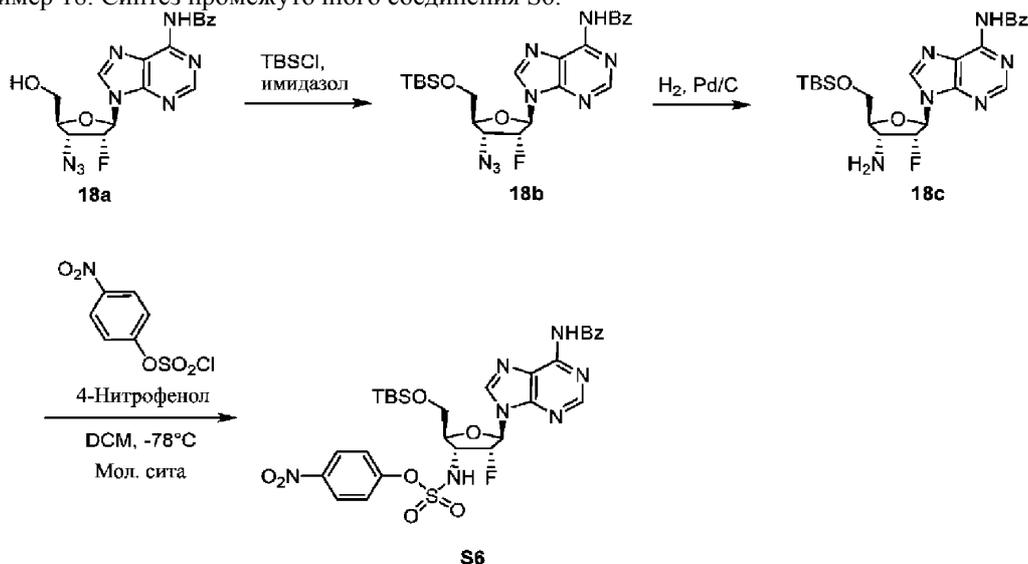
Стадия 3. CBr₄ (8,6 г, 25,94 ммоль) добавляли частями к перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 17c (8,5 г, 17,29 ммоль), трифенилфосфина (6,80 г, 25,94 ммоль), TBAI (1,28 г, 3,46 ммоль) и NaN₃ (6,42 г, 98,75 ммоль) в DMF (150 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре с последующим перемешиванием в течение 36 ч при 35°C. Далее добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и солевой раствор (комнатной температуры), полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: от 0 до 100% EtOAc/DCM (1/1) в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения 17d (15 г, выход: 83%) в виде белой пены. ИЭР-МС: m/z=516,8 [M+H]⁺.

Стадия 4. DMAP (1,8 г, 30,1 ммоль) и DMTrCl (9,8 г, 29,0 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 17d (7,5 г, 14,5 ммоль) в пиридине (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч, после чего ей позволяли охладиться до комнатной температуры и гасили с помощью метанола (5 мл). Перемешивание продолжали в течение 10 мин с последующим удалением растворителя при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в DCM. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-67% EtOAc/DCM (1/1) в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения 17e (10 г, выход: 84%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=819,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. Трифенилфосфин (2,24 г, 8,55 ммоль) добавляли к раствору соединения 17e (5,0 г, 6,1 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч в атмосфере N₂, добавляли воду (25 мл) и продолжали перемешивание при 40°C в течение 12 ч. Далее реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-9% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 17f (4 г, выход: 82%). ИЭР-МС: m/z=794,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. Раствор промежуточного соединения 17f (4,0 г, 5,0 ммоль) в DCM (100 мл), к которому добавляли 4-нитрофенол (2,1 г, 15 ммоль), Et₃N (3,1 г, 30 ммоль) и активированные молекулярные сита, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере N₂. Далее реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли хлорсульфат 4-нитрофенила (3,6 г, 15 ммоль) в безводном DCM (30 мл). Перемешивание продолжали в течение 2 ч при -78°C, после чего реакционной смеси позволяли прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Молекулярные сита удаляли фильтрованием и промывали фильтрат насыщенным водным NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-65% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения S5 (4,4 г, выход: 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. д. 9,32 (уш.с, 1H), 9,30 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,98-8,03 (м, 3H), 7,61-7,68 (м, 3H), 7,50-7,60 (м, 4H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,32-7,39 (м, 2H), 7,24-7,32 (м, 3H), 6,91 (уш.д, J=7,8 Гц, 4H), 6,80 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,40 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=7,7, 5,4 Гц, 1H), 4,48 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,10 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,43 (уш. с, 1H), 2,98 (уш. д, J=14,1 Гц, 1H), 2,68-2,80 (м, 1H); ИЭР-МС: m/z=994,3 [M+H]⁺.

Пример 18. Синтез промежуточного соединения S6.



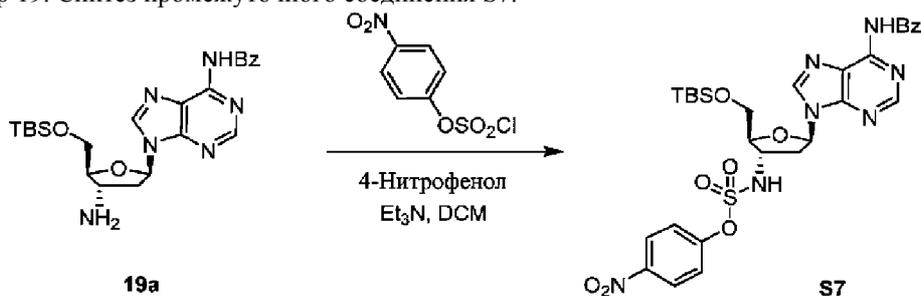
Стадия 1. Раствор азида 18a (2 г, 5,02 ммоль, CAS: 2241580-02-7) в DMF (10 мл), к которому добавляли имидазол (1,02 г, 15,06 ммоль) и TBSCl (1,51 г, 10,04 ммоль), перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc.

Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-15% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 18b в виде желтого твердого вещества (2,57 г, выход: 100%). ИЭР-МС: m/z=513,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 18b (1,29 г, 2,51 ммоль) в EtOAc (150 мл) гидрогенизировали на Pd/C (10%, 2,95 г) при атмосферном давлении в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 18c (выход: 69%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м. д. 9,12 (уш.с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,23 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,02 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,60-7,67 (м, 1H), 7,50-7,58 (м, 2H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,47 (уш.с, 1H), 6,37 (д, J=18,5 Гц, 1H), 5,66 (дд, J=52,3, 4,2 Гц, 1H), 4,98 (уш. д, J=26,2 Гц, 1H), 4,29 (уш. д, J=9,5 Гц, 1H), 4,15 (уш. д, J=12,1 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=12,0, 2,1 Гц, 1H), 0,86 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,04 (с, 3H); ИЭР-МС: m/z=487,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Раствор промежуточного соединения 18c (1,05 г, 2,16 ммоль) в DCM (40 мл), к которому добавляли 4-нитрофенол (900 мг, 6,47 ммоль), Et₃N (1,79 мл, 12,95 ммоль) и активированные молекулярные сита, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь охлаждали до -78°C, после чего добавляли хлорсульфат 4-нитрофенила (1,54 г, 6,47 ммоль) в DCM (10 мл), перемешивание продолжали в течение 2,5 ч при -78°C. Реакционную смесь фильтровали и промывали водным NaHCO₃, экстрагировали водные слои после промывки с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения S6 в виде белого твердого вещества (1,24 г, выход: 83,5%). ИЭР-МС: m/z=688,2 [M+H]⁺.

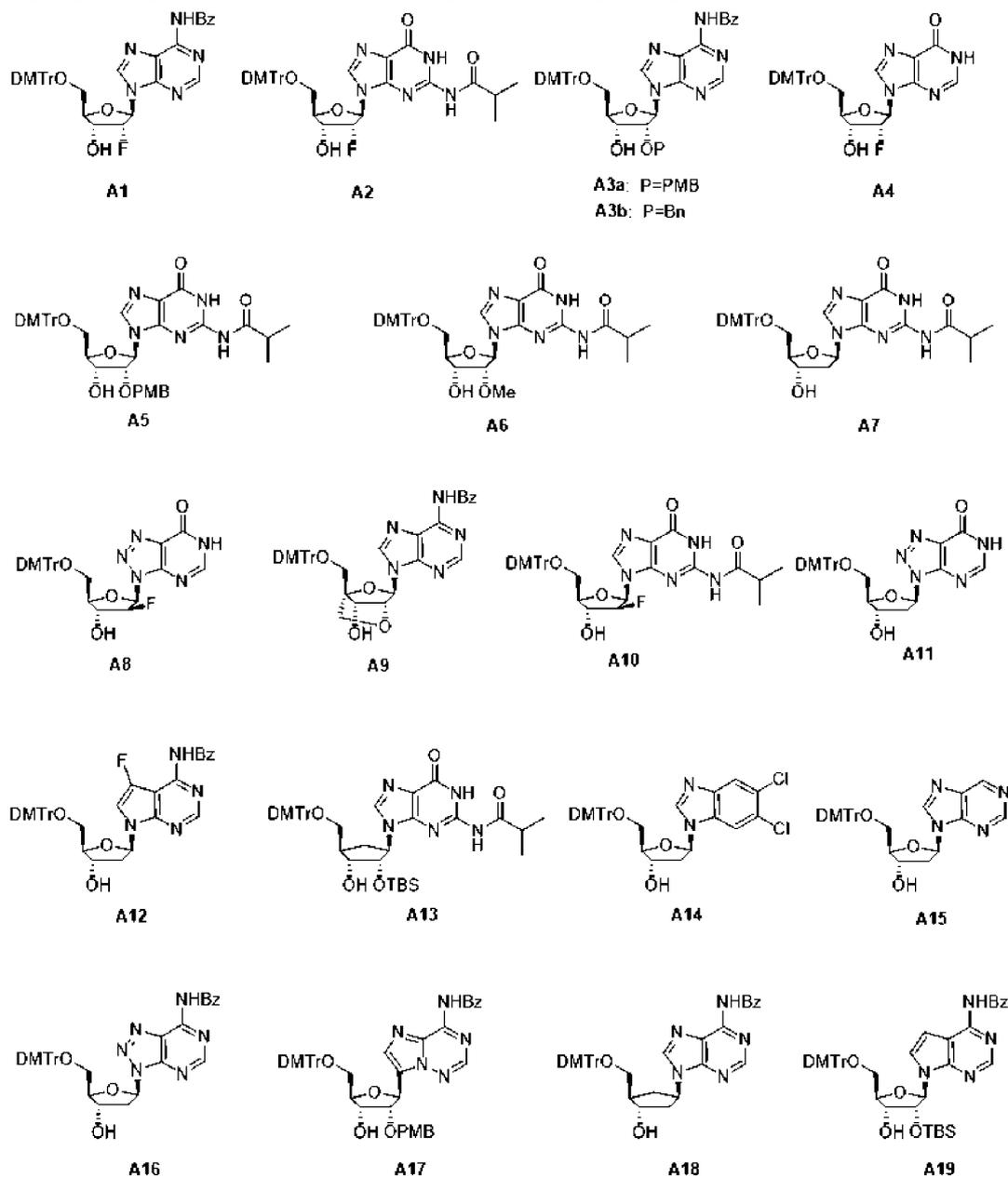
Пример 19. Синтез промежуточного соединения S7.

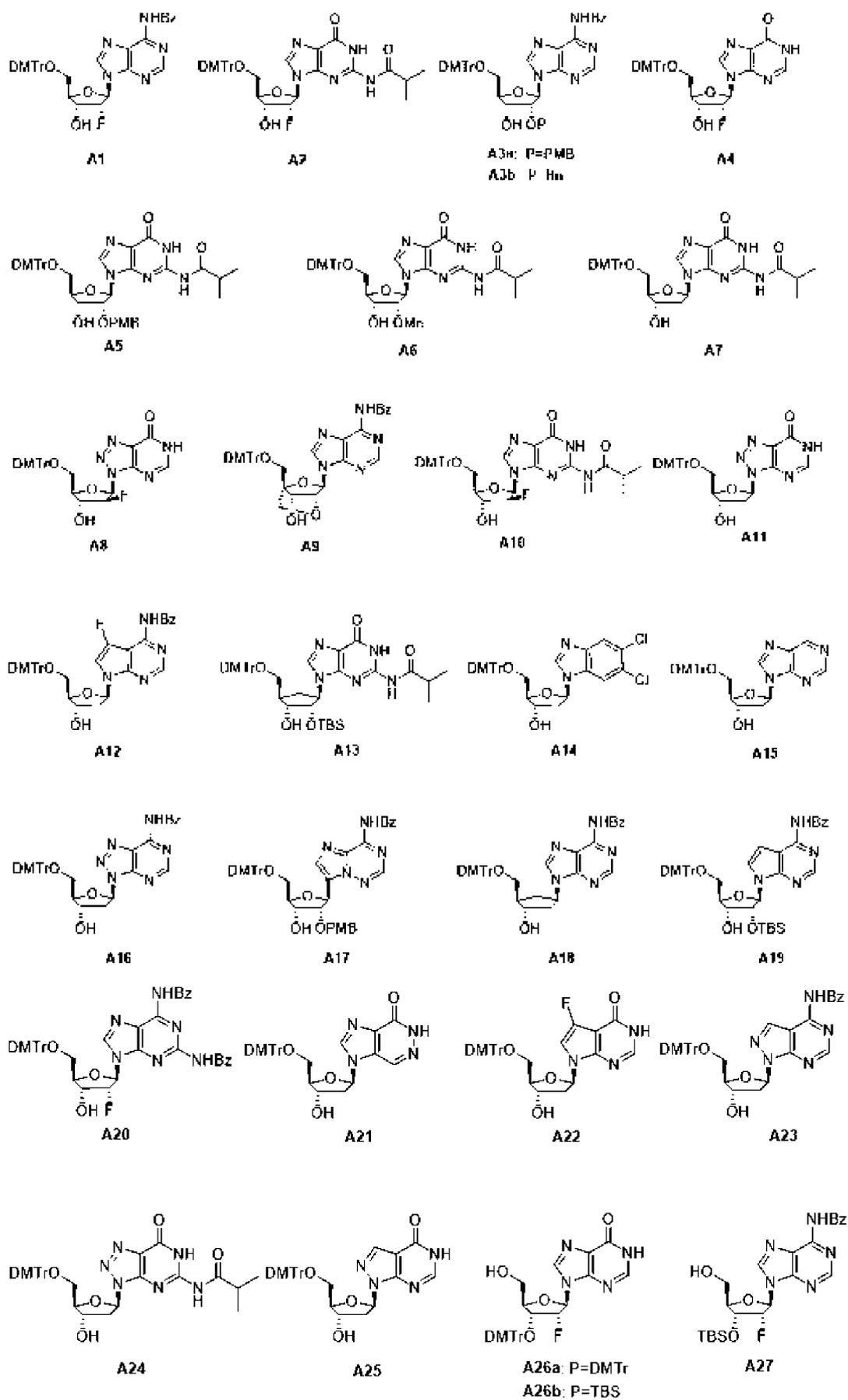


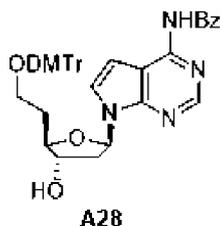
Смесь амина 19a (3,0 г, 6,40 ммоль, CAS: 195375-61-2), 4-нитрофенола (8,90 г, 64 ммоль) и Et₃N (10,7 мл, 76,8 ммоль) в DCM (22 мл) охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям раствора хлорсульфата 4-нитрофенила (3,04 г, 12,8 ммоль) в DCM (45 мл). Полученную смесь перемешивали в

течение ночи при комнатной температуре, после чего разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали 1,0 М водным NaH_2PO_4 . Органическую фазу высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 20-80% EtOAc в DCM) с получением чистого промежуточного соединения S7 (2,68 г, выход: 62,5%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 11,20 (уш. с, 1H), 9,45 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,34-8,39 (м, 2H), 8,02-8,07 (м, 2H), 7,53-7,68 (м, 6H), 6,49 (дд, $J=6,7, 5,0$ Гц, 1H), 4,50 (квин, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,99-4,07 (м, 1H), 3,87 (дд, $J=11,7, 4,1$ Гц, 1H), 3,75 (дд, $J=11,1, 4,7$ Гц, 1H), 3,02-3,12 (м, 1H), 2,59 (дт, $J=13,6, 7,0$ Гц, 1H), 0,80 (с, 9H), -0,03 (с, 3H), -0,05 (с, 3H); ИЭР-МС: $m/z=670,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

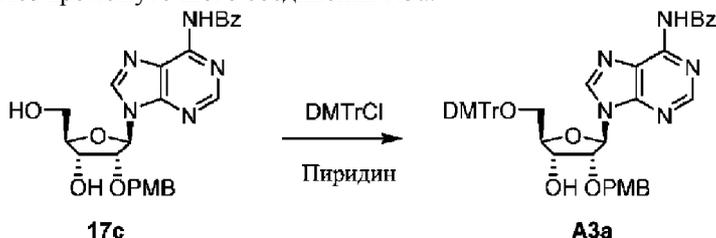
Упомянутые ниже гидроксильные нуклеозиды применяли в качестве промежуточных соединений, представляющих примеры формул VII, XVII, XXV и XXXIII, определенных выше в настоящем документе. Те из них, для которых отсутствовал коммерческий источник, а также отсутствовали описанные в литературе процедуры получения, получали с применением процедур, описанных в примерах 20-35.





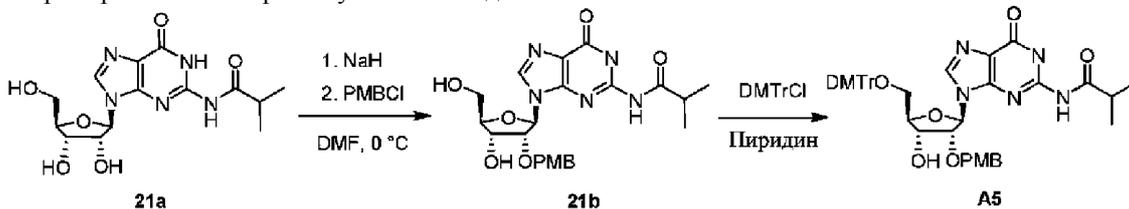


Пример 20. Синтез промежуточного соединения A3a.



DMTrCl (3,10 г, 9,15 ммоль) частями добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения 17с (3,0 г, 6,1 ммоль) в безводном пиридине (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (прибл. 2 ч), после чего смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения A3a в виде белого твердого вещества (4,77 г, выход: 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,07 (с, 1H), 11,56 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,13-7,20 (м, 7H), 6,71-6,88 (м, 6H), 5,95 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,29 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,63 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,39-4,52 (м, 2H), 4,29-4,39 (м, 1H), 4,04-4,08 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 3,66-3,69 (м, 3H), 3,25 (уш. дд, J=10,4, 5,7 Гц, 1H), 3,15 (уш. дд, J=10,5, 2,9 Гц, 1H), 2,74 (спт, J=6,8 Гц, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 6H); ИЭР-МС: m/z=794,3 [M+H]⁺.

Пример 21. Синтез промежуточного соединения A5.

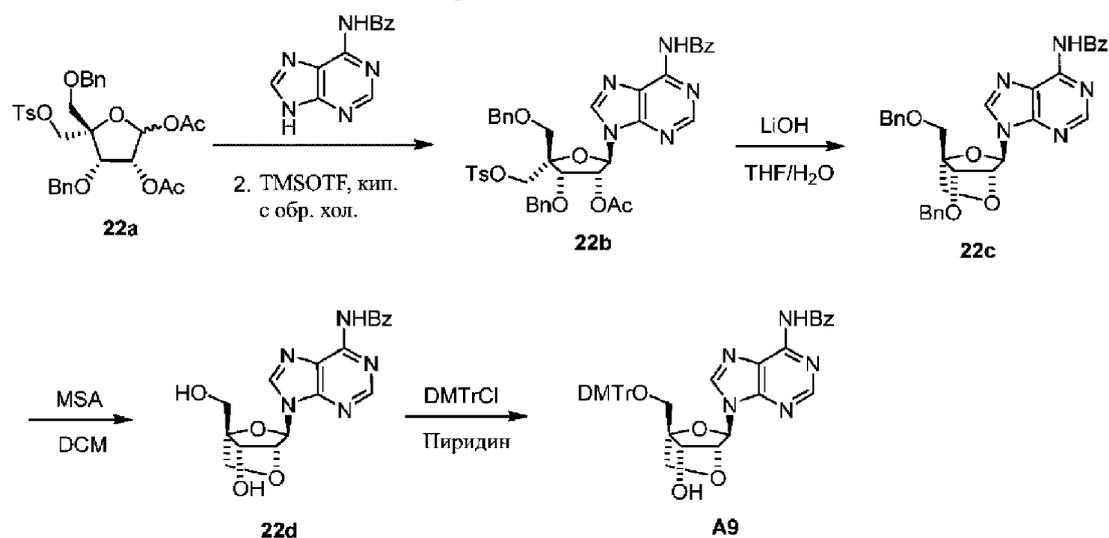


Стадия 1. NaH (60% в минеральном масле, 1,41 г, 35,4 ммоль) добавляли к суспензии N-изобутирилгуанозина (21a, 5,0 г, 14 ммоль, CAS: 64350-24-9) в DMF (120 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, после чего по каплям добавляли раствор хлорида 4-метоксибензила (2,87 мл, 21,2 ммоль) в DMF (10 мл) (1 ч), продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Далее реакционный раствор нейтрализовали 1N водным раствором HCl и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением смеси промежуточного соединения 21b и его 3'-PMB защищенного региоизомера (структура не показана). Посредством дополнительной очистки препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (подвижная фаза: Phenomenex Synergi Max-RR, 10 мкм, 250×35 мм; подвижная фаза: вода (A)-MeCN (B); градиентное элюирование) получали чистое промежуточное соединение 21b (1,5 г, выход: 22%) в виде первого элюируемого изомера. ИЭР-МС: m/z=574,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 21b (1,5 г, 3,2 ммоль) и DMTTrCl (1,72 г, 5,07 ммоль) в пиридине (15 мл) перемешивали при комнатной температуре до полного превращения. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM и промывали насыщенным водным NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения A5 в виде белого твердого вещества (1,7 г, выход: 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,07 (с, 1H), 11,56 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,13-7,20 (м, 7H), 6,71-6,88 (м, 6H), 5,95 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,29 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,63 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,39-4,52 (м, 2H), 4,29-4,39 (м, 1H), 4,04-4,08 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 3,66-3,69 (м, 3H), 3,25 (уш. дд, J=10,4, 5,7 Гц, 1H), 3,15 (уш. дд, J=10,5, 2,9 Гц, 1H), 2,74 (спт, J=6,8 Гц, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 6H); ИЭР-МС: m/z=776,5 [M+H]⁺.

Пример 22. Синтез промежуточного соединения А9.

1. BSA, DCE, кип. с обр. хол.



Стадия 1. К суспензии 4-С-[(фенилметокси)метил]-3-О-(фенилметил)-1,2-диацетата 5-(4-метилбензолсульфоната)-L-лихсофуранозы (22а, 10,21 г, 19,55 ммоль, CAS: 209968-86-5) и 6-N-бензоиладенина (5,61 г, 23,45 ммоль, CAS: 4005-49-6) в безводном 1,2-дихлорэтане (255 мл) добавляли бис(триметилсилил)ацетамид (BSA, 10,34 г, 50,82 ммоль), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли TMSOTf (8,69 г, 39,09 ммоль) и снова перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч.

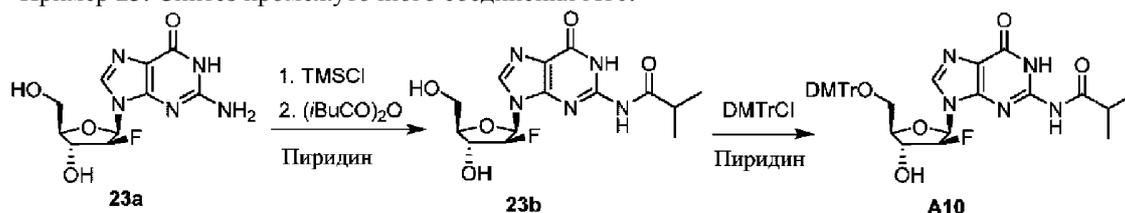
Затем полученный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяной насыщенный водный NaHCO₃, перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным NaHCO₃, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 1-1,5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 22b (12,4 г, выход: 74%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=702,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. LiOH H₂O (0,86 г, 20,49 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 22b (2,88 г, 4,10 ммоль) в смеси растворителей THF/вода (6/4, 45 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего разбавляли при помощи EtOAc. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения 22c (выход: 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z=564,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метансульфоновую кислоту (MSA, 46 мл г, 1,42 моль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения 22c (10,0 г, 17,74 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, после чего ее медленно добавляли к суспензии твердого NaHCO₃ (100 г) в DCM (180 мл). После перемешивания в течение 1,5 ч добавляли MeOH (10 мл) и продолжали перемешивание в течение еще 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 22d (выход: 77%) в виде грязно-белого твердого вещества (5,6 г, выход: 82%). ИЭР-МС: m/z=383,9 [M+H]⁺.

Стадия 4. DMTrCl (530 мг, 1,57 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 22d (500 мг, 1,30 ммоль) в пиридине (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения А9 в виде белого твердого вещества (421 мг, выход: 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м. д. 8,74 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,09 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,62-7,69 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,34-7,39 (м, 4H), 7,26-7,33 (м, 2H), 7,19-7,26 (м, 1H), 6,85-6,90 (м, 4H), 6,18 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,98-4,06 (м, 2H), 3,78 (с, 6H), 3,62 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,51 (д, J=11,0 Гц, 1H); ИЭР-МС: m/z=686,3 [M+H]⁺.

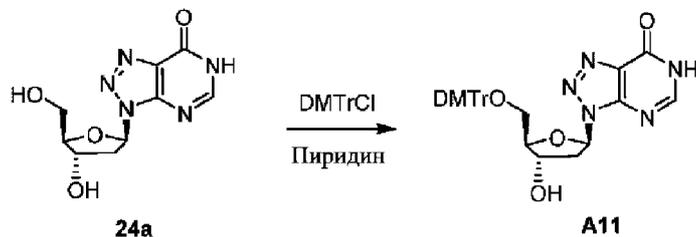
Пример 23. Синтез промежуточного соединения A10.



Стадия 1. TMSCl (3,81 г, 35,06 ммоль) добавляли по каплям к раствору 9-(2'-дезоксидеокси-2'-фтор-β-D-арабинофуранозил)гуанина (23а, 2,0 г, 7,01 ммоль, CAS: 103884-98-6) в безводном пиридине при -5°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный реакционный раствор снова охлаждали до -5°C, добавляли по каплям изомасляный ангидрид (1,33 г, 8,41 ммоль), продолжали перемешивание при 0°C в течение 20 ч. Далее добавляли 5% водный NaHCO₃ (30 мл), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и впоследствии нейтрализовали (pH 7) 6М водным раствором HCl (6,5 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 23b, которое использовали напрямую на следующей стадии. ИЭР-МС: m/z=355,9 [M+H]⁺.

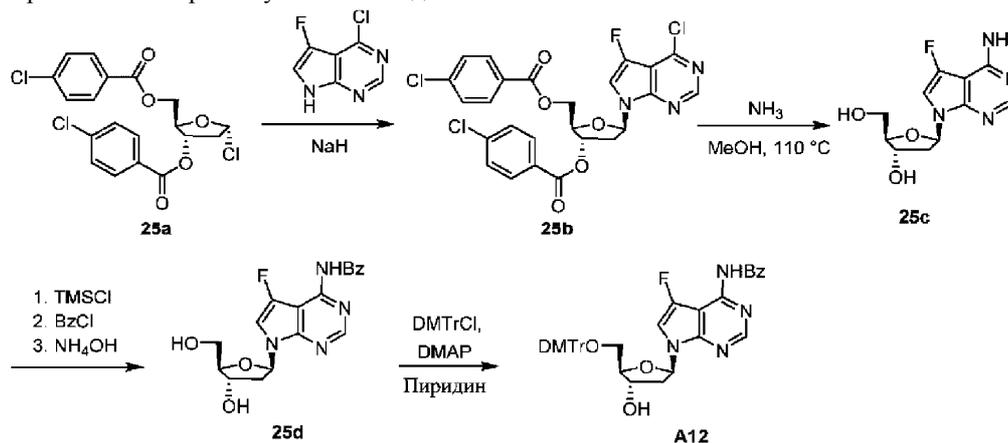
Стадия 2. DMTrCl (3,00 г, 8,44 ммоль) добавляли к раствору вышеуказанного промежуточного соединения 23b (перед использованием совместно выпарен с безводным пиридином) в пиридине при -5°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 ч. Затем смесь доводили до pH 7 твердым NaHCO₃ (1,3 г, 2,2 экв.) и 50 мл воды. Затем смесь концентрировали в вакууме для удаления пиридина. Осадок растворяли в DCM и промывали водой. Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 50-100% EtOAc в гептане) с получением промежуточного соединения A10 в виде желтоватой пены (4,0 г, выход: 87% за две стадии). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,11 (с, 1H), 11,68 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,21-7,30 (м, 7H), 6,86 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,85 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,29 (дд, J=15,1, 4,5 Гц, 1H), 6,00 (д, J=4,9 Гц, 1H), 5,20 (дт, J=52,2, 4,0 Гц, 1H), 4,39-4,51 (м, 1H), 4,03-4,07 (м, 1H), 3,73 (с, 6H), 3,38 (дд, J=10,2, 7,2 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=10,4, 3,3 Гц, 1H), 2,76 (спт, J=6,8 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H); ИЭР-МС: m/z=658,1 [M+H]⁺.

Пример 24. Синтез промежуточного соединения A11.



Раствор DMTrCl (4,42 г, 11,40 ммоль) в безводном пиридине (10 мл) добавляли к раствору 24a (2,75 г, 10,86 ммоль, CAS: 56220-50-9) в безводном пиридине (20,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 20 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным NaHCO₃, водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 20-80% EtOAc в гептане) с получением промежуточного соединения A11 в виде белого твердого вещества (4,3 г, выход: 71%). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,81 (уш. с, 1H), 8,24-8,32 (м, 1H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,14-7,20 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,7 Гц, 4H), 6,77 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,73 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,62 (дд, J=7,1, 3,5 Гц, 1H), 5,45 (уш. д, J=3,0 Гц, 1H), 4,56-4,64 (м, 1H), 4,02 (тд, J=5,8, 3,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,09 (дд, J=10,4, 3,3 Гц, 1H), 2,95-3,04 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 1H); ИЭР-МС: (m/z) 554,1 [M-H]⁻.

Пример 25. Синтез промежуточного соединения A12.



Стадия 1. NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 0,51 г, 12,8 ммоль) частями добавляли к раствору 4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (2,0 г, 11,6 ммоль, CAS: 582313-57-3) в безводном MeCN (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч перемешивания добавляли 1-хлор-3,5-ди-(4-хлорбензоил)-2-дезоксид-рибозу (25а, 6,02 г, 14,0 ммоль, CAS: 21740-23-8) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Затем реакционный раствор гасили ледяной водой и перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Далее растворитель декантировали и полученный остаток растворяли в диэтиловом эфире, перемешивали в течение 20 мин и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения 25b в виде пены грязно-белого цвета (3,6 г, выход: 54%). ИЭР-МС: $m/z=564,0$ $[M+H]^+$.

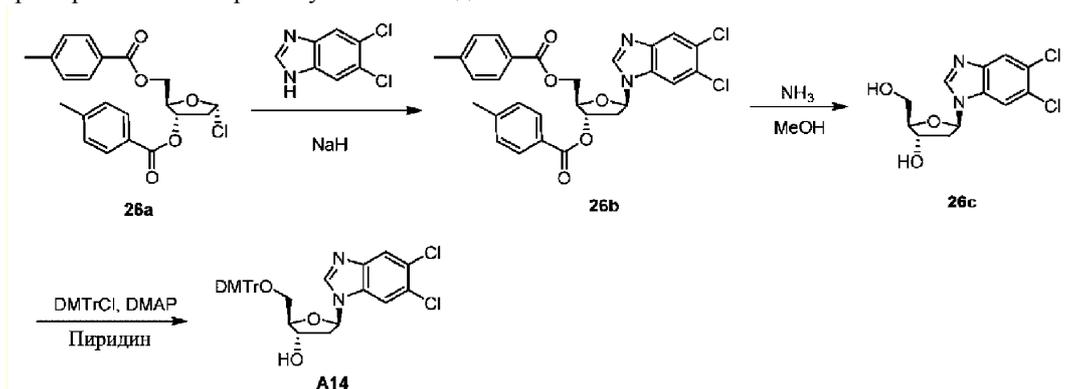
Стадия 2. Промежуточное соединение 25b (3,6 г, 6,3 ммоль) перемешивали в насыщенном метанольном растворе аммиака (72 мл) в герметичной пробирке при 110°C до полного превращения (прибл. 2 дня). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-10% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 25c в виде порошка грязно-белого цвета (1,6 г, выход: 73%). ИЭР-МС: $m/z=269,0$ $[M+H]^+$.

Стадия 3. TMSCl (3,78 мл, 29,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 25c (1,6 г, 5,94 ммоль) в безводном пиридине (22,4 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего снова охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям хлорид бензоила (3,46 мл, 29,8 ммоль) в течение 15 мин и продолжали перемешивание при комнатной температуре до полного превращения. Далее реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду, а затем добавляли водный раствор аммиака (25%, 12,1 мл) через 15 мин, продолжали перемешивание в течение 30 мин. Реакционный раствор нейтрализовали уксусной кислотой и концентрировали в вакууме. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-4% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 25d в виде белого твердого вещества (1,97 г, выход: 88%). ИЭР-МС: $m/z=373,0$ $[M+H]^+$.

Стадия 4. Раствор промежуточного соединения 25d (3,7 г, 9,9 ммоль) в безводном пиридине (55,5 мл), к которому добавляли DMAP (0,6 г, 4,9 ммоль) и DMTrCl (5,36 г, 15,8 ммоль) (частями), перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (прибл. 2 ч). Реакционную смесь гасили метанолом (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-0,5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения A12 в виде пены грязно-белого цвета (6,0 г, выход: 89%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,29 (уш. с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,99-8,08 (м, 2H), 7,61-7,69 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 3H), 7,34-7,39 (м, 2H), 7,16-7,31 (м, 7H), 6,82-6,87 (м, 4H), 6,73 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 5,38 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,33-4,42 (м, 1H), 3,93-4,00 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,20 (дд, *J*=10,3, 6,2 Гц, 1H), 3,13 (дд, *J*=10,3, 3,4 Гц, 1H), 2,59 (дт, *J*=13,3, 6,8 Гц, 1H), 2,31 (ддд, *J*=13,8, 6,2, 4,1 Гц, 1H); ИЭР-МС: $m/z=675,4$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение A28 можно получать с использованием данного способа получения промежуточного соединения A12, но с применением (2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-(2-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3-ола вместо соединения 33а.

Пример 26. Синтез промежуточного соединения A14.



Стадия 1. NaH (1,36 г, 31,1 ммоль) добавляли частями к раствору 5,6-дихлор-1H-бензимидазола (5,3 г, 28,34 ммоль, CAS: 6478-73-5) в безводном MeCN (185 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и частями добавляли 1-хлор-3,5-ди-(4-хлорбензоил)-2-дезоксид-рибозу (26a, 11 г, 28,34 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до полного превращения (прибл. 2 ч). Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-40% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения 26b в виде пены грязно-белого цвета (14 г, выход: 92%). ИЭР-МС: m/z=539 [M+H]⁺.

Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 26b (14 г, 25,9 ммоль) в насыщенном метанольном растворе аммиака (280 мл) перемешивали при комнатной температуре в герметичной пробирке до полного превращения (прибл. 16 ч). Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток промывали DCM с получением промежуточного соединения 26c в виде белого твердого вещества (7 г, выход: 89%). ИЭР-МС: m/z=302 [M+H]⁺.

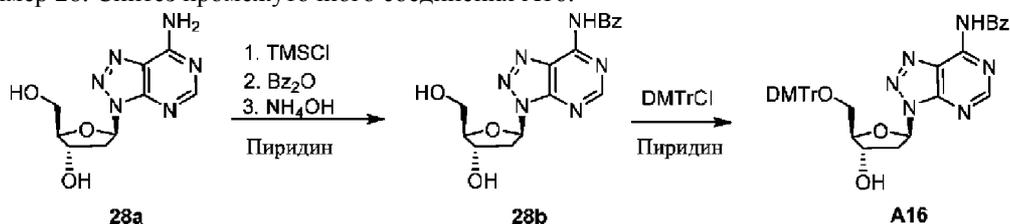
Стадия 3. Раствор промежуточного соединения 26c (7 г, 23,17 ммоль) в безводном пиридине (105 мл), к которому добавляли DMAP (1,41 г, 11,5 ммоль) и DMTrCl (11,7 г, 34,7 ммоль) (частями), перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (прибл. 6 ч). Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в DCM и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-0,5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения A14 в виде пены грязно-белого цвета (8 г, выход: 57%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 8,53 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,23-7,28 (м, 2H), 7,17-7,22 (м, 3H), 7,11-7,16 (м, 4H), 6,75 (м, J=8,6, 8,6 Гц, 4H), 6,41 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,40 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,42 (квин, J=5,2 Гц, 1H), 3,94-4,03 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 3,13 (дд, J=10,3, 2,8 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=10,3, 6,2 Гц, 1H), 2,78 (дт, J=12,9, 6,3 Гц, 1H), 2,41 (дт, J=12,9, 6,3 Гц, 1H). ИЭР-МС: m/z=605 [M+H]⁺.

Пример 27. Синтез промежуточного соединения A15.



Промежуточное соединение A15 получали из 2'-дезоксинебуларина (27a, CAS: 4546-68-3) с использованием процедуры, приведенной в качестве примера применительно к приготовлению промежуточного соединения A14 из 26b. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д.: 9,18 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,30 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,18 (м, 7H), 6,79 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,74 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,51 (т, J=6,2 Гц, 1H), 5,41 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,03 (к, J=4,6 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,18 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 2,40 (м, 1H). ИЭР-МС: m/z=539 [M+H]⁺.

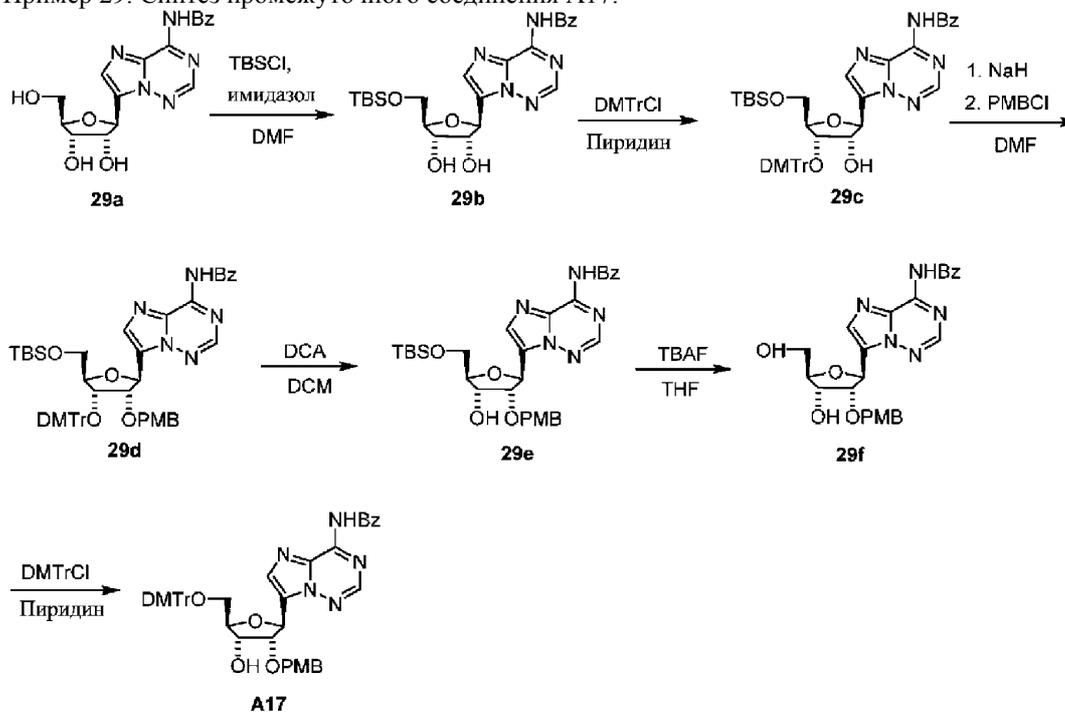
Пример 28. Синтез промежуточного соединения A16.



Стадия 1. TMSCl (6,46 г, 59,47 ммоль) добавляли по каплям к раствору 8-аза-2'-дезоксиаденозина (28a, 3,0 г, 11,9 ммоль, CAS: 34536-05-5) в безводном пиридине при -5°C в атмосфере N_2 . Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего снова охлаждали до -5°C . Добавляли бензойный ангидрид (4,04 г, 17,84 ммоль) и продолжали перемешивание при 0°C в течение 20 ч. Добавляли 5% водный NaHCO_3 (35 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли аммиак (до pH 8) и продолжали перемешивание в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор нейтрализовали (pH 7) 6M HCl и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 28b, которое применяли в таком виде на следующей стадии. ИЭР-МС: $m/z=357,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. DMTrCl (4,84 г, 14,28 ммоль) в безводном пиридине (10,0 мл) добавляли к раствору вышеуказанного промежуточного соединения 28b в безводном пиридине (50,0 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 12 ч, после чего добавляли EtOAc . Полученный раствор промывали насыщенным водным NaHCO_3 , водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 20-50% EtOAc в гептане) с получением промежуточного соединения A16 в виде белого твердого вещества (6,0 г, выход: 77% за две стадии). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 11,91 (уш. с, 1H), 8,93 (уш. с, 1H), 8,09 (уш. д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,69 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,20-7,26 (м, 2H), 7,09-7,20 (м, 7H), 6,83 (уш. с, 1H), 6,76 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,70 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,49 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,67 (квин, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,05-4,09 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,12 (уш. дд, $J=10,1, 3,2$ Гц, 2H), 3,05 (дд, $J=10,1, 6,9$ Гц, 1H), 2,52-2,59 (м, 1H); ИЭР-МС: $m/z=659,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29. Синтез промежуточного соединения A17.



Стадия 1. Имидазол (440 мг, 6,46 ммоль) и TBSCl (617 мг, 4,09 ммоль) добавляли к раствору 29a (0,8 г, 2,15 ммоль, CAS: 2241578-27-6) в DMF (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Далее реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения 29b в виде белого твердого вещества (5,5 г). ИЭР-МС: $m/z=486,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. DMTrCl (41,78 г, 5,25 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 29b (1,7 г, 0,88 ммоль, совместно выпарен с пиридином перед применением) в безводном пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь объединяли с другой порцией для обработки. Добавляли EtOAc , органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование смесью 0-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением смеси промежуточного соединения 29c и его 2'-гидроксил-защищенного региоизомера (структура не показана на схеме) (3,9 г). ИЭР-МС: $m/z=788,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. NaN (60% в минеральном масле, 482 мг, 12,05 ммоль) добавляли к раствору промежуточ-

ного соединения 29с и его защищенного 2'-гидроксилем региоизомера (2,5 г, 3,17 ммоль) в DMF (25 мл) при 0°C. После перемешивания смеси в течение 1 ч при 0°C по каплям добавляли раствор хлорида 4-метоксибензила (745 мг, 4,76 ммоль) в DMF (5 мл) (приблиз 10 мин). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего гасили добавлением воды по каплям (5 мл). Затем добавляли EtOAc, полученный раствор последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире) с получением смеси промежуточного соединения 29d и его региоизомера (1,9 г). ИЭР-МС: m/z=908,4 [M+H]⁺.

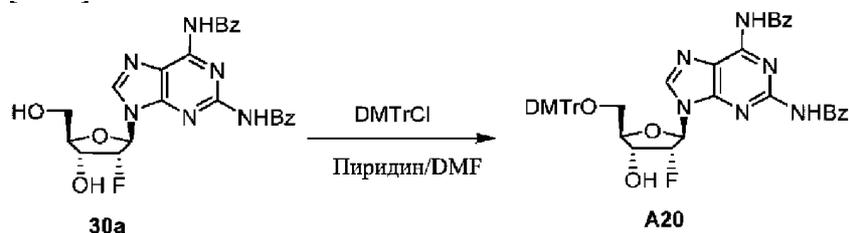
Стадия 4. Раствор вышеуказанной смеси изомеров (1,9 г, 2,09 ммоль) в DCM (30 мл) обрабатывали DCA (690 мкл, 8,37 ммоль) и водой (380 мл, 20,92 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего его гасили добавлением MeOH (150 мкл) и пиридина (662 мг). После перемешивания в течение дополнительных 15 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением смеси промежуточного соединения 29е и его 2'3'-защищенного региоизомера (1,05 г, выход: 60%). ИЭР-МС: m/z=606,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. Раствор вышеуказанной смеси изомеров (промежуточное соединение 29е+2'3'-защищенный региоизомер, 1,2 г, 1,98 ммоль) в THF (12 мл) обрабатывали TBAF (1M в THF, 3,0 мл, 3,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор разбавляли с помощью EtOAc и затем промывали насыщенным водным NaHCO₃. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. С помощью очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (изократическое элюирование: 5% MeOH в DCM) получали смесь промежуточного соединения 29f и его 3'-PMB-защищенного региоизомера. Эту смесь соединений растирали с MeOH с получением осадка чистого 3'-PMB-защищенного изомера (основного изомера), который выделяли фильтрованием и промывали небольшим количеством холодного MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением нужного промежуточного соединения 29f в виде побочного изомера. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,61 (уш. с, 1H), 8,03 (уш. д, J=8,0 Гц, 2H), 7,92 (уш. с, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,21 (уш. д, J=8,0 Гц, 1H), 4,87 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,57-4,49 (м, 2H), 4,01 (к, J=4,0 Гц, 1H), 3,95 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,50-3,45 (м, 1H); ИЭР-МС: m/z=492,3 [M+H]⁺.

3'-PMB-региоизомер: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (с, 1H), 8,03 (уш. д, J=8,0 Гц, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,80 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,09 (уш. д, J=4,0 Гц, 1H), 4,83 (уш. т, J=4,0 Гц, 1H), 4,64 (д, J=12 Гц, 1H), 4,47 (д, J=12 Гц, 1H), 4,28 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,20 (к, J=4,0 Гц, 1H), 3,91 (к, J=4,0 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,61-3,58 (м, 1H), 3,51-3,47 (м, 1H); ИЭР-МС: m/z=492,2 [M+H]⁺.

Стадия 6. DMTrCl (99 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 29f (110 мг, 0,22 ммоль) в пиридине (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный реакционный раствор концентрировали. Фильтрат растворяли в DCM, промывали насыщенным водным NaHCO₃, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения A17 (выход: прибл. 47%). ИЭР-МС: m/z=794,4 [M+H]⁺.

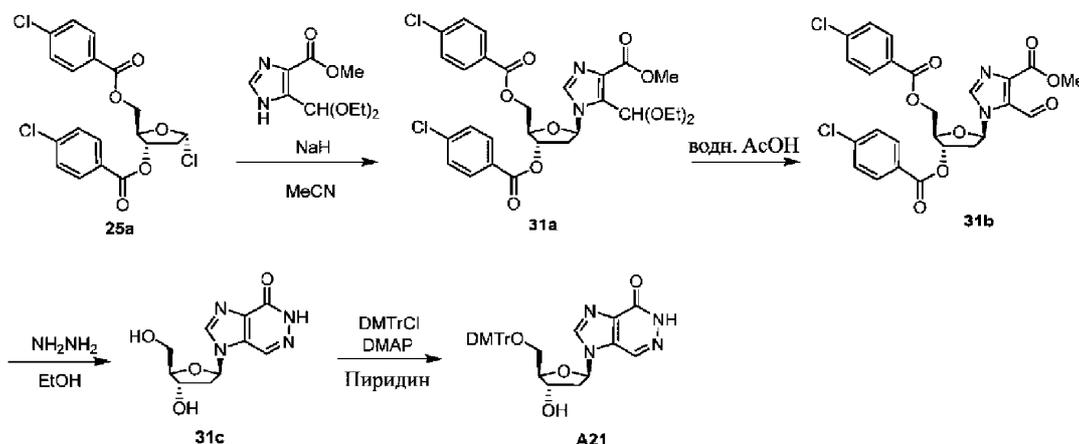
Пример 30. Синтез промежуточного соединения A20.



DMTrCl (4,85 г, 14,3 ммоль) добавляли к раствору N-бензоил-2-(бензоиламино)-2'-деокси-2'-фторадеозина (30a, 7,02 г, 14,3 ммоль, CAS: 1786418-21-0) в смеси растворителей пиридин/DMF (2/1, 81 мл) при 10°C в атмосфере аргона. Реакционной смеси позволяли прогреться до комнатной температуры в течение ночи, после чего ее разбавляли с использованием DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водную фазу снова экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 1-2% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения A20 (7,48 г, выход: 66%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 11,20 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,02-8,09 (м, 2H), 7,81-7,88 (м, 2H), 7,46-7,68 (м, 6H), 7,22-7,31 (м, 2H), 7,06-7,15 (м, 7H), 6,68 (д, J=9,4 Гц, 2H), 6,62 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,39 (д, J=20,5 Гц, 1H), 5,54 (д, J=7,0

Гц, 1H), 5,54 (дд, J=52,7, 4,7 Гц, 1H), 4,85-5,06 (м, 1H), 4,02-4,18 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,51 (дд, J=11,1, 7,0 Гц, 1H), 3,12 (уш. д, J=10,4 Гц, 1H); ИЭР-МС: m/z=795,3 [M+H]⁺.

Пример 31. Синтез промежуточного соединения A21.



Стадия 1. NaH (~55% дисперсия в минеральном масле, 1,15 г, 48,1 ммоль) частями добавляли к раствору метил 5-(диэтоксиметил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (10 г, 43,7 ммоль, CAS: 85109-99-5) в безводном MeCN (500 мл) при 0°C и впоследствии перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C с последующим добавлением частями 1-хлор-3,5-ди-(4-хлорбензоил)-2-дезоксид-D-рибозы (25a, 18,7 г, 43,7 ммоль, CAS: 582313-57-3). Перемешивание при комнатной температуре продолжали до полного превращения (прибл. 2 ч). Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-40% EtOAc в DCM) с получением промежуточного соединения 31a в виде пены грязно-белого цвета (10 г, выход: 37%). ИЭР-МС: m/z=62\,0 [M+H]⁺.

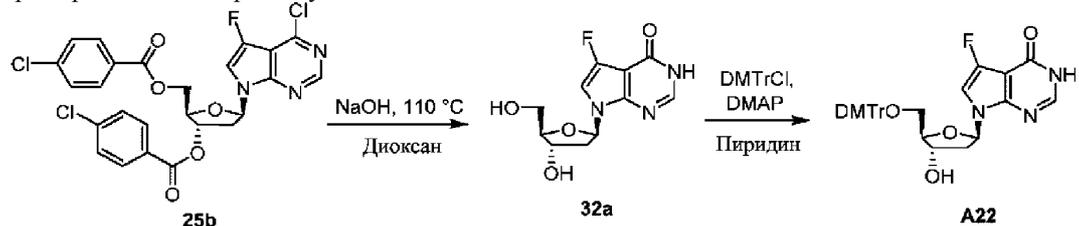
Стадия 2. Раствор промежуточного соединения 31a (10 г, 16,1 ммоль) в 80% водном растворе уксусной кислоты (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения 31b в виде белого твердого вещества (4,5 г, выход: 51%). ИЭР-МС: m/z=569,0 [M+Na]⁺.

Стадия 3. 1M раствор гидразина в THF (164 мл, 164 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 31b (4,5 г, 8,2 ммоль) в безводном EtOH (50 мл). Реакционный раствор перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником до полного превращения (прибл. 72 ч), чтобы полностью выпарить THF (примечание, реакция была очень медленной в присутствии THF). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали этанолом и высушивали под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения 31c в виде грязно-белого твердого вещества (1,4 г, выход: 67%).

Стадия 4. DMTrCl (3,0 г, 8,8 ммоль) добавляли частями к раствору промежуточного соединения 31c (1,4 г, 5,5 ммоль, высушен путем совместного выпаривания с безводным толуолом и безводным пиридином) и DMAP (0,339 г, 2,8 ммоль) в безводном пиридине (30 мл) и перемешивали до полного превращения.

Реакционную смесь затем гасили метанолом (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в DCM и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0-2,5% MeOH в DCM) получали соединения промежуточного соединения A21 в виде грязно-белого твердого вещества (2,1 г, выход: 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,75 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,19-7,28 (м, 5H), 7,11-7,16 (м, 4H), 6,76-6,81 (м, 4H), 6,41 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,43 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,40 (квин, J=5,2 Гц, 1H), 3,98-4,05 (м, 1H), 3,72 (с, 6H), 3,13 (дд, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=10,4 Гц, 5,5 Гц, 1H), 2,69-2,79 (м, 1H), 2,40-2,49 (м, 1H). ИЭР-МС: m/z=553,1 [M+H]⁺.

Пример 32. Синтез промежуточного соединения A22.

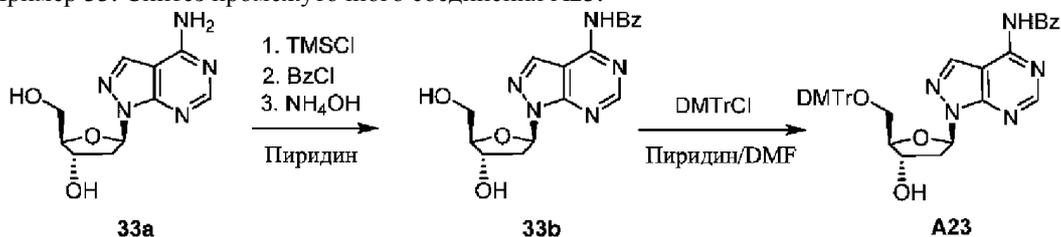


Стадия 1. Смесь 2N водного раствора NaOH и 1,4-диоксана (1:1, 132 мл) добавляли к промежуточ-

ному соединению 25b (6,6 г, 11,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего его нагревали до 110°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали 2N водным раствором HCl и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-7% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 32a в виде порошка грязно-белого цвета (1,6 г, выход: 51%). ИЭР-МС: $m/z=291,9$ $[M+Na]^+$.

Стадия 2. DMAP (0,36 г, 2,9 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 32a (1,6 г, 5,9 ммоль, высушен перед применением путем совместного выпаривания с безводным толуолом и безводным пиридином) в безводном пиридине (24 мл), затем частями добавляли DMTTrCl (3,2 г, 9,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения в течение 4 ч, после чего гасили метанолом (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: 0-1% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения A22 в виде пены грязно-фиолетового цвета (2,7 г, выход: 80%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,10 (уш. с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,32-7,39 (м, 2H), 7,19-7,30 (м, 7H), 7,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=9,0, 6,2 Гц, 4H), 6,48-6,55 (м, 1H), 5,34 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,29-4,37 (м, 1H), 3,87-3,94 (м, 1H), 3,73 (с, 6H), 3,15 (дд, J=10,3, 6,2 Гц, 1H), 3,11 (дд, J=10,3, 4,1 Гц, 1H), 2,42-2,50 (м, 1H), 2,25 (ддд, J=13,4, 6,5, 4,1 Гц, 1H); ИЭР-МС: $m/z=570,1$ $[M-H]^-$.

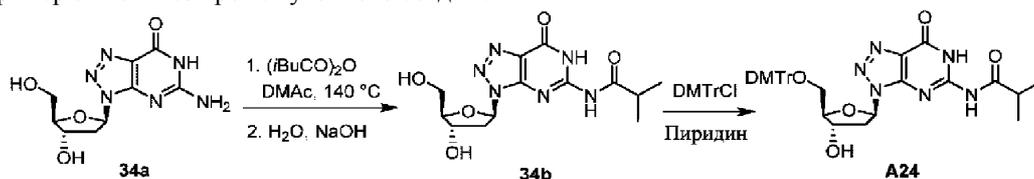
Пример 33. Синтез промежуточного соединения A23.



Стадия 1. TMSCl (10,6 мл, 83,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору 8-аза-7-деаза-2'-дезоксаденозина (33a, 3,0 г, 11,9 ммоль, CAS: 17318-21-7) в безводном пиридине (47,6 мл) при -5°C в инертной атмосфере. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -5°C. Добавляли по каплям хлорид бензоила (1,39 мл, 11,9 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем реакционный раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением воды (1,0 мл) и водного раствора аммиака (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и еще 2 ч при комнатной температуре. pH раствора доводили до 6-7 добавлением 6M водного раствора HCl, после чего перемешивание продолжали в течение 10 ч. Смесь частично концентрировали (до 50 мл), что приводило к осаждению промежуточного соединения 33b, которое собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали под высоким вакуумом (4,37 г, выход: количественный). ИЭР-МС: $m/z=356,1$ $[M+H]^+$.

Стадия 2. DMTTrCl (4,03 г, 11,9 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 33b (4,37 г, 11,9 ммоль) в смеси растворителей пиридин/DMF (1/2, 48 мл) при 10°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляли DCM и твердый NaHCO₃ (3,0 г). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем промывали водой. Водную фазу снова экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: 0-5% MeOH в DCM) с получением чистого промежуточного соединения A23 (4,18 г, выход: выход 53%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 11,69 (уш. с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,01-8,13 (м, 2H), 7,61-7,70 (м, 1H), 7,49-7,59 (м, 2H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,09-7,17 (м, 7H), 6,61-6,80 (м, 5H), 5,36 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,46-4,60 (м, 1H), 3,88-3,99 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,05 (дд, J=10,0, 4,1 Гц, 1H), 2,98 (дд, J=10,0, 6,4 Гц, 1H), 2,79-2,89 (м, 1H), 2,29-2,42 (м, 1H); ИЭР-МС: $m/z=658,6$ $[M+H]^+$.

Пример 34. Синтез промежуточного соединения A24.

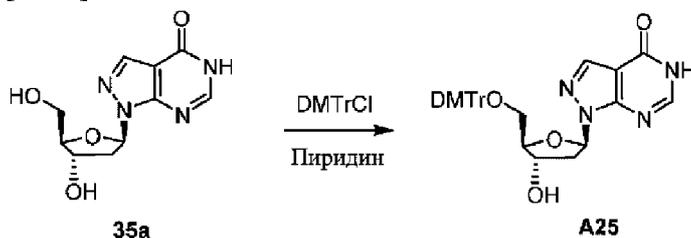


Стадия 1. Изомасляный ангидрид (6,19 г, 39,15 ммоль) добавляли по каплям к раствору 8-аза-2'-десоксигуанозина (34a, CAS: 4546-73-0, 2,1 г, 7,83 ммоль) в безводном диметилацетамиде (DMAc, 60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной темпе-

ратуры, затем добавляли воду (20 мл) и NaOH (4,38 г, 109,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч, после чего доводили pH до 7 с помощью 6M раствора HCl. Полученный раствор концентрировали *in vacuo* и очищали остаток посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 34b (1,37 г, выход: 52%). ИЭР-МС: $m/z=339,0$ $[M+H]^+$.

Стадия 2. Раствор DMTrCl (1,51 г, 4,45 ммоль) в безводном пиридине (5,0 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 34b (1,37 г, 4,05 ммоль) в безводном пиридине (20,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 12 ч, затем разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным NaHCO₃, водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 20-80% EtOAc в гептане) с получением промежуточного соединения A24 в виде белого твердого вещества (1,65 г, выход: 64%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,18 (уш. с, 1H), 12,05 (уш. с, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,14-7,21 (м, 3H), 7,12 (дд, J=8,9, 3,0 Гц, 4H), 6,77 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,71-6,75 (м, 2H), 6,48 (дд, J=7,1, 3,4 Гц, 1H), 5,43 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,56-4,64 (м, 1H), 3,98-4,02 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,07-3,12 (м, 1H), 2,98-3,06 (м, 2H), 2,80 (спт, J=6,9 Гц, 1H), 2,44-2,50 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H); ИЭР-МС: $m/z=641,1$ $[M+H]^+$.

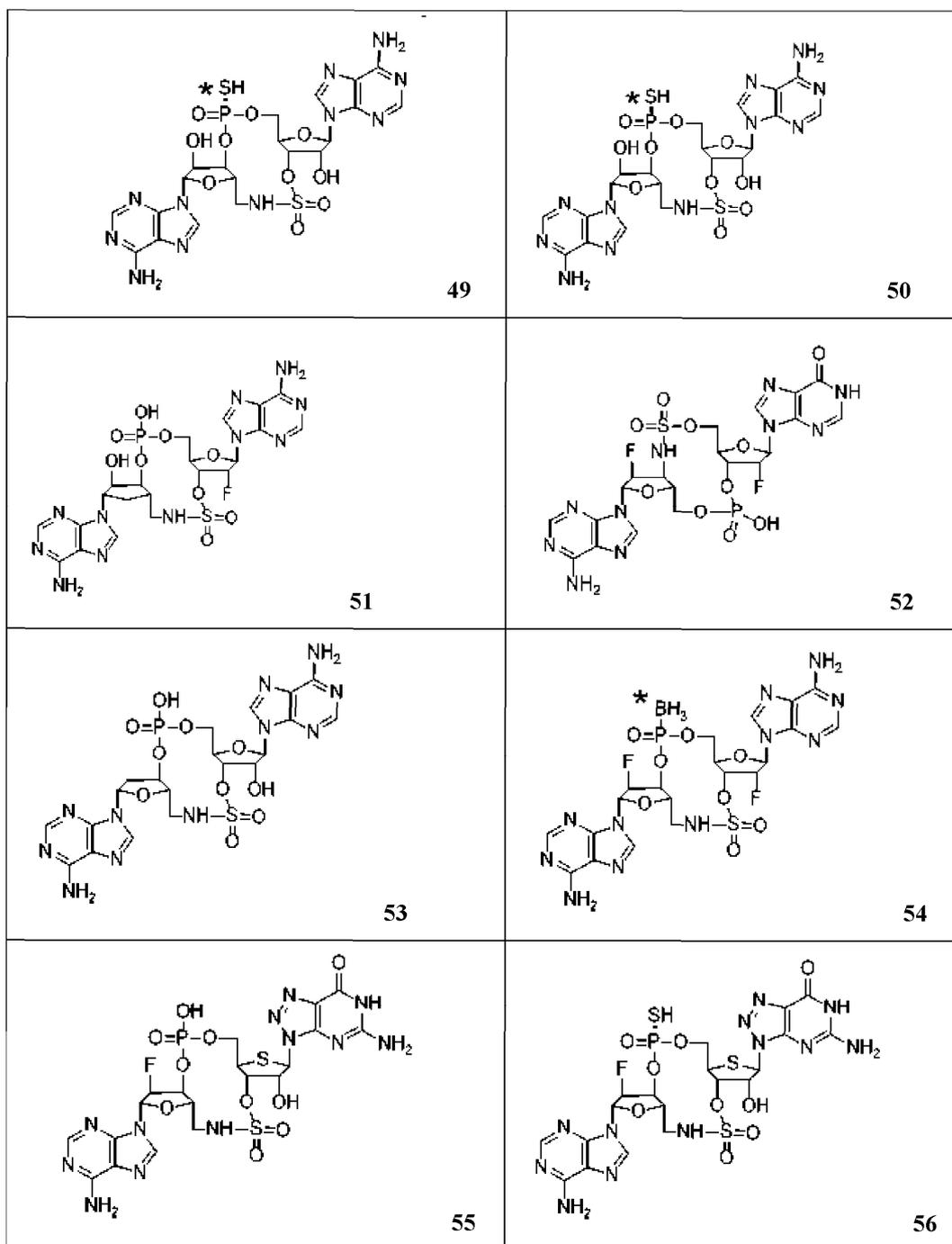
Пример 35. Синтез промежуточного соединения A25.



Промежуточное соединение 25 получали из 35a (CAS: 95087-12-0) с использованием процедуры, пример которой приведен для получения промежуточного соединения A11 ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 12,30 (уш. с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,21-7,15 (м, 7H), 6,79 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,55 (дд, J=6,6, 3,6 Гц, 1H), 5,32 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,56-4,52 (м, 1H), 3,94 (к, J=5,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,06 (дд, J=3,6, 10,2 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=6,6, 10,2 Гц, 1H), 2,77-2,74 (м, 1H), 2,35-2,30 (м, 1H); ИЭР-МС: $m/z=553,1$ $[M-H]^-$.

Пример 36. Синтез соединений 49-59.

Соединения 49-57 получают с использованием процедур, реагентов и промежуточных соединений, описанных в примерах 1-36.



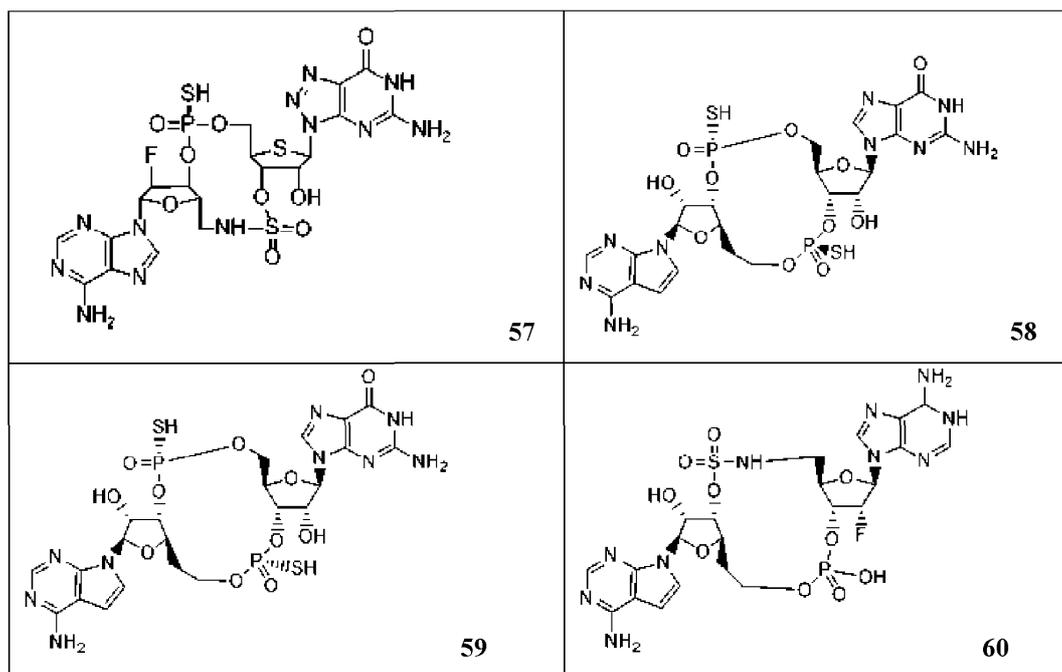


Таблица 2

Номер соединения	ЯМР (δ м.д.) и ЖХМС	Синтез, аналогичный примеру
10	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 7,96 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,46-6,29 (м, 1H), 6,09 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 5,68-5,49 (м, 1H), 5,47-5,34 (м, 1H), 5,31-5,11 (м, 1H), 5,04-4,86 (м, 1H), 4,58-4,35 (м, 3H), 4,08 (дд, $J=4,6, 11,9$ Гц, 1H), 3,81 (уш. д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,47 (уш. д, $J=12,5$ Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,60 (с, 1P); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -197,68 (с, 1F), -200,28 (с, 1F); ИЭР-МС: $m/z=678$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	8
8	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 9,50 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,31 (уш. д, $J=12,8$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,59-7,35 (м, 4H), 6,53-6,30 (м, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,58-5,35 (м, 1H), 5,21-5,06 (м, 2H), 4,71 (уш. с, 1H), 4,35 (уш. д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,27 (уш. д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,16 (уш. д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,59 (уш. д, $J=11,0$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376,5 МГц, DMSO-d_6) -197,68 (1, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6) -2,74 (с,	6

	1P); ИЭР-МС: $m/z=660,1 [M+H]^+$.	
46	1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,10 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,41 (уш. с, 1H), 7,25-7,31 (м, 2H), 7,13-7,21 (м, 3H), 6,40 (дд, $J=8,1, 2,8$ Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,43 (дд, $J=8,7, 5,1$ Гц, 1H), 5,13-5,22 (м, 1H), 5,11 (уш. д, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,47 (уш. д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,39 (уш. д, $J=12,2$ Гц, 1H), 4,30 (уш. дт, $J=7,7, 2,3$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=11,2, 5,1$ Гц, 1H), 3,71 (дд, $J=13,0, 2,8$ Гц, 1H), 3,50 (уш. дд, $J=13,0, 2,0$ Гц, 1H), 2,67-2,81 (м, 2H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -0,95 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=732,4 [M+H]^+$.	5
6	1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 7,94 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,13 (уш. с, 1H), 6,10-6,19 (м, 2H), 5,29-5,39 (м, 1H), 4,95-5,03 (м, 1H), 4,53 (уш. д, $J=9,05$ Гц, 2H), 4,35 (уш. д, $J=11,49$ Гц, 1H), 4,14 (уш. д, $J=8,07$ Гц, 1H), 3,98 (дд, $J=12,10, 5,26$ Гц, 1H), 3,53-3,59 (м, 1H), 3,35 (уш. д, $J=12,23$ Гц, 1H), 2,55-2,66 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -200,63 (уш. д, $J=47,68$ Гц, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,02 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=644,1 [M+H]^+$	5
(*R) 16	1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,41 (д, $J=17,8$ Гц, 1H), 6,20-6,12 (м, 1H), 5,88 (уш. д, $J=4,5$ Гц, 0,5H), 5,74 (уш. дд, $J=4,3, 11,5$ Гц, 1H), 5,64-5,53 (м, 1,5H), 5,20-5,00 (м, 1H), 4,57 (уш. д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,49-4,33 (м, 2H), 4,14 (уш. дд, $J=4,5, 11,8$ Гц, 1H), 3,74-3,61 (м, 1H), 3,45 (уш. д, $J=12,8$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -198,45 (с, 1F), -199,72 (с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) 55,34 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=694,1 [M+H]^+$.	2
(*S) 16	1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,00 (уш. с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,12-5,69 (м, 5H), 5,34-5,13 (м, 1H), 4,68 (уш. д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,56-4,40 (м, 2H), 4,11 (уш. дд, $J=7,8, 12,3$ Гц, 1H), 3,78 (уш. д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,44 (уш. д, $J=13,8$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -	2

	200,85 (с, 1F), -201,15 (с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 55,41 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=694,1$ [M+H] ⁺ .	
(*S) 18	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 10,64 (уш. с, 1H), 9,66 (уш. с, 1H), 8,41 (уш. с, 1H), 8,11-7,93 (м, 2H), 7,54 (уш. с, 2H), 6,62-6,47 (м, 1H), 6,53 (уш. с, 1H), 6,44-6,34 (м, 1H), 6,39 (уш. д, J=19,8 Гц, 1H), 6,47-6,31 (м, 1H), 6,20 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,72-5,36 (м, 2H), 5,35-5,13 (м, 2H), 4,45-4,18 (м, 3H), 3,84 (уш. д, J=12,5 Гц, 1H), 3,61 (уш. д, J=9,8 Гц, 1H); ³¹ P ЯМР (162 МГц, DMSO-d ₆) 52,73 (с, 1P); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) -198,70 (с, 1F), -199,48 (с, 1F); ИЭР-МС: $m/z=694,1$ [M+H] ⁺ .	2
(*R) 18	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 7,90 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,40-6,24 (м, 1H), 6,04 (д, J=16,4 Гц, 1H), 5,59-5,40 (м, 1H), 5,38-5,25 (м, 1H), 5,23-5,06 (м, 1H), 5,05-4,91 (м, 1H), 4,53-4,36 (м, 3H), 3,95 (дд, J=6,0, 12,3 Гц, 1H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,36 (уш. д, J=13,0 Гц, 1H); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 55,12 (с, 1P); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, D ₂ O) -196,95 (с, 1F), -200,13 (с, 1F); ИЭР-МС: $m/z=694,0$ [M+H] ⁺ .	2
(*S) 19	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,73 (с, 1H), 8,36 (уш. с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,81 (уш. с, 1H), 6,63-6,52 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,95-5,78 (м, 1H), 5,42-5,30 (м, 2H), 5,01 (уш. д, J=4,3 Гц, 1H), 4,75-4,72 (м, 1H), 4,67 (уш. д, J=9,3, 1H), 4,59 (уш. д, J=12,0, 1H), 4,26 (уш. дд, J=4,1, 11,9 Гц, 1H), 3,92 (уш. д, J=11,5 Гц, 1H), 3,63 (уш. д, 13,3 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (376,5 МГц, D ₂ O) -197,60 (с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 54,67 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=676,1$ [M+H] ⁺ .	7
(*R) 19	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,38 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23 (уш. с, 1H), 7,42 (уш. с, 1H), 6,55-6,47 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,54 (уш. д, J=4,0 Гц, 0,5H), 5,40 (тд, J=4,6, 9,6 Гц, 1,5H), 5,35-5,22 (м, 1H), 5,14 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=1,5, 2,5 Гц, 1H), 4,73-4,68 (м, 1H), 4,64 (уш. д,	7

	J=9,5 Гц, 1H), 4,20 (уш. дд, J=6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,94 (уш. д, J=12,5 Гц, 1H), 3,62 (уш. д, J=13,1 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (376,5 МГц, D ₂ O) -196,38 (с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 54,702 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=676,1 [M+H] ⁺ .	
(*S) 20	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,36 (д, J=6,25 Гц, 2H), 8,04-8,11 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,31-6,42 (м, 2H), 5,58-5,79 (м, 1H), 5,40-5,53 (м, 1H), 5,02-5,13 (м, 1H), 4,55 (уш. д, J=8,88 Гц, 1H), 4,32 (уш. д, J=12,13 Гц, 1H), 4,23 (уш. д, J=4,50 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=11,82, 5,19 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=13,63, 4,50 Гц, 1H), 3,36-3,44 (м, 1H), 2,96 (ддд, J=14,32, 7,19, 3,63 Гц, 1H), 2,66-2,78 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, D ₂ O) -200,29 (с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 54,85 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=660,0 [M+H] ⁺	2
(*R) 20	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,35 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,19-6,28 (м, 2H), 5,68-5,86 (м, 1H), 5,33-5,46 (м, 1H), 5,17 (квин, J=8,13 Гц, 1H), 4,62 (уш. д, J=9,51 Гц, 1H), 4,49 (уш. д, J=12,13 Гц, 1H), 4,47-4,53 (м, 1H), 4,21 (уш. д, J=8,00 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=12,26, 6,50 Гц, 1H), 3,59-3,69 (м, 1H), 3,39 (уш. д, J=12,63 Гц, 1H), 2,65-2,74 (м, 2H); ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, D ₂ O) -200,59 (уш. с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 54,74 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=660,0 [M+H] ⁺	2
21	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,11 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,12 (дд, J=15,06, 10,54 Гц, 2H), 5,47-5,88 (м, 2H), 5,05-5,22 (м, 1H), 4,61 (д, J=9,29 Гц, 1H), 4,38-4,52 (м, 4H), 4,07 (дд, J=11,92, 5,90 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, D ₂ O) -200,64 (уш. с, 1F), -204,13 (уш. с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) -1,93 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=663,1 [M+H] ⁺	12
7	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (уш. с, 1H), 6,54-6,48 (м, 1H), 5,53 (уш. с, 0,5H), 5,40 (уш. с, 0,5H), 5,27-5,20 (м, 3H), 5,01 (уш. с, 1H), 4,59-4,48 (м, 3H), 4,19-4,16 (м, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,61-	6

	3,58 (м, 1Н); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) -2,04 (с, 1P); ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, D ₂ O) от -197,6 до -197,8 (м, 1F); ИЭР-МС: $m/z=674,4$ [M+H] ⁺	
(*R) 22	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,04 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,69 (уш. с, 1H), 7,64 (д, $J=1,47$ Гц, 1H), 6,07 (т, $J=14,06$ Гц, 2H), 5,47-5,70 (м, 2H), 5,02-5,21 (м, 1H), 4,72 (уш. д, $J=11,74$ Гц, 1H), 4,55 (уш. д, $J=9,29$ Гц, 1H), 4,35-4,52 (м, 4H), 3,95 (уш. дд, $J=12,23$, 7,09 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, D ₂ O) -200,51 (уш. с, 1F), -203,41 (уш. с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 55,05 (уш. с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=679,1$ [M+H] ⁺	2
(*S) 22	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,21-8,31 (м, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 6,08-6,27 (м, 2H), 5,85-6,05 (м, 1H), 5,27-5,48 (м, 1H), 4,87-5,05 (м, 1H), 4,57 (уш. д, $J=12,47$ Гц, 1H), 4,48 (уш. д, $J=8,80$ Гц, 1H), 4,15-4,39 (м, 4H), 4,00 (уш. дд, $J=11,74$, 5,38 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, D ₂ O) -199,61 (уш. с, 1F), -202,36 (уш. с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 54,08 (уш. с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=679,1$ [M+H] ⁺	2
11	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 7,96-7,85 (м, 2H), 7,81 (с, 2H), 7,01 (уш. с, 1H), 5,94-5,73 (м, 2H), 5,18 (уш. дд, $J=4,2$, 9,3 Гц, 1H), 4,87 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,81-4,72 (м, 1H), 4,42 (уш. с, 2H), 4,37-4,27 (м, 2H), 3,97 (дд, $J=4,8$, 11,9 Гц, 1H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,31 (уш. д, $J=12,7$ Гц, 1H); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) -1,51; ИЭР-МС: $m/z=658,2$ [M+H] ⁺ .	6
(*R) 12	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 7,95-7,73 (м, 3H), 6,93 (уш. с, 1H), 5,97-5,70 (м, 2H), 5,12 (дд, $J=4,3$, 9,2 Гц, 1H), 4,91-4,76 (м, 2H), 4,48-4,33 (м, 3H), 4,28 (уш. д, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,88 (уш. дд, $J=6,2$, 11,6 Гц, 1H), 3,66-3,54 (м, 1H), 3,26 (уш. д, $J=12,5$ Гц, 1H); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 54,59 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=674,0$ [M+H] ⁺ .	7
4	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,03 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,52-6,44 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,45 (уш. дд, $J=4,8$, 9,2 Гц, 1H), 5,37 (уш. д,	9

	$J=3,6$ Гц, 1H), 5,24 (уш. д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,11-4,95 (м, 1H), 4,58 (уш. д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,52-4,45 (м, 2H), 4,13 (уш. дд, $J=4,4$, 12,0 Гц, 1H), 3,91 (уш. с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,54 (уш. д, $J=13,6$ Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,64 (с, 1P); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -197,35 до -198,00 (м, 1F); ИЭР-МС: $m/z=690,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	
23	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,07 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,50-6,42 (м, 1H), 6,18 (уш. д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,55-5,47 (м, 1H), 5,43-5,28 (м, 1H), 5,21-5,07 (м, 1H), 4,56 (уш. д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 2H), 4,16 (уш. дд, $J=5,2$, 11,2 Гц, 1H), 3,85 (уш. д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,51 (уш. д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,98-2,88 (м, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,56 (с, 1P); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -197,18 до -197,92 (м, 1F); ИЭР-МС: $m/z=660,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	9
25	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 7,99 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,88 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,34-6,28 (м, 1H), 6,07-5,91 (м, 1H), 5,83-5,75 (м, 1H), 5,44-5,32 (м, 2H), 4,40 (уш. дд, $J=8,0$, 20 Гц, 2H), 4,19 (уш. д, $J=12$ Гц, 1H), 4,05 (уш. дд, $J=4,0$, 12 Гц, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,48 (уш. д, $J=12,0$, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -122,16 (уш. с, 1F), -197,92 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,97 (уш. с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=664,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	8
38	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,38-8,02 (м, 1H), 7,98-7,57 (м, 1H), 8,32-7,56 (м, 1H), 7,15-6,72 (м, 1H), 6,56-6,28 (м, 1H), 6,10 (уш. с, 1H), 5,62-5,26 (м, 1H), 5,11-4,83 (м, 2H), 5,11-4,83 (м, 1H), 4,54-3,31 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -197,23 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -2,69 (уш. с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=672,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	9
26	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,29 (уш. с, 1H), 7,84-8,01 (м, 2H), 6,29-6,46 (м, 2H), 5,57-5,79 (м, 1H), 5,09-5,40 (м, 3H), 4,41 (уш. д, $J=8,03$ Гц, 1H), 4,19-4,31 (м, 2H), 4,07 (уш. дд, $J=10,04$, 4,77 Гц, 1H), 3,68 (уш. д, $J=13,30$ Гц, 1H), 3,39 (уш. д, $J=12,30$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц,	9

	D ₂ O) -193,30 (уш. д, J=22,01 Гц, 1F), -193,47 (уш. с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) -1,51 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=678,1 [M+H] ⁺	
27	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,03 (с, 1H), 8,00 (уш. с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,36 (уш. с, 1H), 6,22 (д, J=20,8 Гц, 1H), 5,26 (дд, J=51,6, 4,5 Гц, 1H), 4,77-5,02 (м, 3H), 4,35 (уш. д, J=9,5 Гц, 1H), 3,97 (уш. с, 2H), 3,63 (уш. д, J=11,3 Гц, 1H), 3,35 (уш. д, J=13,3 Гц, 1H), 2,29-2,57 (м, 4H), 2,08-2,24 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, D ₂ O) -197,69 (с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) -1,71 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=642,2 [M+H] ⁺	8
29	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 7,97 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,96 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,37-6,21 (м, 2H), 5,39 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,43-5,20 (м, 1H), 5,19-5,04 (м, 1H), 4,40 (уш. д, J=9,3 Гц, 1H), 4,27-4,12 (м, 2H), 4,02 (уш. дд, J=5,3, 10,5 Гц, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,37 (уш. д, J=12,8 Гц, 1H), 2,87-2,70 (м, 2H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, D ₂ O) -167,62 (с, 1F), -197,49 (с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) -1,68 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=661,2 [M+H] ⁺ .	5
(*R) 31	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,29 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,71 (с, 2H), 6,35 (с, 1H), 6,30 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,78-5,49 (м, 2H), 5,41-5,34 (м, 1H), 5,13-5,01 (м, 1H), 4,47 (уш. д, J=8,0 Гц, 1H), 4,41 (уш. д, J=8,0 Гц, 1H), 4,33 (уш. д, J=12,0 Гц, 1H), 4,04 (уш. дд, J=4,0, 12,0 Гц, 1H), 3,65-3,62 (м, 1H), 3,36 (уш. д, J=12,0 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, D ₂ O) -197,93 (уш. с, 1F), -199,41 (уш. с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 54,86 (с, 1P); ИЭР-МС: m/z=679,0 [M+H] ⁺ .	2
(*S) 31	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 7,95-7,94 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,14-6,04 (м, 2H), 5,74-5,54 (м, 2H), 5,42-5,37 (м, 1H), 5,10-5,02 (м, 1H), 4,55 (уш. д, J=8,0 Гц, 1H), 4,44-4,38 (м, 2H), 4,00 (уш. дд, J=8,0, 12,0 Гц, 1H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,35 (уш. д, J=16,0 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, D ₂ O) 199,01 (уш. с, 1F), -200,64 (уш. с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 55,23 (уш. с, 1P);	2

	ИЭР-МС: $m/z=679,0$ $[M+H]^+$.	
32	1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,11 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,36 (уш. д, $J=16,0$ Гц, 2H), 7,22 (уш. с, 1H), 6,17 (уш. д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,33-5,19 (м, 2H), 4,99-4,94 (м, 1H), 4,39 (уш. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,28-4,25 (м, 2H), 4,05 (уш. дд, $J=4,0$, 12,0 Гц, 1H), 3,69 (уш. д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,36 (уш. д, $J=13,0$ Гц, 1H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -198,33 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,91 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=695,0$ $[M+H]^+$	5
33	1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,58 (с, 1H), 8,41 (уш. с, 1H), 8,36-8,23 (м, 1H), 8,02 (уш. с, 1H), 7,30 (уш. с, 1H), 6,35 (уш. с, 1H), 6,22 (уш. с, 1H), 5,47 (уш. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,43-5,23 (м, 1H), 5,06 (уш. д, $J=18,8$ Гц, 1H), 4,52-4,31 (м, 3H), 4,18-4,05 (м, 1H), 3,72 (уш. д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,42 (уш. д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,31-3,17 (м, 1H), 3,00 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -197,74 (с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,69 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=629,2$ $[M+H]^+$	9
(*R) 34	1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) 10,66 (с, 1H), 9,88 (уш. с, 1H), 8,31 (уш. с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 7,57 (уш. с, 2H), 6,54 (уш. с, 2H), 6,33-6,46 (м, 1H), 6,17 (уш. дд, $J=17,86$, 3,53 Гц, 1H), 5,31-5,68 (м, 3H), 5,14 (уш. д, $J=17,64$ Гц, 1H), 4,32 (уш. с, 1H), 4,20 (уш. с, 1H), 4,08 (уш. с, 1H), 3,84 (уш. д, $J=10,80$ Гц, 1H), 3,58 (уш. д, $J=10,14$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) от -197,33 до -196,59 (м, 1F), -199,39 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, $DMSO-d_6$) 53,37 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=694,0$ $[M+H]^+$	2
(*S) 34	1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,00 (с, 1H), 7,75 (д, $J=2,69$ Гц, 2H), 6,23-6,32 (м, 2H), 5,52-5,75 (м, 1H), 5,18-5,38 (м, 2H), 4,98-5,17 (м, 1H), 4,36 (уш. д, $J=9,54$ Гц, 1H), 4,15-4,27 (м, 2H), 3,99 (уш. дд, $J=9,54$, 6,11 Гц, 1H), 3,61-3,76 (м, 1H), 3,36 (уш. д, $J=13,21$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -193,64 (уш. д, $J=48,42$ Гц, 1F), -	2

	197,65 (уш. с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) 55,34 (уш. с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=694,1 [M+H]^+$.	
35	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,86 (уш. с, 1H), 8,41 (уш. с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,16-8,15 (м, 1H), 7,71 (уш. с, 1H), 6,69 (дд, $J=3,2, 8,0$ Гц, 1H), 6,48-6,40 (м, 1H), 5,68 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,49-5,32 (м, 1H), 5,26-5,13 (м, 1H), 4,32 (уш. д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,24 (уш. с, 1H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,61 (уш. д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,50 (ддд, $J=3,6, 7,6, 14,0$ Гц, 1H), 3,33 (уш. д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -197,52 (с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -2,89 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=645,1 [M+H]^+$	5
36	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 7,93 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,30 (уш. с, 1H), 7,11 (уш. с, 1H), 6,28-6,12 (м, 1H), 5,41-5,18 (м, 2H), 5,10 (уш. д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,97-4,82 (м, 2H), 4,42 (уш. д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,39-4,29 (м, 1H), 4,39-4,29 (м, 1H), 4,00 (уш. дд, $J=4,8, 11,6$ Гц, 1H), 4,06-3,94 (м, 1H), 3,70 (уш. д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,41 (уш. д, $J=13,2$ Гц, 1H); ³¹ P ЯМР (162 МГц, D ₂ O) -1,53 (уш. с, 1P); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, D ₂ O) -198,26 (уш. с, 1F); ИЭР-МС: $m/z=660,0 [M+H]^+$	6
48	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) д м. д. 3,60 (уш. д, $J=13,05$ Гц, 1H), 3,80 (уш. д, $J=10,79$ Гц, 1H), 4,10 (уш. д, $J=12,30$ Гц, 1H), 4,24-4,33 (м, 2H), 4,42 (уш. с, 1H), 5,08 (дд, $J=7,91, 4,64$ Гц, 1H), 5,12-5,24 (м, 1H), 5,24-5,40 (м, 1H), 6,20 (д, $J=1,51$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=5,77$ Гц, 1H), 6,38-6,47 (м, 1H), 6,50 (д, $J=3,76$ Гц, 1H), 7,27 (уш. с, 2H), 7,49 (д, $J=3,51$ Гц, 1H), 7,61 (уш. с, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,55 (уш. д, $J=3,26$ Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -197,63 (с, 1F); ³¹ P ЯМР (162 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -2,36 (уш. с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=659,2 [M+H]^+$	11
39	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 8,03-8,02 (м, 2H), 7,85 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,55 (дд, $J=2,6, 8,0$ Гц, 1H), 6,34-6,28 (м, 1H), 5,55 (к, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,43-5,30 (м, 1H), 5,24-	5

	5,13 (м, 1Н), 4,40 (уш д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 4,24 (уш дд, $J=4,0$, 8,0 Гц, 1Н), 3,99-3,92 (м, 2Н), 3,70 (дд, $J=4,0$, 12,0 Гц, 1Н), 3,40 (уш д, $J=16,0$ Гц, 1Н), 3,22-3,19 (м, 1Н), 2,93-2,86 (м, 1Н); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) - 197,79 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,68 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=645,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	
41	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,08 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,58 (уш. с, 1Н), 7,12 (д, $J=1,8$ Гц, 1Н), 6,49-6,35 (м, 2Н), 5,48-5,29 (м, 2Н), 5,27-5,12 (м, 1Н), 4,52 (уш. д, $J=9,5$ Гц, 1Н), 4,40-4,27 (м, 2Н), 4,13 (уш. дд, $J=5,4$, 10,9 Гц, 1Н), 3,86-3,75 (м, 1Н), 3,50 (д, $J=12,5$ Гц, 1Н), 3,12-2,99 (м, 1Н), 2,97-2,83 (м, 1Н); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -165,99 (уш. с, 1F), -197,33 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,75 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=662,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	5
42	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,13 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 6,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,37-6,32 (м, 1Н), 5,76 (к, $J=8,0$ Гц, 1Н), 5,32-5,12 (м, 2Н), 4,42-4,34 (м, 2Н), 4,00-3,91 (м, 2Н), 3,73 (дд, $J=4,0$, 12,0 Гц, 1Н), 3,42-3,39 (м, 2Н), 3,03 (тд, $J=8,0$, 12,0 Гц, 1Н); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -197,76 (с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,98 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=646,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	9
43	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,34 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 6,39-6,33 (м, 2Н), 5,41-5,34 (м, 1Н), 5,27-5,13 (м, 1Н), 5,01-4,90 (м, 1Н), 4,48-4,38 (м, 3Н), 4,09 (уш. дд, $J=4,0$, 12,0 Гц, 1Н), 3,75 (уш. д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 3,43 (уш. д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 3,17-3,12 (м, 1Н), 3,09-3,01 (м, 1Н); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) - 196,91 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,59 (с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=645,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	9
44	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,11 (с, 1Н), 7,89 (уш. с, 1Н), 7,61 (уш. с, 1Н), 6,54-6,28 (м, 1Н), 6,19 (уш. д, $J=15,3$ Гц, 1Н), 5,91-5,68 (м, 1Н), 5,64-5,33 (м, 2Н), 5,23-5,04 (м, 1Н), 4,70 (уш. д, $J=9,5$ Гц, 1Н), 4,64-4,51 (м, 2Н), 4,21 (дд, $J=4,9$, 12,2 Гц, 1Н), 4,00-3,86 (м, 1Н), 3,58	5

	(уш. д, $J=13,3$ Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,80 (уш. с, 1P); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -197,70 до 198,12 (м, 1F), -200,46 до -200,88 (м, 1F); ИЭР-МС: $m/z=677,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	
45	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,00-7,77 (м, 4H), 6,66 (уш. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,29-6,23 (м, 1H), 5,84-5,70 (м, 1H), 5,41 (к, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,14-5,04 (м, 1H), 4,42 (уш. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,73 (уш. д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,47-3,40 (м, 2H), 3,09 (уш. д, $J=4,0$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) -197,36 (уш. с, 1F); ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) -1,42 (уш. с, 1P); ИЭР-МС: $m/z=644,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	9
15-S	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м. д. 8,95 (уш. с, 1H), 8,83-8,60 (м, 3H), 7,85 (уш. с, 2H), 7,40 (уш. с, 2H), 7,00 (уш. с, 1H), 6,75 (уш. с, 1H), 6,42-5,80 (м, 4H), 5,37 (уш. с, 4H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 4,33 (уш. д, $J=17,3$, 4H), 4,09 (уш. с, 1H). ^{19}F ЯМР (376,5 МГц, D_2O) δ м. д. -195,166; ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ м. д. 58,053; ЖХМС: ИЭР-МС: $m/z=796,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ЖХМС: ИЭР-МС: $m/z=796,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	2
15-R	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м. д. 8,86 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,95-5,68 (м, 3H), 5,52-5,40 (м, 3H), 5,07-4,97 (м, 3H), 4,55 (уш. дд, $J=5,9$, 10,9 Гц, 1H), 4,37-4,28 (м, 4H), 4,00 (уш. д, $J=12,3$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376,5 МГц, D_2O) δ м. д. -195,958. ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ м. д. 55,336	2

Биологические примеры.

Анализы *in vitro*.

Пример 1.

Анализ связывания STING методом SPA.

В анализе связывания человеческого STING методом сквинтилляционного анализа сближения (SPA) измеряют смещение меченого тритием 2',3'-cGAMP (циклического (гуанозин-(2'→5')-монофосфата-аденозин-(3'→5')-монофосфата) от биотинилированного белка STING. В *E.coli* экспрессировали растворимый вариант рекомбинантного STING, у которого отсутствовали четыре трансмембранных домена и имелись остатки 139-379 белка Q86WV6 с R в положении 232 (H232R). На основании 58% частоты аллеля в популяции H232R считается диким типом (Yi, et. al., Single 20 Nucleotide Polymorphisms of Human STING can affect innate immune response to cyclic dinucleotides. PLOS ONE. 2013, 8(10), e77846). Конструкт STING имеет N-концевую гистидиновую метку и следующий за ней сайт расщепления протеазой TEV и метку AVI, благодаря которой возможно прямое биотинилирование биотинлигазой BirA (Beckett et al., A minimal peptide substrate in biotin holoenzyme synthetase-catalyzed biotinylation. (1999) Protein Science 8, 921-929). Гистидиновую метку отщепляли после очистки и перед биотинилированием.

Анализ проводили на 1536-луночных планшетах с общим объемом 8 мкл на лунку путем добавления 8 нМ [^3H]-2'3'-cGAMP и 40 нМ белка биотин-STING в буфере для анализа [25 mM HEPES (Corning 25-060-C1) pH 7,5, 150 mM NaCl (Sigma S5150), 0,5 мг/мл BSA (Gibco 15260-037), 0,001% Tween-20 (Sigma P7949), сверхчистая вода (Corning 46-000-CM)]. Исследуемые соединения (80 нл) добавляли через

акустический диспенсер (EDC Biosystems) в 100% DMSO с конечной концентрацией 1% DMSO при анализе. Планшеты центрифугировали в течение 1 мин и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. В заключение добавляли (2 мкл) полистироловых гранул для SPA со стрептавидином (PerkinElmer RPNQ0306) и герметизировали и центрифугировали планшеты в течение 1 мин при комнатной температуре. Планшеты адаптировали к темноте в течение 2 ч и считывали на сканере ViewLux (Perkin Elmer) в течение 12 мин на планшет. Кривая насыщения связывания [³H]-2'3'-cGAMP показала K_D 3,6 ± 0,3 нМ для связывания со STING, что сопоставимо с отмеченными значениями для природного лиганда (Zhang et al., Cyclic GMP-AMP containing mixed phosphodiester linkages is an endogenous high-affinity ligand for STING (Molecular Cell 2013 57(2):10.1016/j.molcel.2013.05.022.).

С другими природными лигандами в данном анализе, включая циклический ди-GMP, также получали значения в пределах ожидаемого диапазона. Эталонным значением является cGAMP, и результаты приведены в виде процентного ингибирования и значений IC_{50} . При связывании с мышинным STING использовали конструктор, сходный с вышеописанным и содержащий остатки 138-378 белка Q3TBT3.

Анализ связывания с полноразмерным человеческим STING.

Человеческий белок STING, состоящий из остатков 1-379 белка Q86WV6 с R в позиции 232 (H232R) с N-концевой меткой 6HIS, после которой идет метка FLAG, с сайтом расщепления протеазой TEV и меткой AVI для биотинилирования рекомбинантно экспрессировали в клетках HEK293-EXPI. Из этих клеток получали очищенные мембраны, и экспрессию STING подтверждали и количественно оценивали с помощью иммуноблота. Содержащие STING мембраны объединяли с исследуемым соединением в 384-луночном аналитическом планшете Greiner и инкубировали при комнатной температуре в течение одного часа в том же буфере для анализа связывания STING методом SPA. Далее добавляли [³H]-2'3'-cGAMP и инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционные смеси переносили на предварительно промытый фильтрующий планшет Pall 5073 и 3 раза промывали каждую лунку 50 мкл буфера для анализа. Фильтрующие планшеты высушивали при 50°C в течение 1 ч. В каждую лунку добавляли по 10 мкл сцинтилляционной жидкости Microscint, планшеты герметизировали и считывали на приборе TopCount (Perkin Elmer) в течение 1 мин на лунку.

Анализ связывания STING методом SPR.

Соединения анализировали с использованием прибора для измерения поверхностного плазмонного резонанса (SPR) S200 biacore SPR (GE Healthcare). E.coli, продуцирующие урезанный белок STING, иммобилизовали на стрептавидиновом чипе серии S посредством захвата биотина (GE Healthcare #BR100531). Соединения подвергали скринингу с разведениями 1:2 от 100 мкМ до 0,195 мкМ в рабочем буфере (10 мМ HEPES, pH 7,4, 150 мМ, NaCl, 0,005% P20, 1 мМ ТЕСЕР). Оценку стационарной аффинности и кинетики проводили с использованием модели связывания 1:1 (STING рассматривали как димер). Применяли следующие параметры прогона: 60 с асс, 300 с дисс, циклический-ди-GMP (60 с асс/60 с дисс), тиоловый изомер 1 (60 с асс/300 с дисс) и cGAMP (60 с асс/1200 с дисс) при скорости потока 50 мкл/мин и сборе данных с частотой 40 Гц при 25°C.

Анализ STING по гену-репортеру на человеческих клетках.

Агонизм в отношении человеческого пути STING оценивали в клетках THP1-ISG (Invivogen, кат № thp-1sg), полученных из человеческой моноцитарной клеточной линии THP1 путем стабильного встраивания SEAP-репортерного конструктора, индуцируемого регуляторным фактором интерферонов (IRF). Клетки THP1Blue ISG экспрессируют репортерный ген секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) под контролем минимального промотора ISG54 в сочетании с пятью элементами отклика, стимулируемыми интерфероном (IFN). В результате благодаря клеткам THP1-Blue ISG можно отслеживать активацию IRF путем определения активности SEAP. Уровни IRF-индуцированной SEAP в супернатанте клеточной культуры легко определяют с помощью детекторной среды для щелочной фосфатазы, детекторного реагента SEAP. Эти клетки устойчивы к зеоцину. В качестве положительного контроля в данном анализе используют 2'3'-cGAMP. Для проведения анализа 60 000 клеток наносили в 384-луночный планшет в объеме 30 мкл на лунку для культивирования тканей с белым непрозрачным дном.

Исследуемые соединения добавляли в объеме 10 мкл (конечная концентрация DMSO 1%). Соединения первоначально получали в 100% DMSO, наносили на планшет для промежуточного разведения и впоследствии разводили средой перед нанесением. Анализируемую смесь инкубировали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂, затем планшеты центрифугировали при 1200 об/мин (120×g) в течение 5 мин. После заключительной инкубации в каждую лунку нового 384-луночного планшета с прозрачным дном добавляли по 90 мкл среды-субстрата для обнаружения активности щелочной фосфатазы и переносили по 10 мкл клеточного супернатанта из планшета с анализируемой смесью на этот новый планшет для обнаружения активности щелочной фосфатазы с помощью дозатора Biomek FX и перемешивали 4 раза. Планшеты инкубировали при кт в течение 20 мин, впоследствии определяли поглощение на длине волны 655 нм с помощью сканера Tecan Safire2.

Анализ STING на мышинных репортерных клетках.

Агонизм в отношении мышинового пути STING оценивали в клетках RAW Lucia (Invivogen, кат. № rawl-1sg), полученных из мышинной макрофагальной клеточной линии RAW-264.7 путем стабильного

встраивания индуцируемого интерфероном репортерного конструкта с люциферазой Luc². Клетки RAW Luc² экспрессируют репортерный ген секретируемой люциферазы под контролем минимального промотора ISG54 в сочетании с пятью элементами отклика, стимулируемыми интерфероном (IFN). В результате благодаря клеткам RAW Luc² можно отслеживать активацию IRF путем определения активности люциферазы. Уровни IRF-индуцированной люциферазы в супернатанте клеточной культуры можно легко определять с помощью QUANTI-LucTM -детекторной среды для люциферазы. Эти клетки устойчивы к зеоцину. В качестве положительного контроля в данном анализе используют 2'3'cGAMP. Для проведения анализа 100000 клеток наносили в 96-луночный плоскодонный планшет в объеме 90 мкл на лунку для культивирования тканей. Исследуемые соединения добавляли в объеме 10 мкл. Анализируемую смесь инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 и 48 ч. После инкубации 20 мкл клеточного супернатанта из планшета с анализируемой смесью переносили в новый белый 96-луночный планшет и добавляли 50 мкл субстрата QUANTI-Luc. Планшет инкубировали со встряхиванием при кт в течение 5 мин, впоследствии люминесценцию определяли на сканере EnVision 2104 со временем интегрирования 0,1 с.

Анализ индукции человеческого интерферона- β .

Клетки THP1-Dual (Invivogen, кат. № thpd-nfis) использовали для измерения секреции IFN- β в супернатант культуры после активации пути STING. Клеточная линия THP1-Dual похожа на линию THP1-Blue ISG, но имеет два стабильно интегрированных репортерных гена для одновременного измерения активности путей IRF и NF κ B. Активность путей IRF отслеживают с помощью секретируемой люциферазы Luc² под контролем ISG54 и пяти стимулируемых интерфероном отвечающих элементов, а активность NF κ B контролируют с помощью SEAP, находящегося под контролем минимального промотора IFN- β , слитого с пятью отвечающими на NF κ B элементами и тремя копиями сайта связывания c-Rel. Для проведения анализа иммуобилизирующие антитела к IFN- β наносили на 96-луночные планшеты MultiArray (MesoScale Discovery). После инкубации в течение часа планшеты промывали и на эти планшеты с покрытием наносили по 50 мкл супернатанта из планшетов для анализа STING по гену-репортеру на человеческих клетках или стандартов IFN- β в смеси с 20 мкл конъюгированного с Sulfoltag детекторного антитела. Планшеты инкубировали встряхиванием в течение 2 ч, промывали и наносили буфер для считывания. Электрохемилюминесценцию измеряли прибором SectorImager.

Анализ сигнального пути клетки STING.

Агонизм пути STING измеряли в клетках THP1 BLUE ISG или THP1-Dual методом вестерн-блоттинга на фосфо-STING(S366), фосфо-TBK1(S172) и фосфо-IRF3(S396). Изменения уровня белка измеряли через шесть часов после добавления соединения в культуральную среду или через 1 ч после электропорации. В случае электропорации 5 миллионов клеток в 90 мкл буфера для нуклеофекции смешивали с 10 мкл исследуемых соединений. Эти смеси подвергали электропорации с помощью программы V-001 на приборе Amaxa Nucleofector (Lonza). Клетки переносили в 12-луночные планшеты со свежей средой и позволяли восстановиться в течение одного часа при 37°C, 5% CO₂. Нижеследующее относится как к методу электропорации, так и к методу прямого добавления соединения: Впоследствии клетки промывали в холодном HBSS и лизировали буфером RTPA. Образцы нормализовали по общему содержанию белка и разводили либо в буфере для образцов ProteinSimple, либо в нагрузочном буфере LDS. Образцы денатурировали нагреванием при 95°C в течение 5 мин, впоследствии использовали систему PeggySue (ProteinSimple) для измерения содержания фосфорилированных и общих STING и IRF3, а для измерения TBK1 использовали систему NuPAGE (Invitrogen). Использовали программное обеспечение Compass или Licor Odyssey соответственно для анализа данных.

Активность STING *in vivo*.

Во всех исследованиях использовали самок мышей Balb/c, приобретенных в Charles River Labs (г. Уилмингтон, штат Массачусетс, США), в возрасте 6-8 недель и с массой около 20 г. Всем животным давали акклиматизироваться и восстановиться после стресса, связанного с транспортировкой, в течение по меньшей мере 5 дней до применения в экспериментах. В свободном доступе предоставляли хлорированную воду, очищенную обратным осмосом, и обработанный облучением корм (Laboratory Autoclavable Rodent Diet 5010, Lab Diet), и животных содержали в 12 ч цикле свет/темнота. Клетки и подстилку автоклавировали перед применением и меняли еженедельно. Все эксперименты были выполнены в соответствии с руководством по уходу и применению лабораторных животных и утверждены Институциональным комитетом по уходу и применению животных компании Janssen R & D, г. Спринг-Хаус, штат Пенсильвания, США. В каждую экспериментальную группу входило 8 мышей. Для оценки эффективности *in vivo* на мышинной модели опухоли CT26 мышам Balb/c подкожно имплантировали 50000 опухолевых клеток карциномы толстой кишки CT26 и позволяли опухоли развиваться до объема 100-300 мм³.

Соединения вводили внутрь опухоли в фосфатно-солевом буфере в объеме 0,1 мл на инъекцию. Мышам вводили 0,05 мг каждые три дня (всего три дозы). Эффективность измеряли в виде процентного ингибирования роста опухоли (TGI), вычисленного как уменьшение объема опухоли после лечения (T) по сравнению с объемом опухоли в контроле (C) по следующей формуле: ((C-T)/(C)) \times 100, когда все контрольные животные еще участвовали в исследовании. Количество излеченных определяли как количество животных без определяемой опухоли в течение 10 сроков удвоения объема опухоли (TVDT) после вве-

дения последней дозы.

Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

№ соединения	hSTING SPA IC ₅₀ (мкМ)	Человеческие репортерные клетки IC ₅₀ (мкМ)
41	> 100 (1)	> 100 (1)
4	> 100 (1)	64,07 (1)
20-S	> 100 (1)	61,85 (1)
9	28,84 (1)	6,24 (1)
34-S	8,76 (1)	47,66 (1)
12	> 100 (1)	35,43 (2)
8	> 100 (1)	5,9 (1)
7	71,02 (1)	4,3 (1)
17-S	43,72 (1)	4,23 (1)
25	> 100 (1)	33,79 (1)
34-R	> 100 (1)	23,71 (2)
46	> 100 (1)	> 100 (1)
14-S	77,98 (1)	> 100 (1)
15-S	> 100 (1)	> 100 (1)
15-R	> 100 (1)	> 100 (1)
11	> 100 (1)	> 100 (1)
27	> 100 (1)	> 100 (1)
29	> 100 (1)	> 100 (1)
35	> 100 (1)	> 100 (1)
48	> 100 (1)	> 100 (1)
39	> 100 (1)	> 100 (1)
18-S	18,65 (1)	21,1 (1)
6	> 100 (1)	2,94 (2)
44	14,42 (1)	2,65 (1)
23	32,48 (1)	2,28 (1)
17-R	0,35 (1)	0,98 (2)
14-R	13,86 (1)	1,83 (1)
16-R	5,16 (1)	1,83 (2)
31-S	0,062 (2)	0,97 (2)
31-R	8,38 (2)	0,93 (2)
37-R	13,4 (1)	0,88 (1)
19-S	32,65 (1)	0,86 (1)
28	2,84 (1)	0,73 (1)
33	> 100 (1)	0,73 (1)
43	> 100 (1)	0,73 (1)
37-S	1,09 (1)	0,64 (1)
5	3,79 (2)	0,32 (2)
36	> 100 (1)	0,62 (1)
30	33,41 (2)	0,58; > 100

3	18,04 (2)	0,54 (4)
1	5,21 (6)	0,16 (6)
38	5,44 (1)	0,38 (1)
20-R	44,79 (1)	0,35 (1)
19-R	64,26 (2)	0,31 (2)
47	> 100 (1)	0,29 (1)
22-S	1,62 (1)	0,097 (2)
32	> 100 (1)	0,18 (1)
40	33,66 (1)	0,15 (1)
21	0,13 (1)	0,072 (2)
10	2,07 (2)	0,13 (2)
18-R	0,79 (1)	0,093 (1)
24	0,19 (1)	0,07 (1)
22-R	0,03 (1)	0,029 (2)
26	> 100 (1)	0,03 (1)
13	0,21 (2)	0,02 (4)
16-S	0,094 (1)	0,0046 (3)
2	0,5 (5)	0,012 (5)
42	> 100 (1)	100 (1)
45	> 100 (1)	0,09; > 100

ранговый показатель для человеческого IFN- β , определяемый по ранговому показателю, определяемому по общей совокупной индукции IFN β в исследуемом диапазоне доз (от 0,78 до 50 мкМ) в клетках THP-1

*IC₅₀ и EC₅₀ являются средними для по меньшей мере трех значений

Биологический пример 2.

Анализ STING на основании индукции выработки цитокинов первичными человеческими клетками PBMC.

Агонизм в отношении человеческого пути STING оценивали в первичных мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) человека, полученных из цельной крови человека. 1 пинту (приблизительно 420 мл) свежей донорской крови (AllCells Inc., округ Аламида, штат Калифорния, США) наслаивают на среду для отделения лимфоцитов Lymphocyte Separation Medium (1,077-1,080 г/мл, Corning, г. Манассас, штат Вирджиния, США), затем центрифугируют при 500 g в течение 20 мин при комнатной температуре без применения разрыва. PBMC, собранные на границе между сывороткой и средой Lymphocyte Separation Medium, отбирали, промывали и затем подсчитывали. PBMC состоят из субпопуляций лимфоцитов и моноцитов, таких как В-клетки, Т-клетки, и т.п., и эти субпопуляции по литературным данным экспрессируют разные уровни белка STING. В ответ на применение агонистов STING, таких как 2'3'-cGAMP, эти клетки активируются, и в них индуцируется экспрессия различных провоспалительных и противовирусных цитокинов. Кроме того, при стимуляции агонистами STING в этих клетках возрастает экспрессия маркеров активации. Уровни индукции цитокинов можно измерять различными способами, включая ИФА, Luminex и MSD. Повышение экспрессии маркеров активации можно измерять прочной цитометрией.

Для проведения анализа 1000000 клеток можно наносить в объеме 225 мкл на лунку на 96-луночные плоскодонные планшеты, обработанные для культивирования тканей. Исследуемые соединения можно добавлять в объеме 25 мкл в концентрации 10 \times . Некоторые соединения можно солиubilизировать в 100% DMSO, и итоговая концентрация DMSO в культурах, получающих эти соединения, может составлять 1%. Анализируемую смесь можно инкубировать в течение 48 ч при 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂. Можно собирать 200 мкл супернатантов и при этом не затрагивать клетки на дне планшета, затем замораживать при -20 $^{\circ}$ C до измерения методом Luminex. Анализы Luminex можно проводить с использованием G-CSF, IFN α 2, IFN α , IL-1b, IL-6, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), TNF α , которые входят в иммунологический мультиплексный набор MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel и анализа IFN β 1 из набора MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel IV (EMD Millipore, г. Биллерика, штат Массачусетс, США) в соответствии с протоколом производителя. Индукцию цитокинов можно измерять с использованием прибора Luminex FlexMAP 3D \otimes (Luminex Corporation, г. Раднор, штат Пенсильвания, США). Анализ полученных методом Luminex данных можно выполнять с помощью программного обеспечения MILLIPLEX Analyst (EMD Millipore).

Подавление вируса HBV в клетках PHH с использованием кондиционированной среды от активированных STING первичных человеческих PBMC.

Первичные человеческие гепатоциты могут быть инфицированы вирусом гепатита В, и при развитии инфекции они продуцируют вирусные белки, такие как HBsAg и HBeAg, которые могут быть обнаружены с помощью ИФА. С помощью терапевтического лечения соединениями, такими как энтекавир,

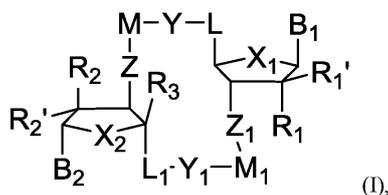
можно подавлять размножение HBV, что можно измерить по сниженной продукции вирусного белка. Первичные человеческие гепатоциты (кол-во клеток) 4×10^5 клеток/лунка (BioReclamation, г. Вестбери, штат Нью-Йорк, США) можно наносить в объеме 500 мкл/лунка на плоскодонные 24-луночные планшеты, обработанные для культивирования тканей. Через 24 ч клетки можно инфицировать с помощью множественности заражения (moi) 30-75 вируса HBV. На следующий день РНН можно 3 раза промывать и можно добавлять к ним свежую среду для поддержания. Параллельно можно выделять РВМС, как описано выше. Для стимуляции РВМС можно наносить 10 000 000 клеток на плоскодонные 24-луночные планшеты, обработанные для культивирования тканей, в объеме 400 мкл на лунку. Исследуемые соединения можно добавлять в объеме 100 мкл, впоследствии можно инкубировать культуры при 37°C, 5% CO₂, в течение 48 ч. Можно собирать супернатанты. В клетках можно измерять повышение экспрессии маркера активации методом проточной цитометрии. Если коротко, клетки можно окрашивать флуоресцентно-мечеными антителами к CD56, CD19, CD3, CD8a, CD14, CD69, CD54, CD161, CD4 и CD80. Образцы можно анализировать на проточном цитометре Attune NxT (Thermo Fisher, г. Карлсбад, штат Калифорния, США).

Из стимулированных культур РВМС можно отбирать часть супернатанта для определения цитокинов методом Lumiplex, как описано выше. Остальной супернатант можно разделять на две части и хранить одну аликвоту при 4°C для применения на 8 день анализа. Другую аликвоту супернатанта можно разводить 1:1 средой 2× для РНН, впоследствии можно добавлять к инфицированным клеткам РНН на 4 день. Через 96 ч можно заменять израсходованную среду и можно добавлять супернатант в разведении средой 2× для РНН 1:1. В этот момент можно выполнять промежуточное измерение HBsAg с использованием набора для ИФА HBsAg (Wantai Bio-pharm, г. Пекин, Китай). Через 96 ч можно собирать среду и измерять HBsAg.

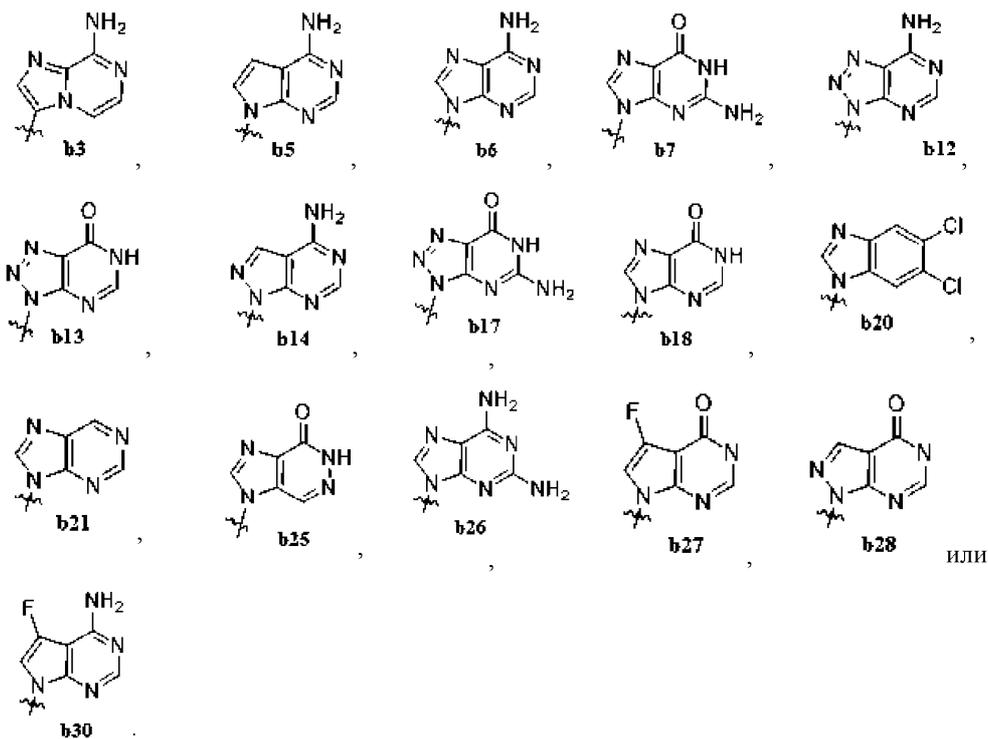
Хотя приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными для иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где B₁ представляет собой b6 и B₂ представляет собой b3, b5, b6, b7, b12, b13, b14, b17, b18, b20, b21, b25, b26, b27, b28 или b30:



R_1 представляет собой водород; гидроксид; фтор; C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, которые независимо представляют собой фтор, хлор, бром, йод, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил, гидроксид, нитро или циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксид(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, которые представляют собой фтор, хлор, бром, йод или гидроксид;

R_1' представляет собой водород, фтор или гидроксид; при условии, что если R_1' представляет собой фтор, то R_1 представляет собой водород или фтор;

R_2 представляет собой водород; гидроксид; фтор; C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный 1-7 заместителями галогена, метокси или C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, которые независимо представляют собой фтор, хлор, бром, йод, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил, гидроксид, нитро или циано; C_{3-6} алкенилокси; C_{2-6} алкинилокси; гидроксид(C_{1-3} алкокси); или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, которые представляют собой фтор, хлор, бром, йод или гидроксид; и R_3 представляет собой водород;

или R_3 представляет собой $-CH_2-$ и R_2 представляет собой $-O-$; так что R_2 , R_3 и атомы, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо;

R_2' представляет собой водород, фтор или гидроксид; при условии, что если R_2' представляет собой фтор, то R_2 представляет собой водород или фтор;

R_3 представляет собой водород, фтор, CH_3 или CH_2F ;

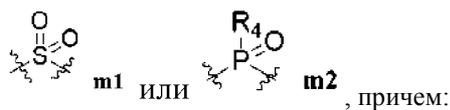
X_1 и X_2 независимо представляют собой O, S или CH_2 ;

L и L_1 независимо представляют собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

Y и Y_1 независимо отсутствуют, представляют собой O или NH;

Z и Z_1 независимо представляют собой O или NH;

один из M и M_1 представляет собой  **m1** ; а другой из M и M_1 представляет собой



(i) если M представляет собой  **m1** , то один из Y и Z представляет собой NH, а другой из Y и Z представляет собой O; и

(ii) если M_1 представляет собой  **m1** , то один из Y_1 и Z_1 представляет собой NH, а другой из

Y_1 и Z_1 представляет собой O;

(iii) если Y отсутствует, то L представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2$, а M представляет собой  m_2 ; и

(iv) если Y_1 отсутствует, то L_1 отсутствует, а M_1 представляет собой

R_4 представляет собой гидроксигруппу, метил, BH_3 или $-\text{SR}_5$; при этом

R_5 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{R}_6$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{SCH}_2\text{R}_6$;

и

R_6 представляет собой C_{6-10} арил, гетероарил, гетероциклоалкил, C_{3-12} циклоалкил или C_{1-20} алкил, необязательно и независимо замещенный 1-5 заместителями фтора, гидроксигруппой, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила или C_{3-12} циклоалкила;

или его энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемая солевая форма, где

гетероциклоалкил и гетероциклоалкил независимо обозначают неароматическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую от 3 до 10 членов кольца, которые включают по меньшей мере 1 атом углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и

гетероарил обозначает ароматическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую от 5 до 10 членов кольца, которая содержит атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S.

2. Соединение по п.1, в котором R_1 представляет собой F.

3. Соединение по п.1, в котором R_1 представляет собой H.

4. Соединение по п.1, в котором R_1 представляет собой OH.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R_1' представляет собой H.

6. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R_1' представляет собой F.

7. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R_2 представляет собой F.

8. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R_2 представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R_2 представляет собой OH.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R_2' представляет собой H.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R_3 представляет собой H.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором L представляет собой CH_2 .

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором L_1 представляет собой CH_2 .

14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором M представляет собой $\text{P}(\text{O})(\text{OH})$.

15. Соединение по любому из пп.1-13, в котором M представляет собой $\text{P}(\text{O})(\text{SH})$.

16. Соединение по любому из пп.1-13, в котором M представляет собой $\text{S}(\text{O})_2$.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором M_1 представляет собой $\text{S}(\text{O})_2$.

18. Соединение по любому из пп.1-16, в котором M_1 представляет собой $\text{P}(\text{O})(\text{OH})$.

19. Соединение по любому из пп.1-16, в котором M_1 представляет собой $\text{P}(\text{O})(\text{SH})$.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором X представляет собой O.

21. Соединение по любому из пп.1-19, в котором X представляет собой CH_2 .

22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором X_1 представляет собой O.

23. Соединение по любому из пп.1-21, в котором X_1 представляет собой CH_2 .

24. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Y представляет собой O.

25. Соединение по любому из пп.1-23, в котором Y представляет собой NH.

26. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Y_1 представляет собой NH.

27. Соединение по любому из пп.1-25, в котором Y_1 представляет собой O.

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Z представляет собой O.

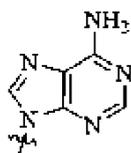
29. Соединение по любому из пп.1-27, в котором Z представляет собой NH.

30. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Z_1 представляет собой O.

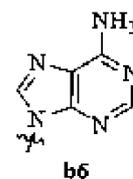
31. Соединение по любому из пп.1-29, в котором Z_1 представляет собой CH_2 .

32. Соединение по любому из пп.1-29, в котором Z_1 представляет собой NH.

33. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором каждый из V_1 и V_2 представляет

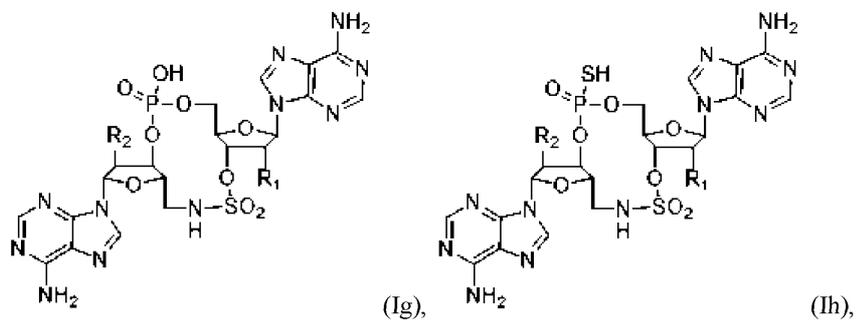
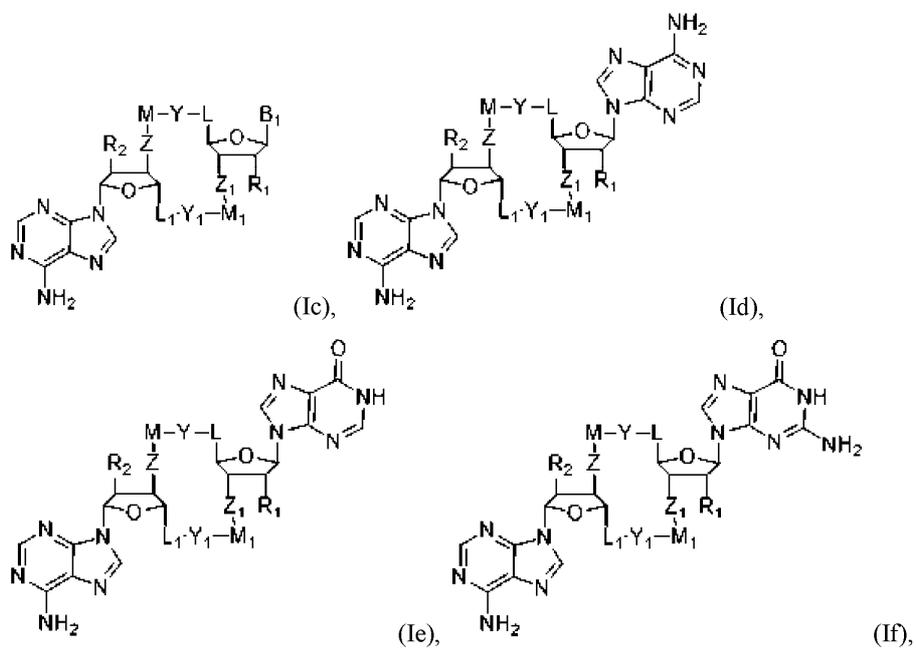
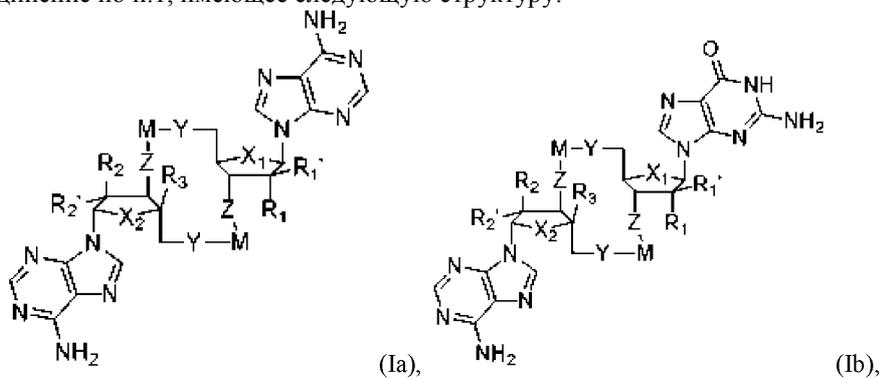


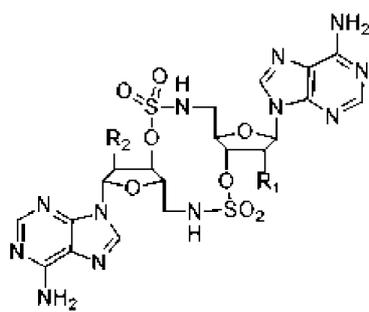
собой b6:



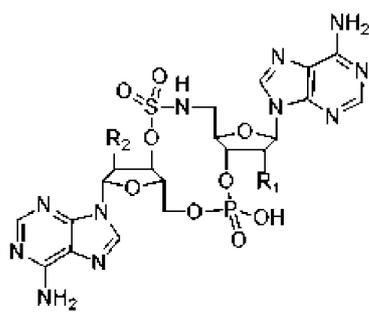
34. Соединение по любому из пп.1-32, в котором В₂ представляет собой b6

35. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:

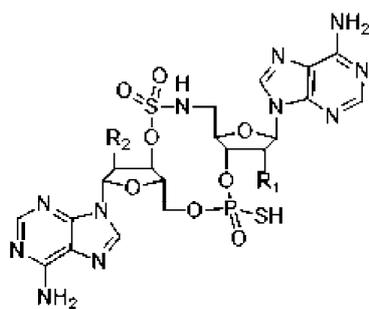




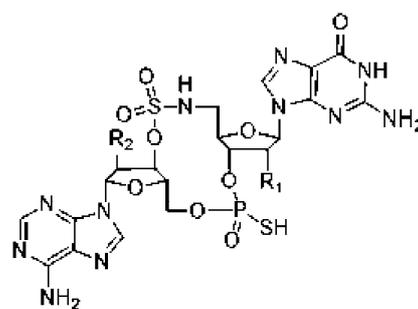
(Ij),



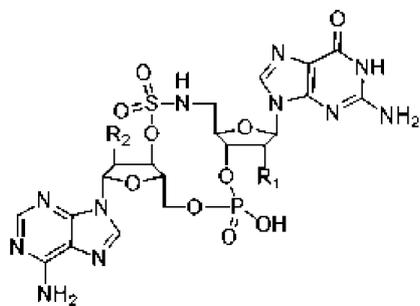
(Ik),



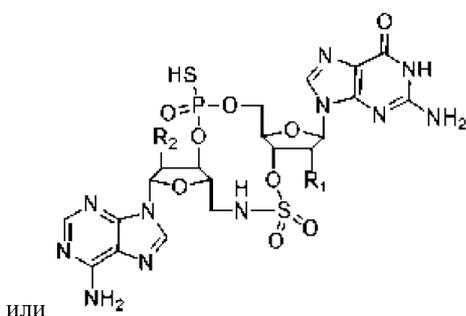
(Im),



(In),



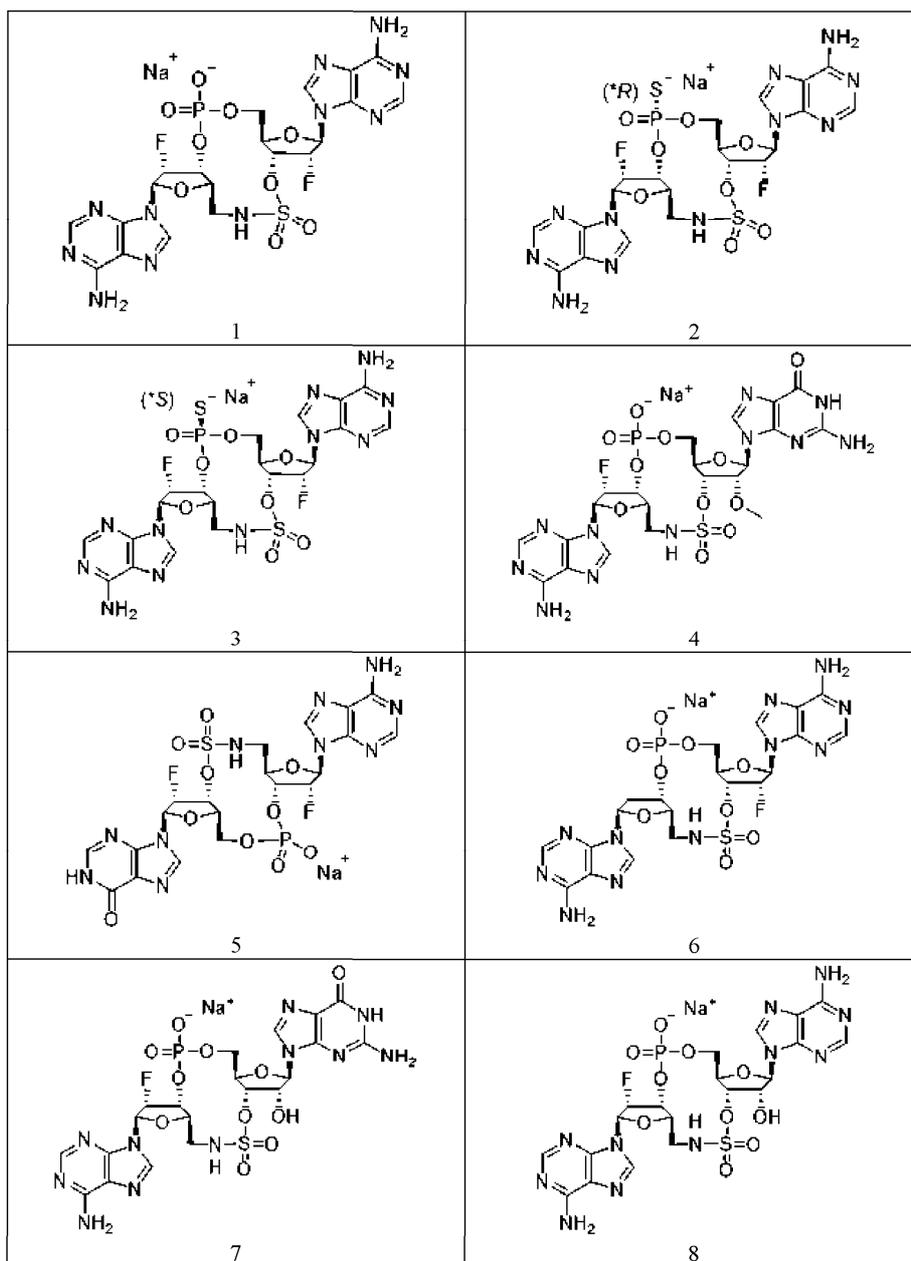
(Ip),

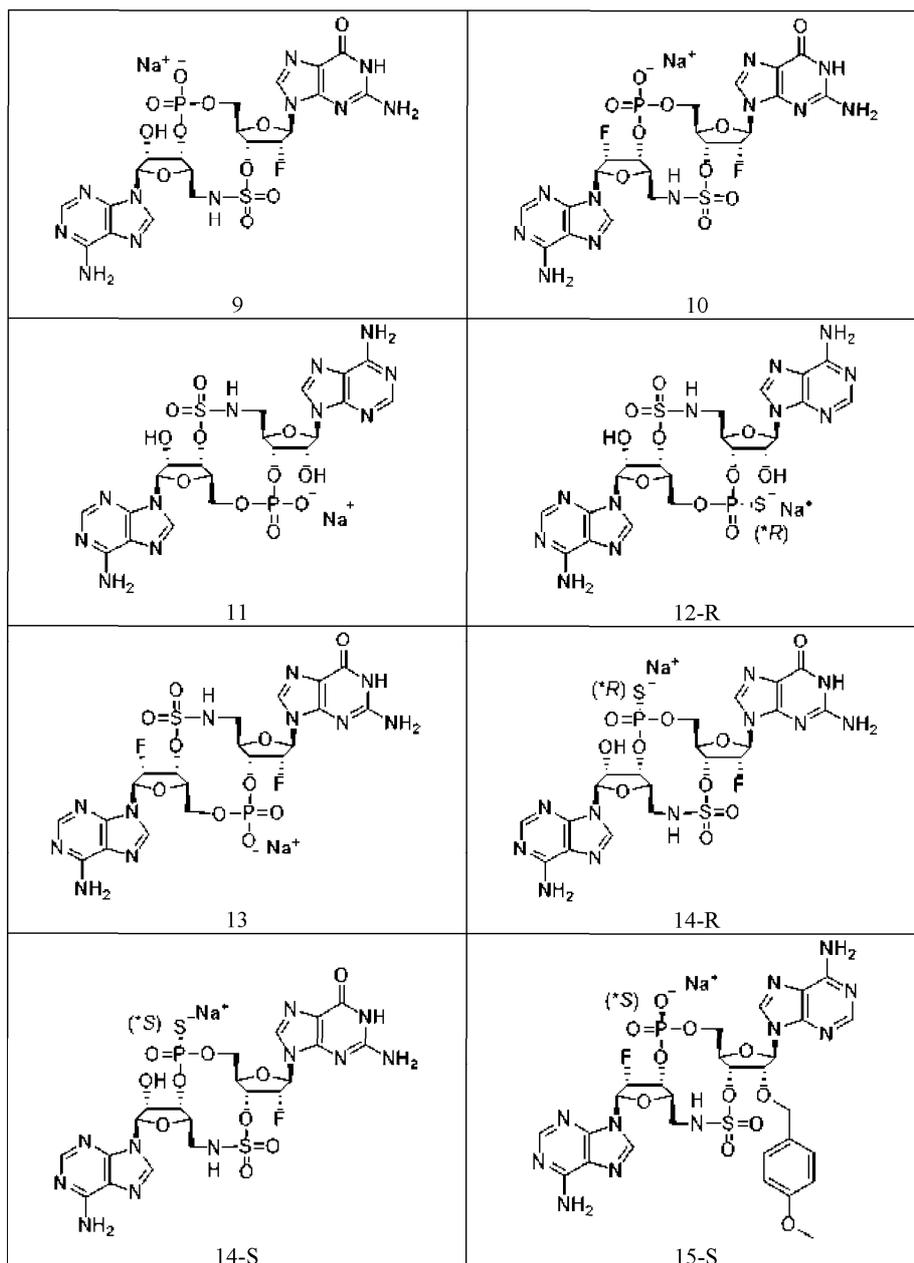


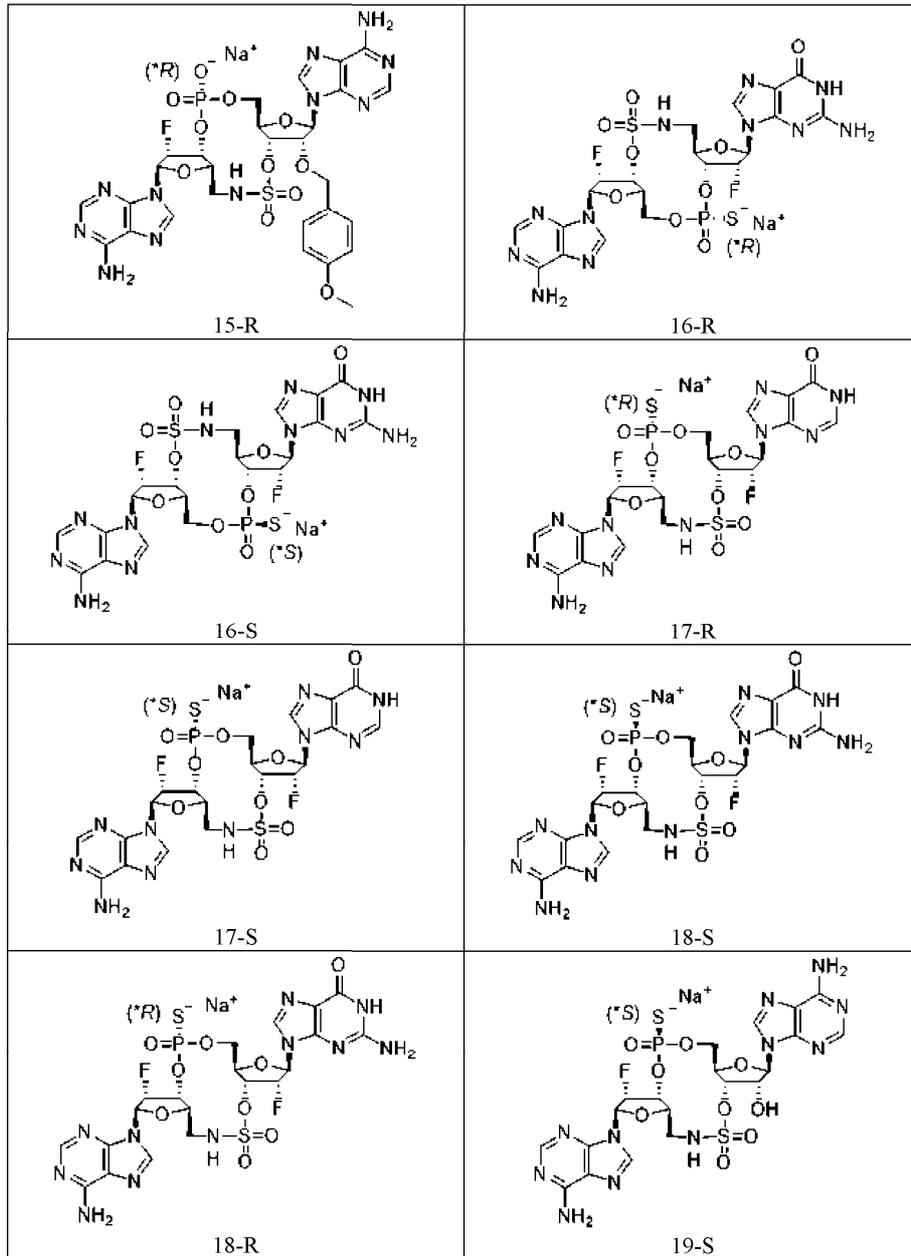
(Ir).

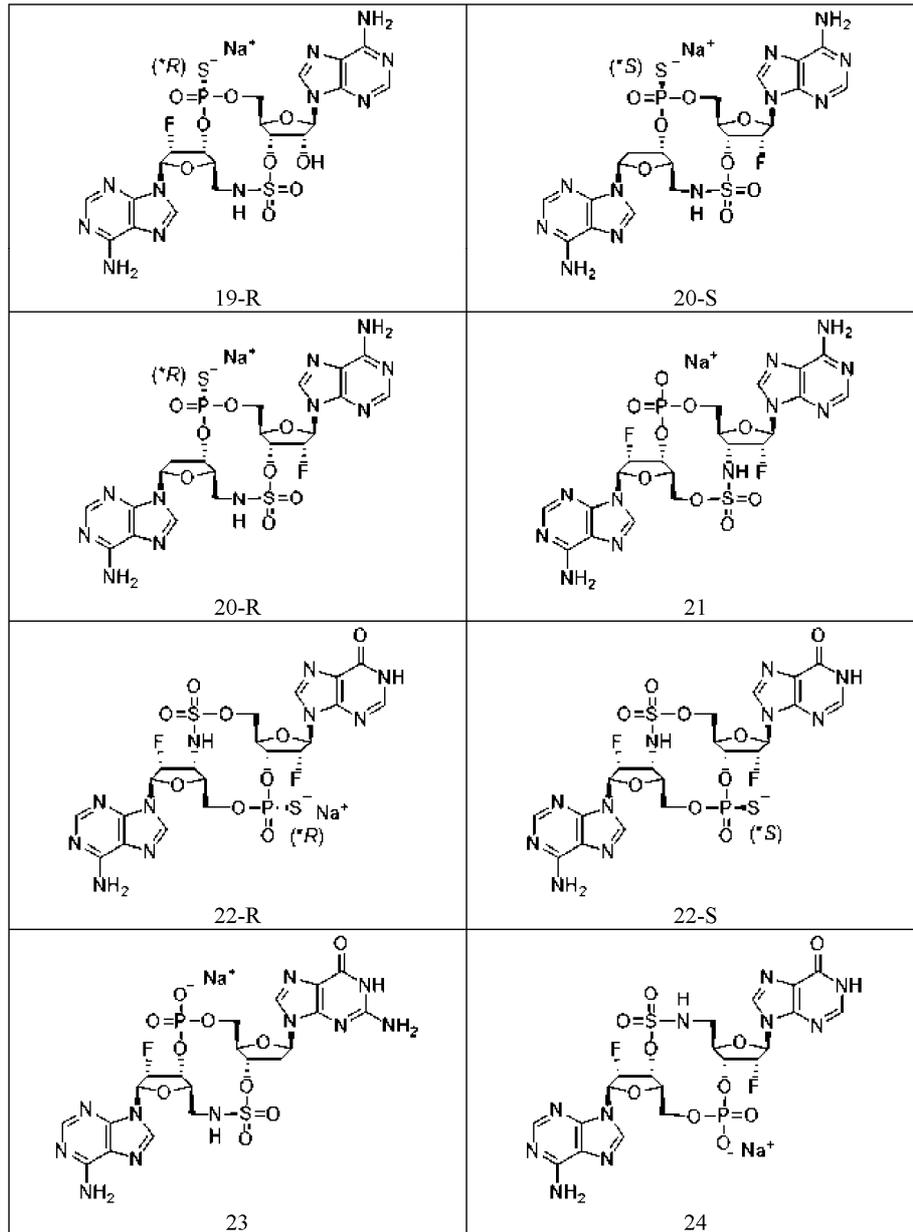
или

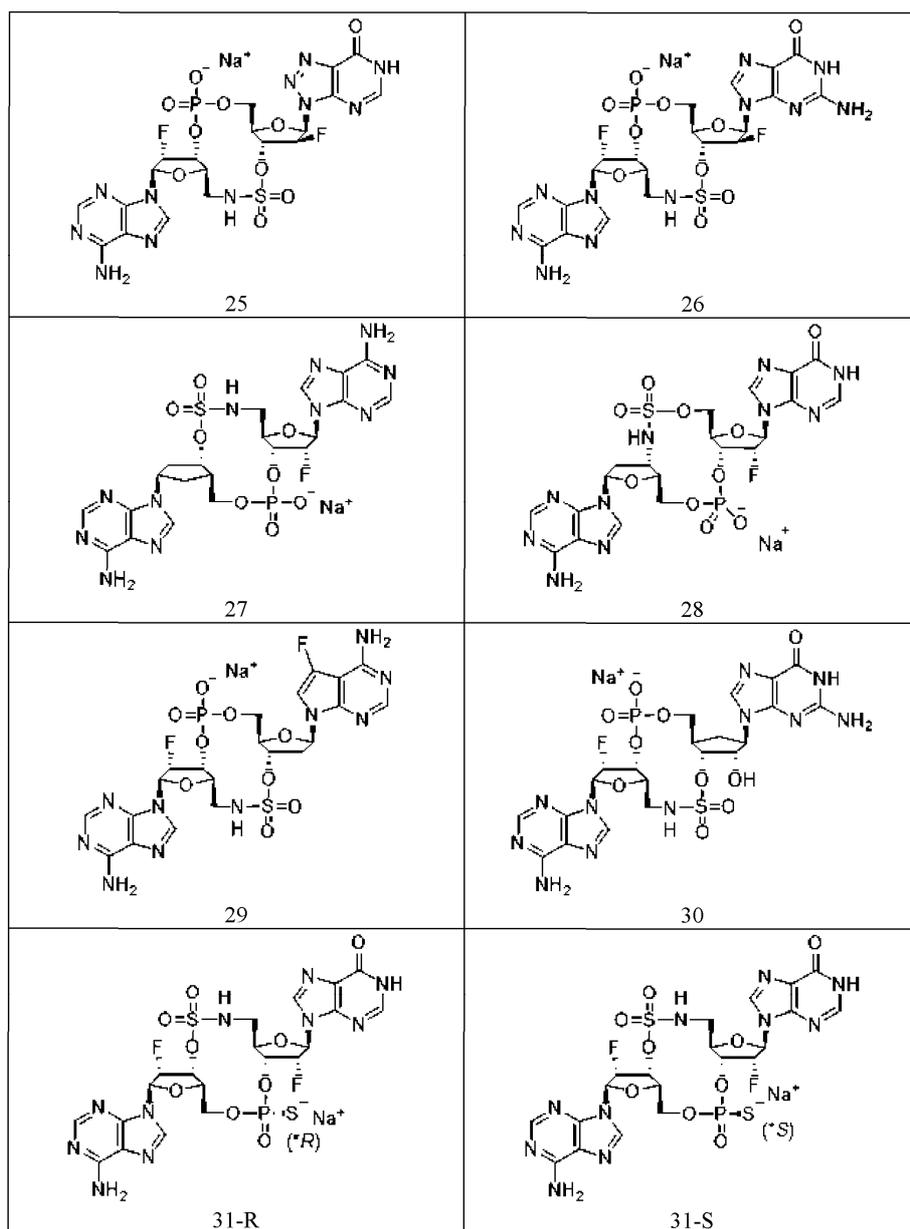
36. Соединение по п.1, где соединение представляет собой:

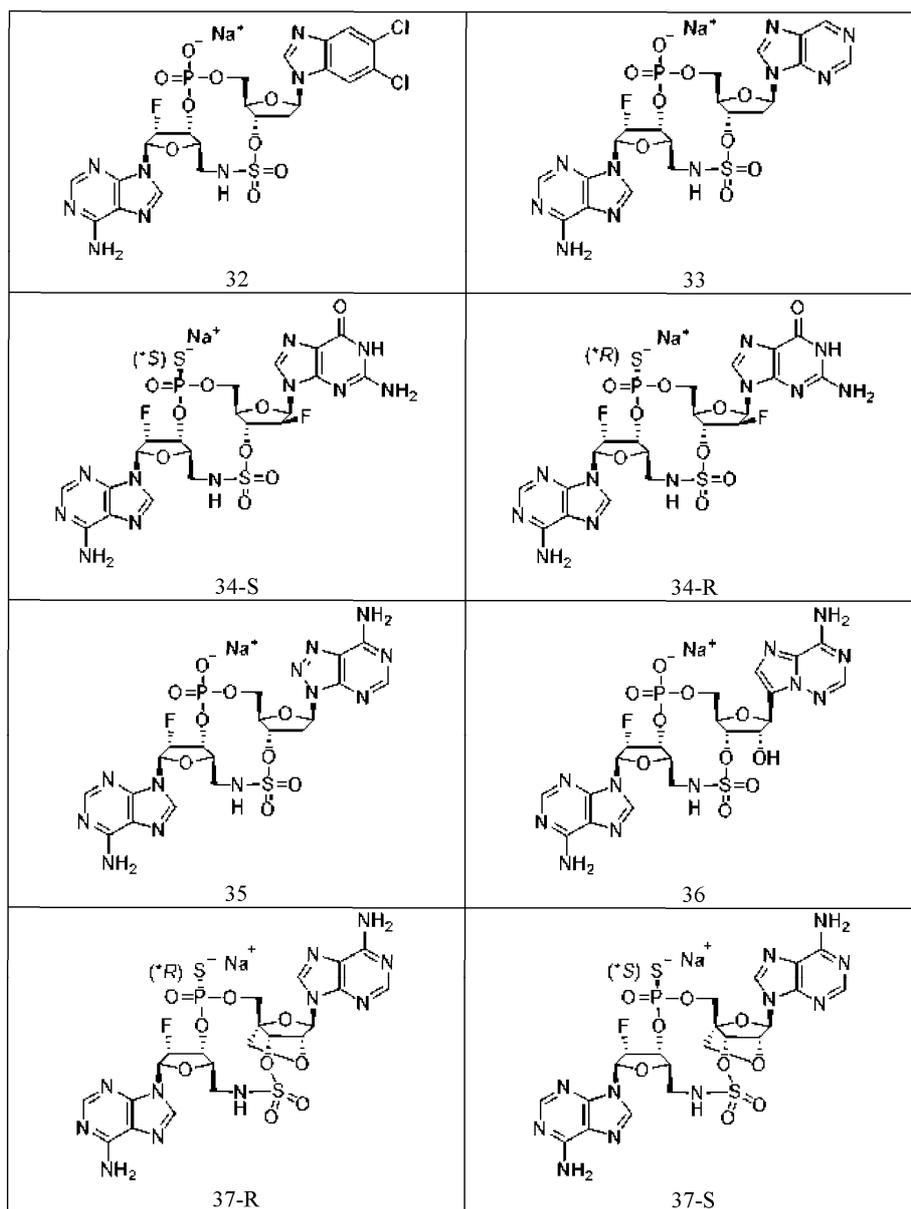


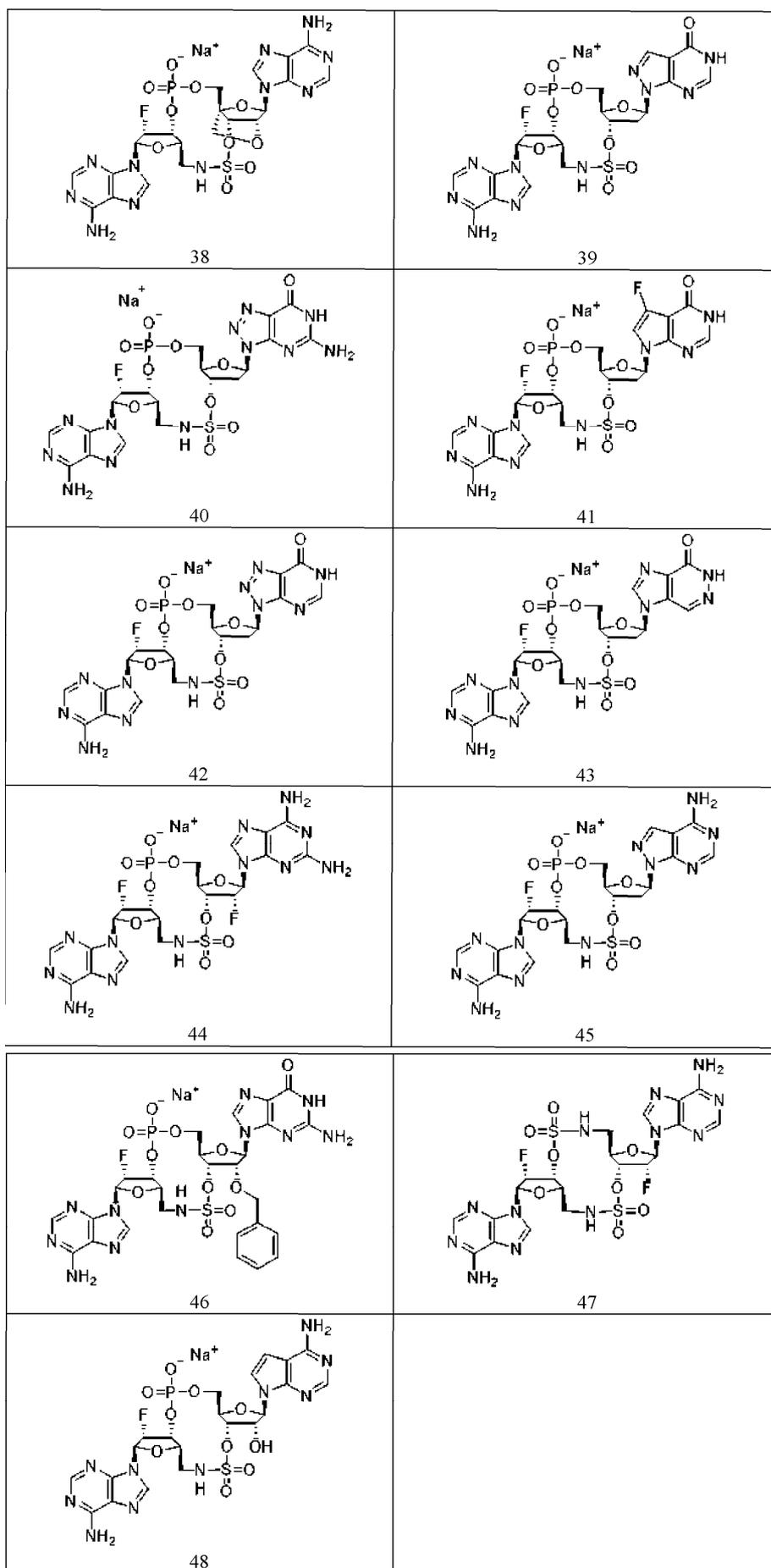






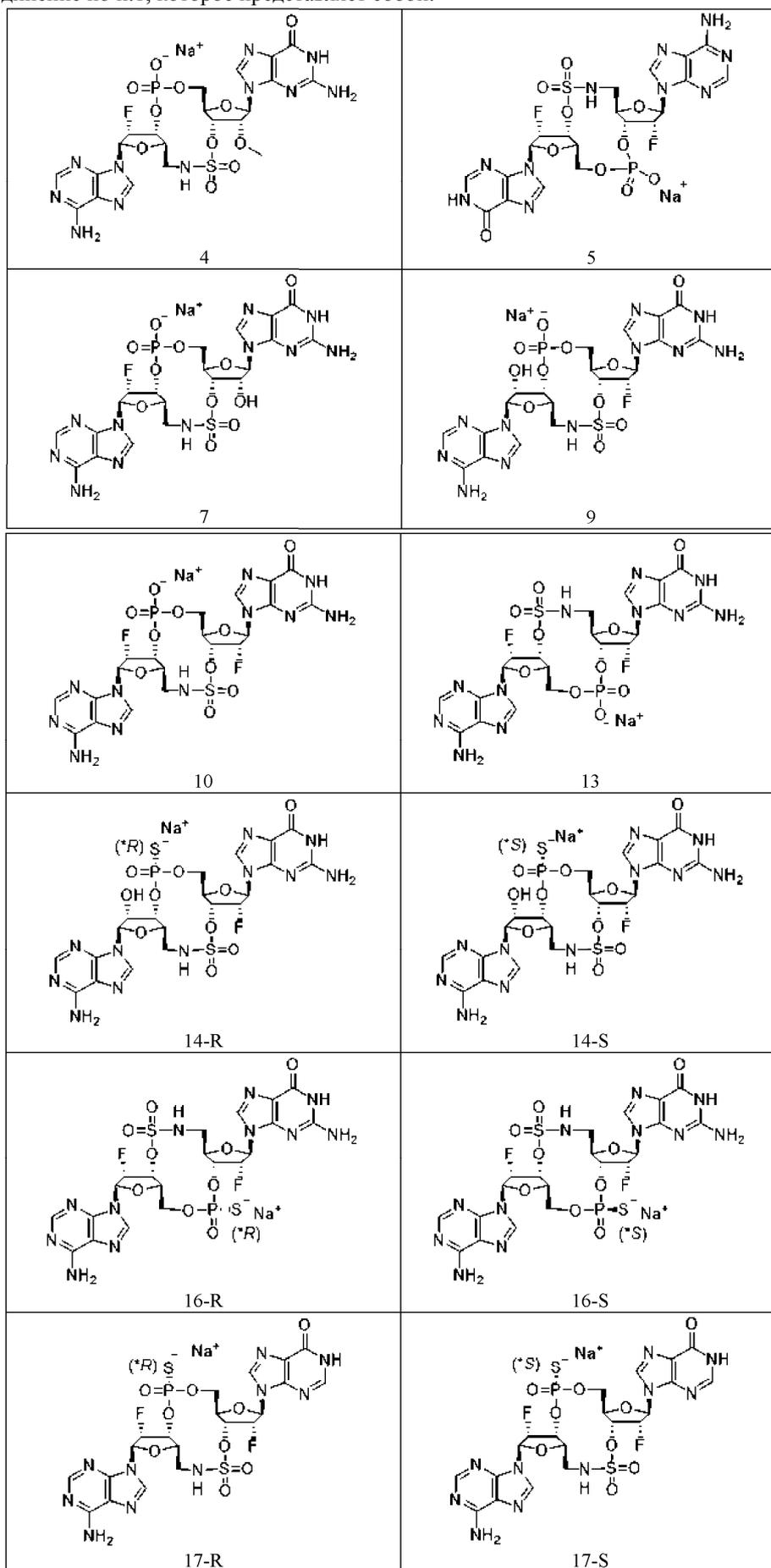


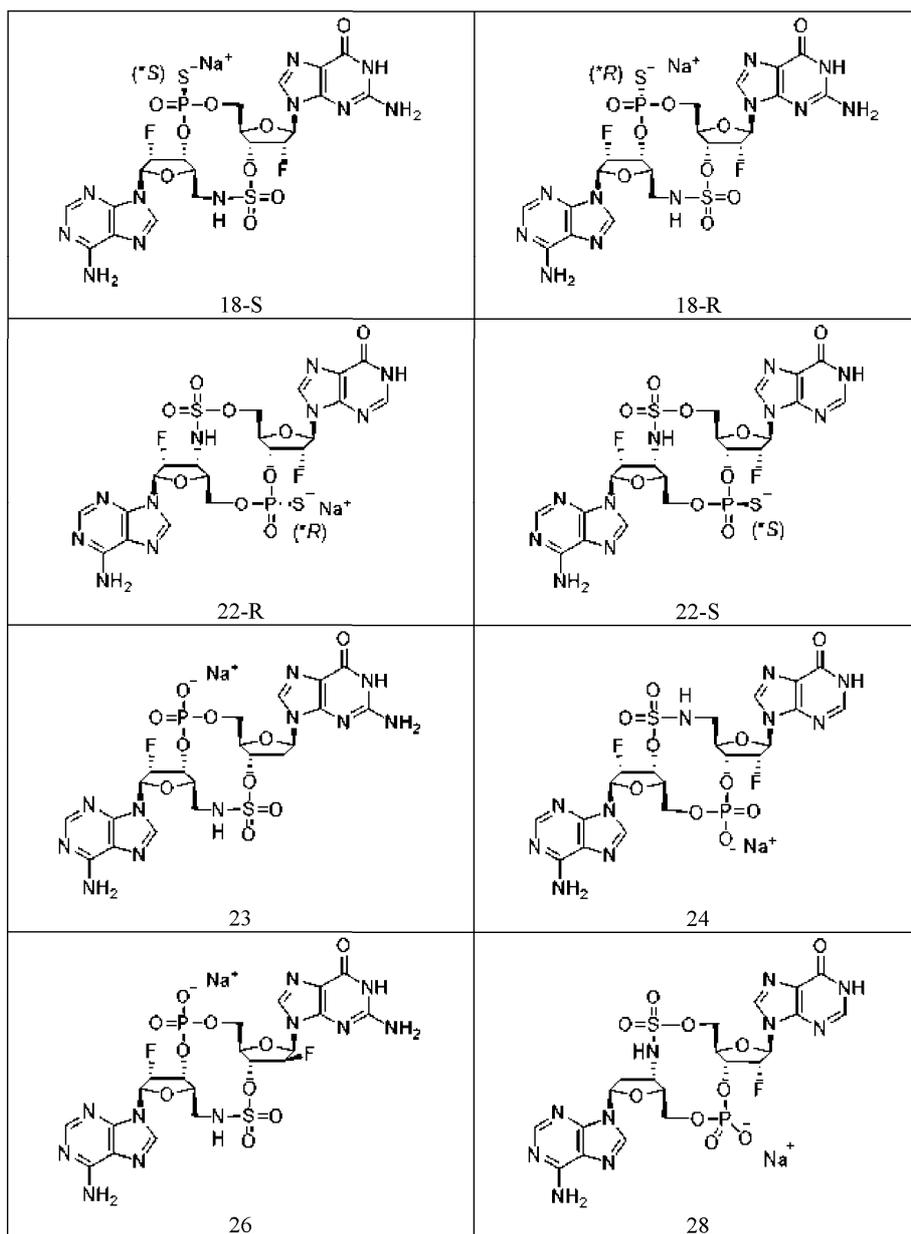


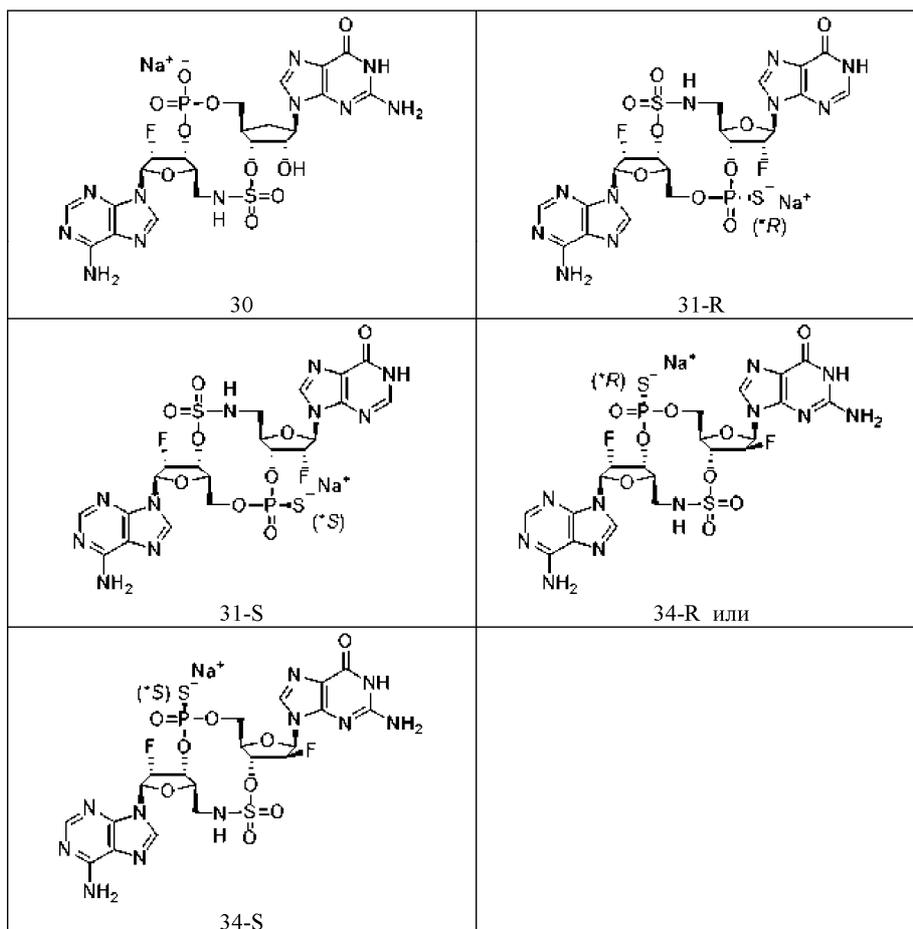


или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

37. Соединение по п.1, которое представляет собой:

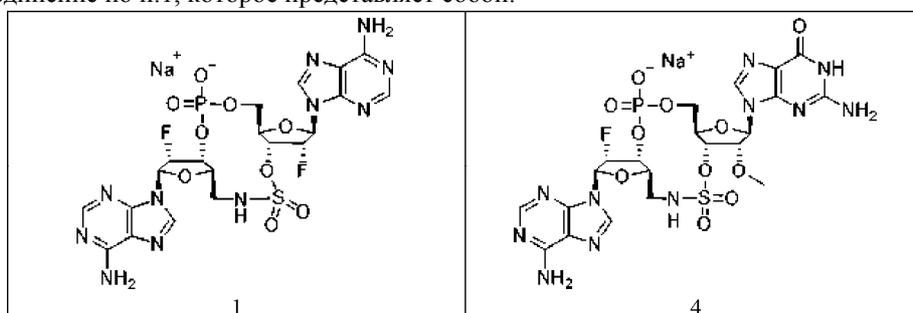


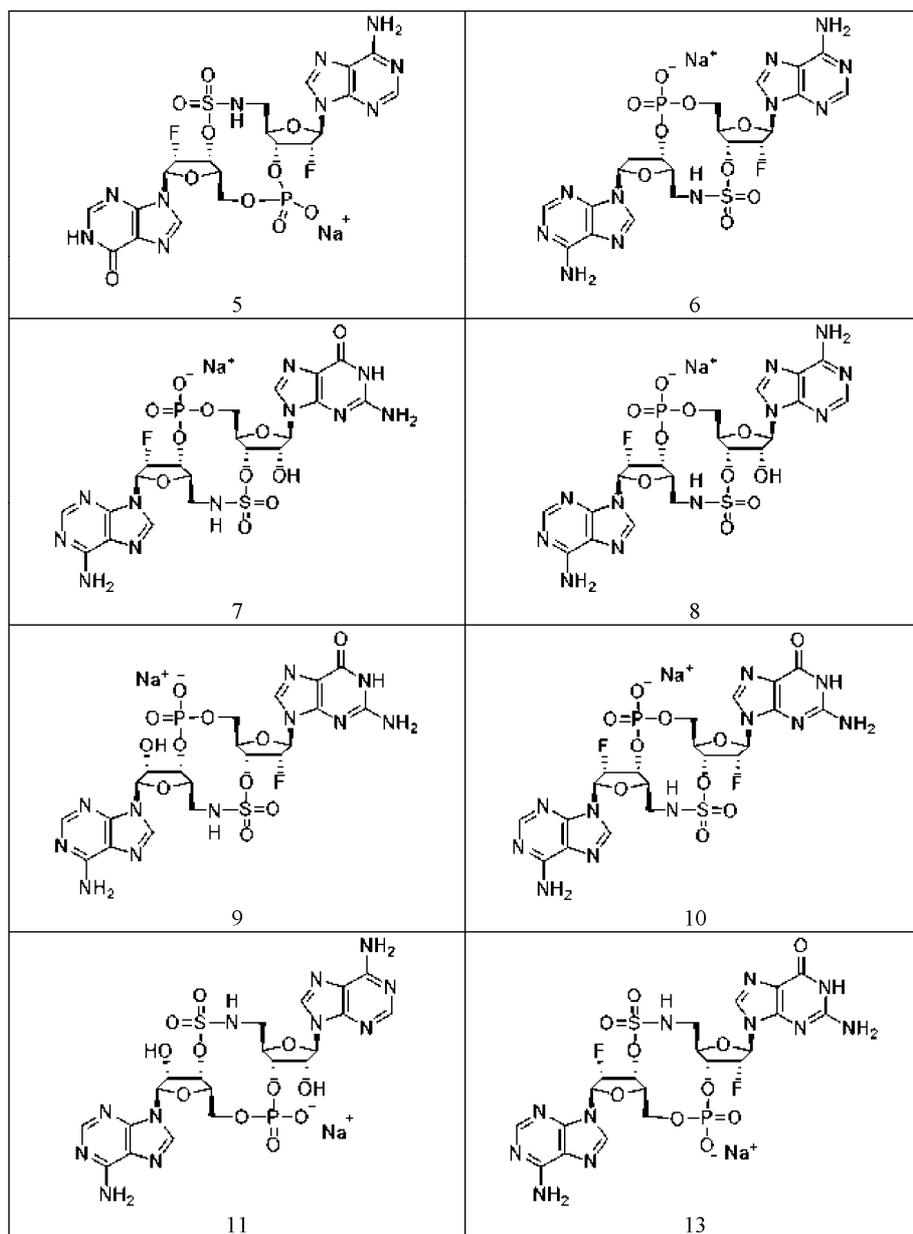


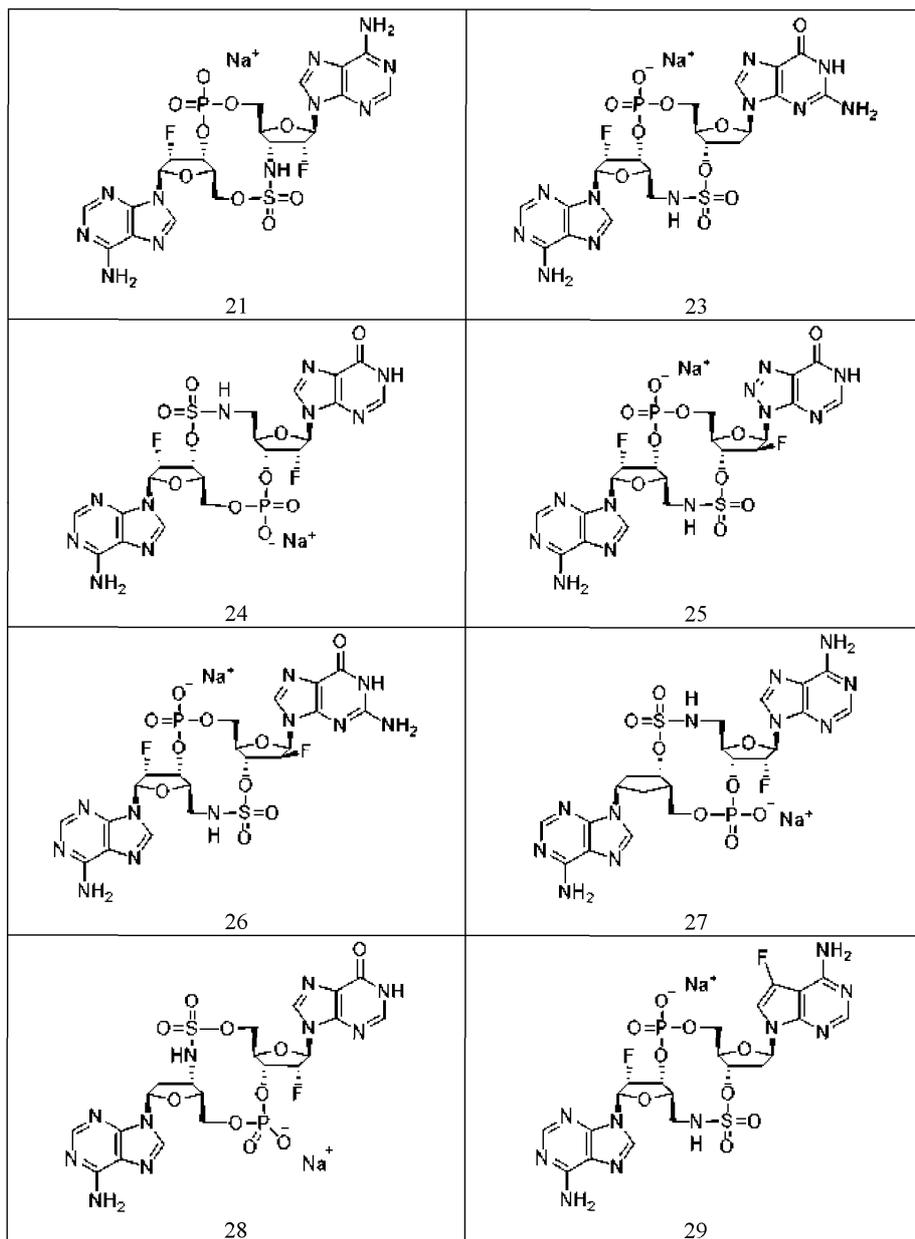


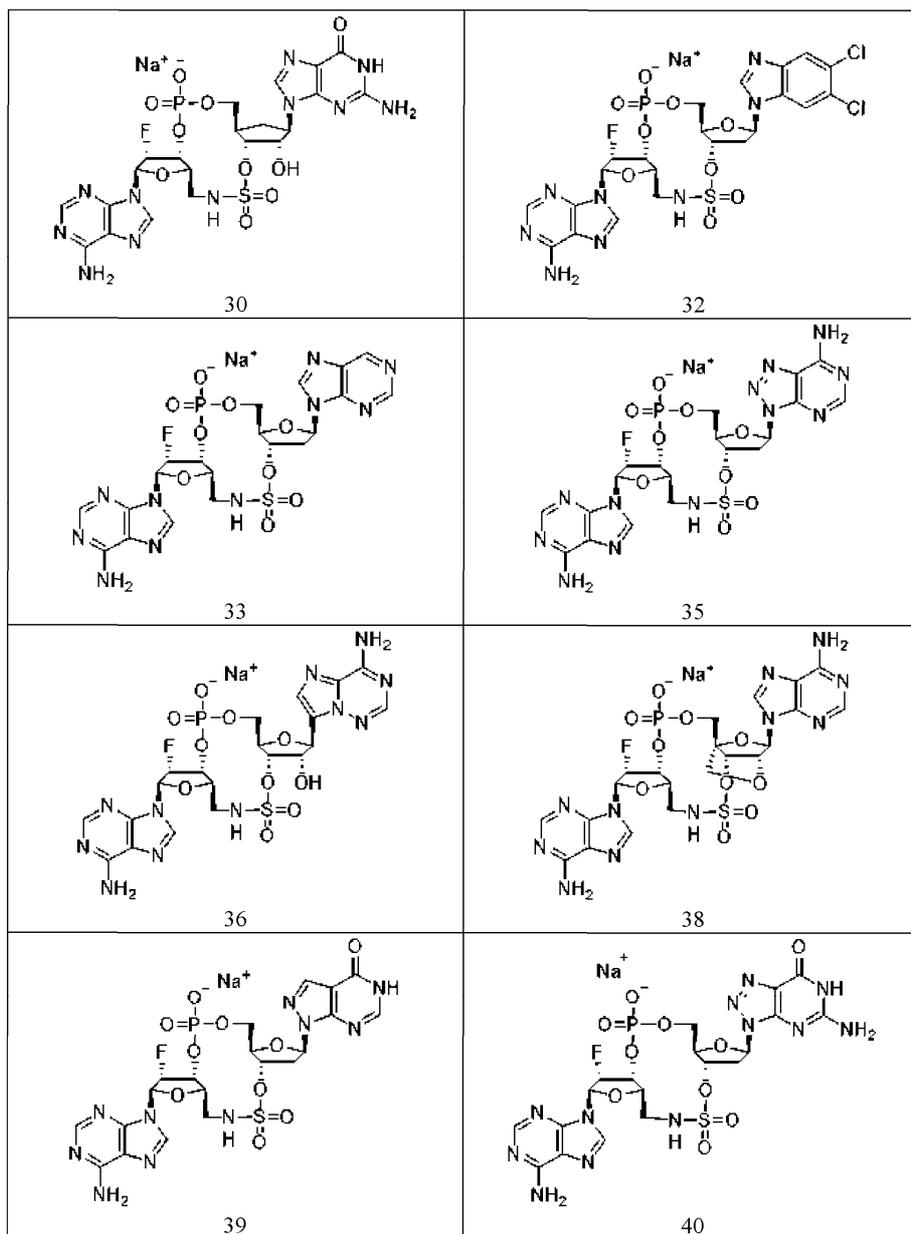
или его фармацевтически приемлемая соль.

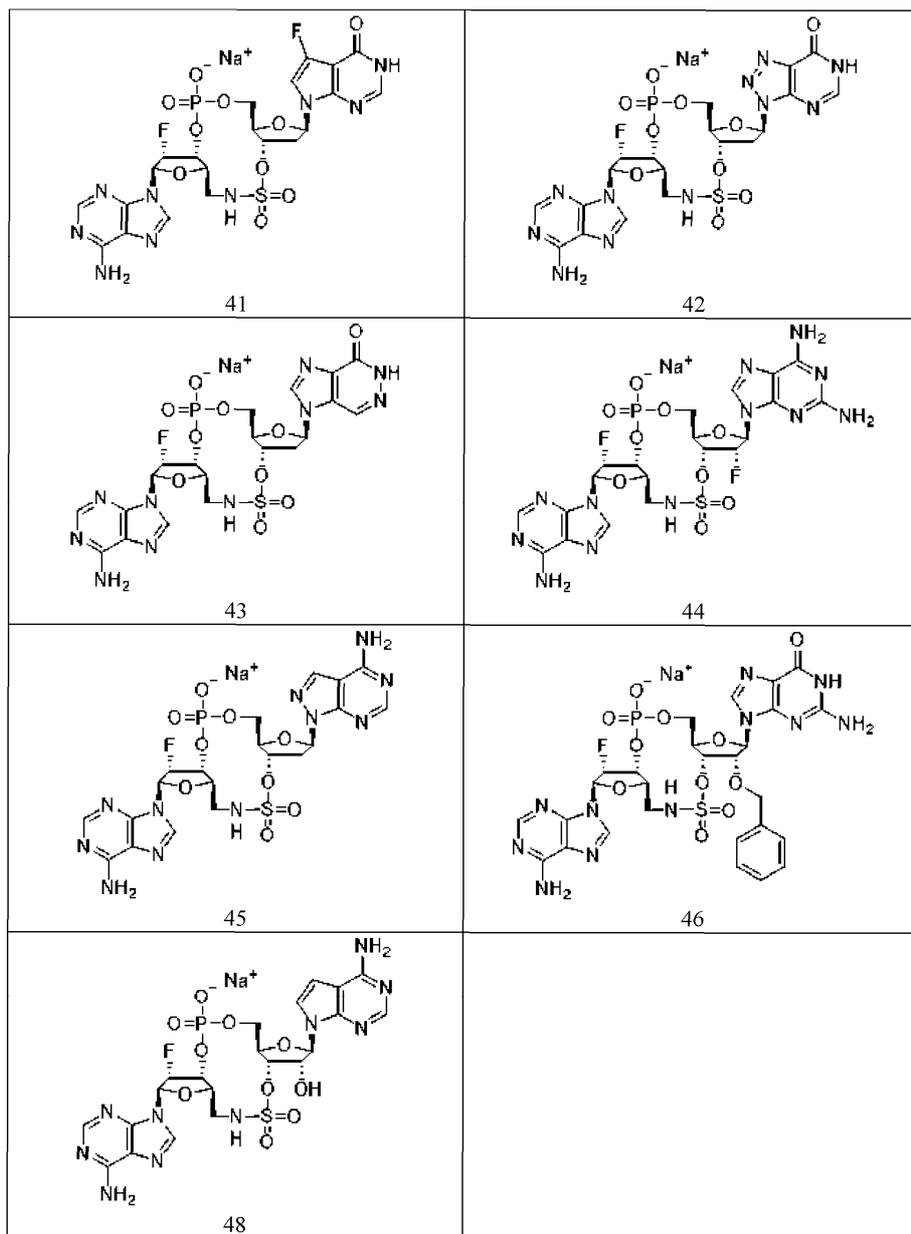
38. Соединение по п.1, которое представляет собой:





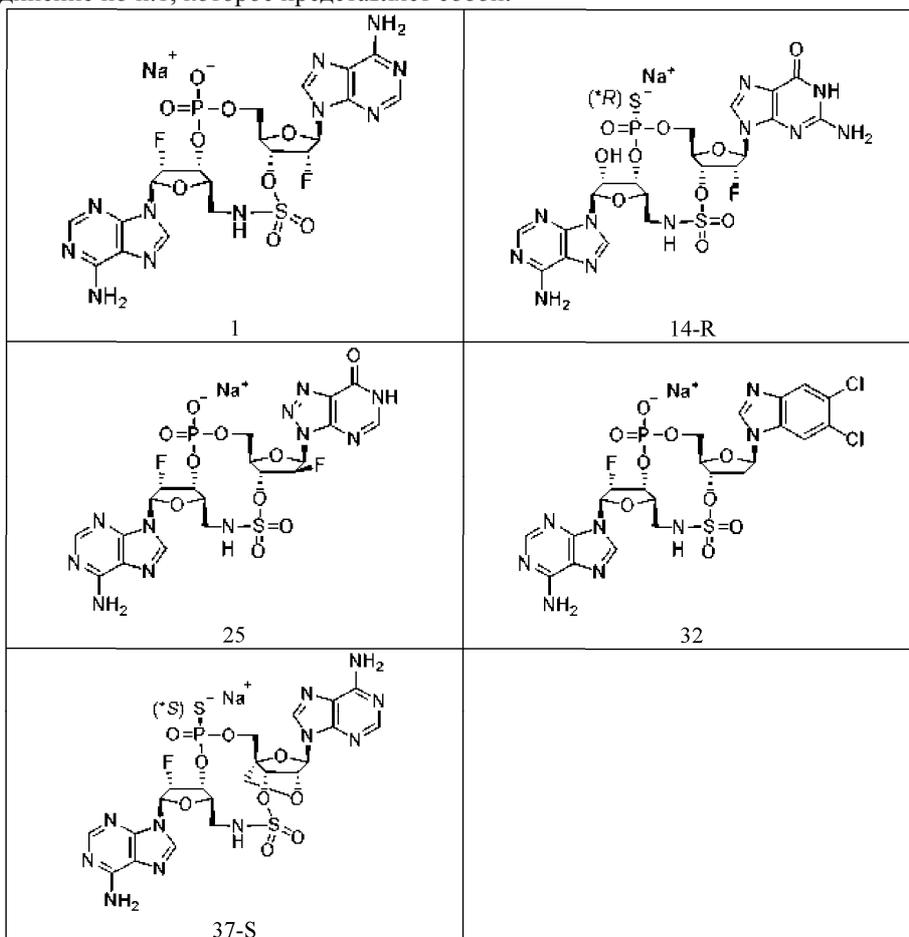






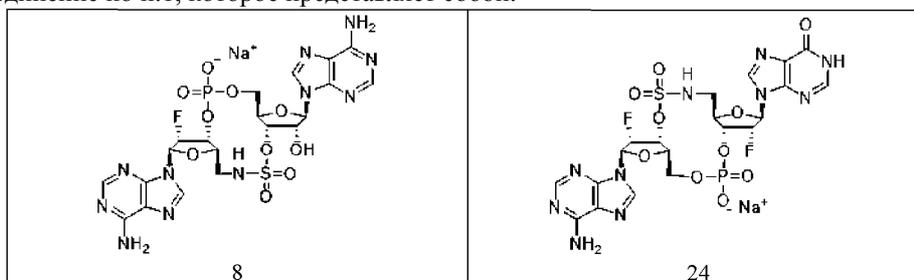
или его фармацевтически приемлемая соль.

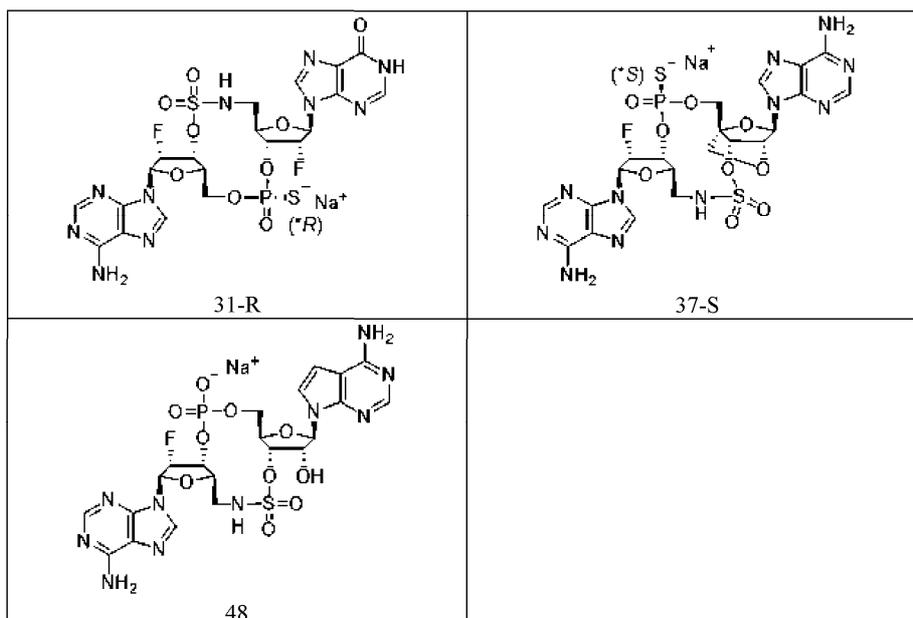
39. Соединение по п.1, которое представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

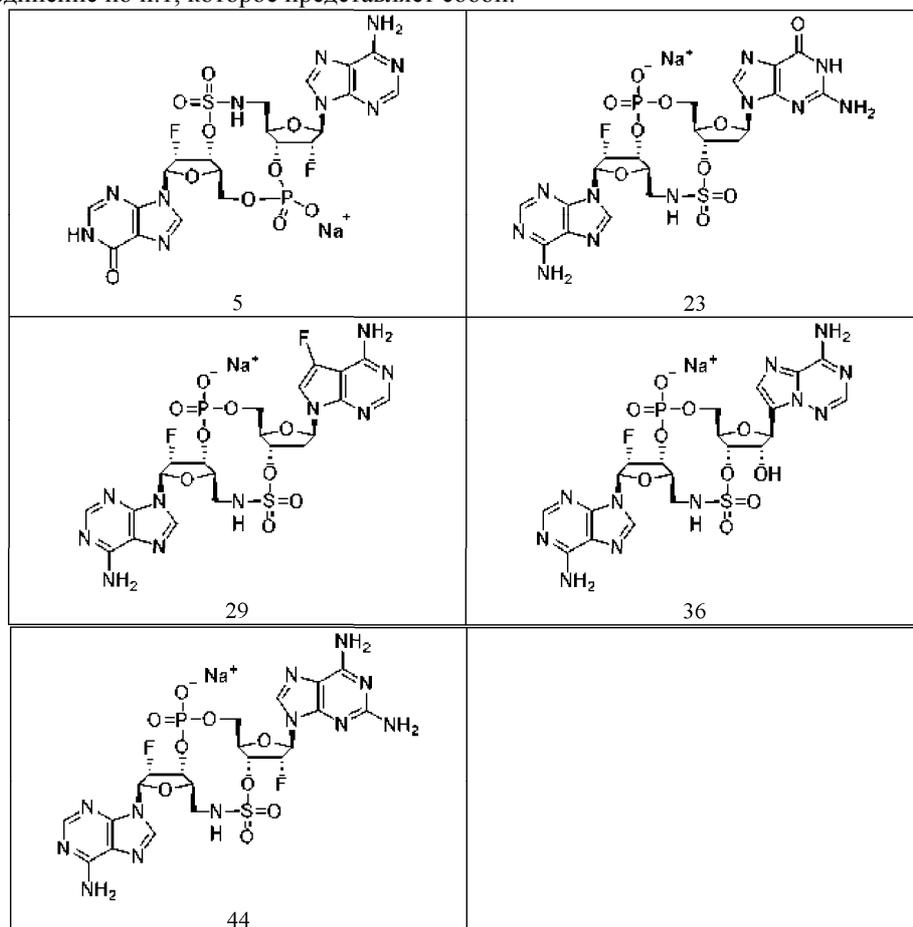
40. Соединение по п.1, которое представляет собой:





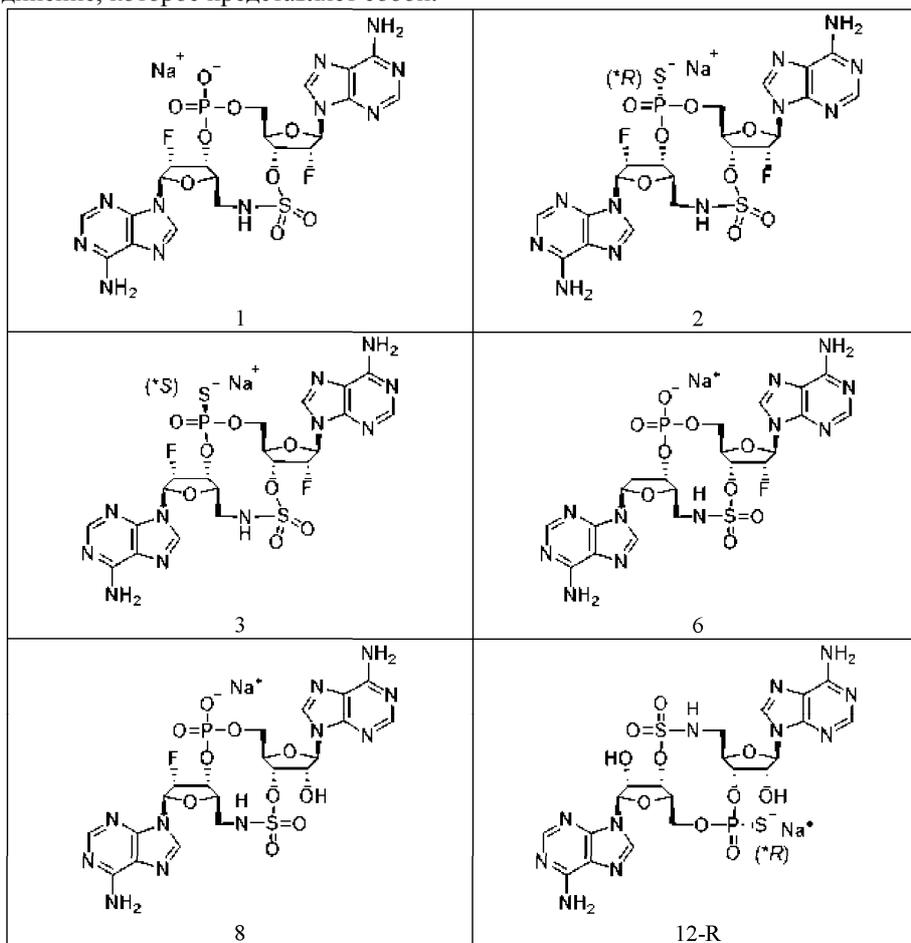
или его фармацевтически приемлемая соль.

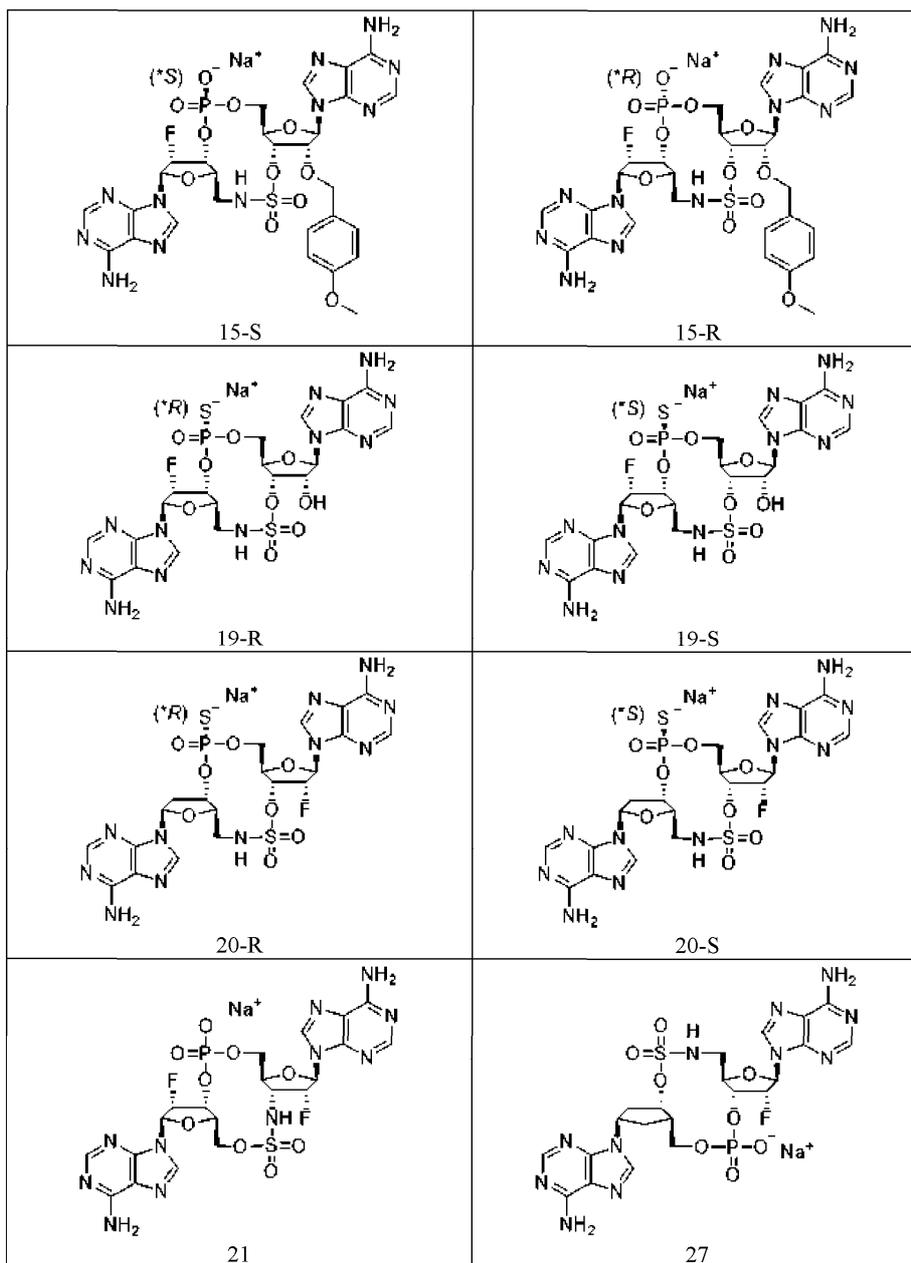
41. Соединение по п. 1, которое представляет собой:

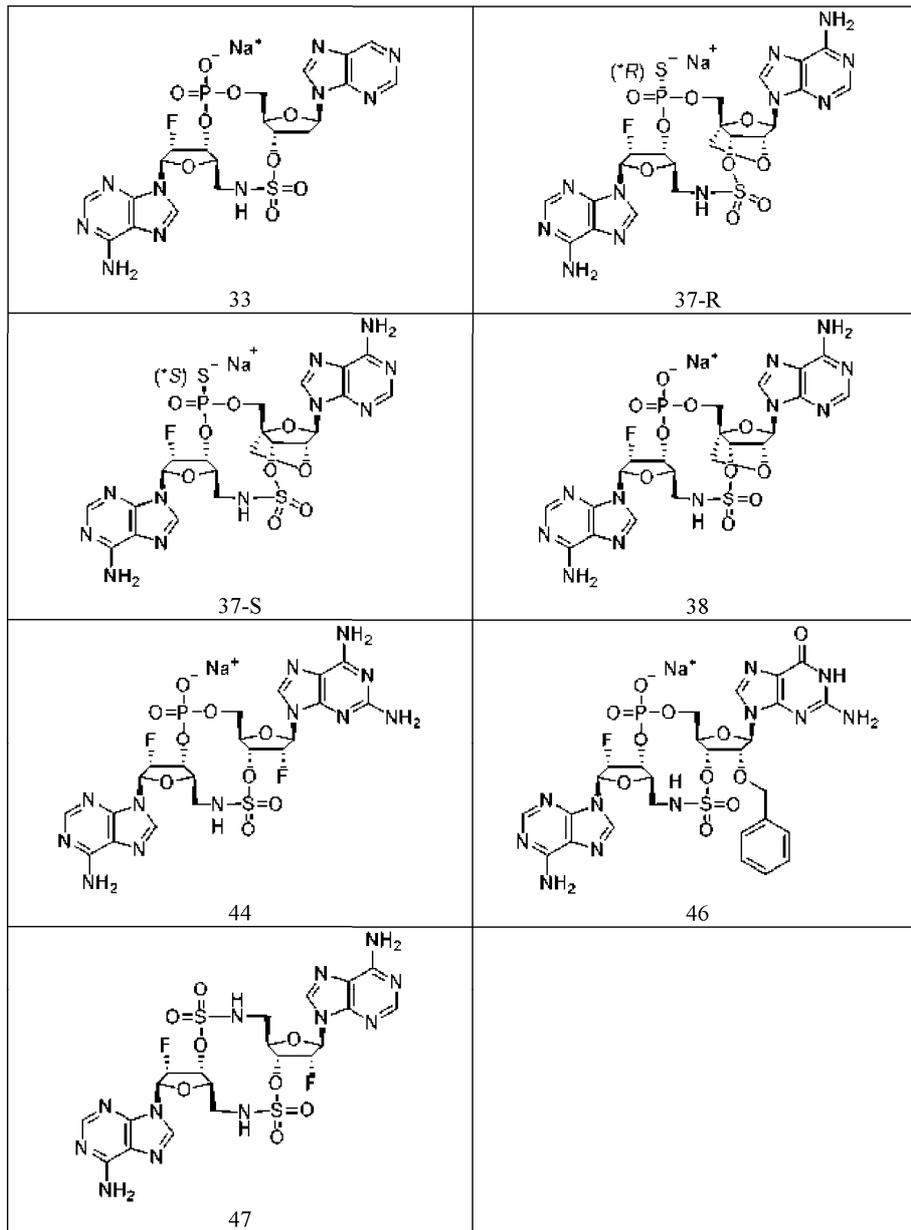


или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение, которое представляет собой:







или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента и фармацевтически приемлемого разбавителя.

44. Фармацевтическая композиция по п.43, где композиция представлена в форме твердой дозированной формы для перорального введения.

45. Фармацевтическая композиция по п.43, где композиция представлена в форме сиропа, эликсира или суспензии.

46. Способ лечения заболевания, синдрома или состояния, модулируемого STING, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-42.

47. Способ лечения заболевания, синдрома или состояния, где на указанное заболевание, синдром или состояние влияет агонизм в отношении STING, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-42.

48. Способ по п.47, в котором указанное заболевание, синдром или состояние представляет собой рак.

49. Способ по п.47 или п.48, в котором указанный рак представляет собой меланому, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого или фибросаркому.

50. Способ по п.47, в котором указанное заболевание, синдром или состояние представляет собой вирусную инфекцию.

51. Способ по п.47, в котором вирусная инфекция представляет собой гепатит В.

52. Способ лечения заболевания, синдрома или состояния, которое представляет собой вирусную

инфекцию, меланому, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого или фибросаркому, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективно-го количества композиции по любому из пп.43-45.

53. Способ по п.52, в котором вирусная инфекция представляет собой гепатит В.

54. Применение соединения по любому из пп.1-42 или композиции по любому из пп.43-45 для лечения заболевания, синдрома или состояния, где на указанное заболевание, синдром или состояние влияет агонизм STING.

55. Применение соединения по любому из пп.1-42 или композиции по любому из пп.43-45 для лечения заболевания, синдрома или состояния, которое представляет собой вирусную инфекцию, меланому, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого или фибросаркому.

56. Применение по п.54, где заболевание, синдром или состояние представляет собой вирусную инфекцию, меланому, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого или фибросаркому.

