

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046660

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.04.05

(21) Номер заявки

202291120

(22) Дата подачи заявки

2020.10.29

(51) Int. Cl. C07H 19/20 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ CD73

(31) 62/928,138; 62/987,806; 63/088,646

(32) 2019.10.30; 2020.03.10; 2020.10.07

(33) US

(43) 2022.09.08

(86) PCT/US2020/057996

(87) WO 2021/087136 2021.05.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ОРИК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.

(US)

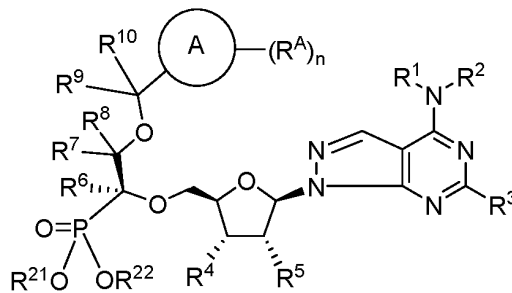
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (Ic) и их фармацевтически приемлемым солям, а также к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Заявленные соединения и композиции полезны в качестве ингибиторов CD73. Кроме того, предложенные соединения и композиции применимы для лечения рака, связанного с экспрессией CD73 у субъекта.



Формула (Ic)

B1

046660

046660

B1

Ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет заявки США № 62/928138, поданной 30 октября 2019 г., заявки США № 62/987806, поданной 10 марта 2020 г., и заявки США № 63/088646, поданной 7 октября 2020 г., которые включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

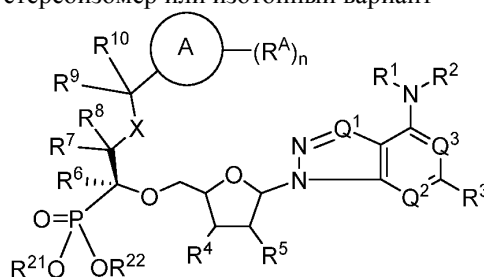
Предшествующий уровень техники изобретения

В уровне техники существует необходимость в эффективном лечении раков, инфекционных заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, стереоизомерам или изотопным вариантам, и фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Заявленные соединения и композиции применяются в качестве ингибиторов CD73. Кроме того, заявленные соединения применяются для лечения раков, инфекционных заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

Описанное здесь соединение представляет собой соединение формулы (I) и или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант



Формула (I);

где Q¹ представляет собой N или CW;

Q² и Q³ независимо представляют собой N или CW;

каждый W независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ гидроксиалкил;

R¹ и R² независимо представляют собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{1a}; или

R¹ и R² взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{1b};

каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ алкил C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил);

R³ представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{3a};

каждый R^{3a} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, галоген, -OR^b, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{6a};

каждый R^{6a} представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гидроксипалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксипалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

X представляет собой $-S$ -, $-O$ - или $-NR^N$ -;

R^N представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксипалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксипалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a} ;

каждый R^{14} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a} ;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a} ; или

R^{15} и R^{16} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{15b} ;

каждый R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(арил), C_1 - C_6 алкил(гетероарил), C_1 - C_6 алкил(циклоалкил) или C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил);

R^{21} и R^{22} независимо представляют собой водород, C_1 - C_{20} алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(арил), C_1 - C_6 алкил(гетероарил), C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{21a} ; или

R^{21} и R^{22} взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{21b} ;

каждый R^{21a} и R^{21b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гидроксипалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(арил), C_1 - C_6 алкил(гетероарил), C_1 - C_6 алкил(циклоалкил) или C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил);

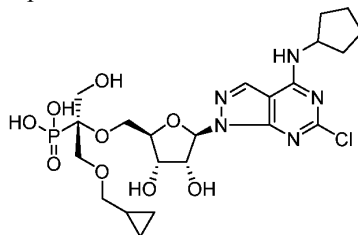
каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксипалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогенами, $-OH$, C_1 - C_6 алкилами или C_1 - C_6 галогеналкилами;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксипалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогенами, $-OH$, C_1 - C_6 алкилами или C_1 - C_6 галогеналкилами; и

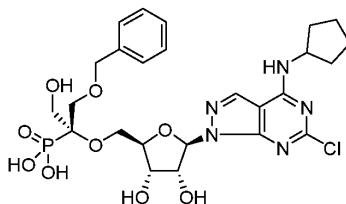
каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксипалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогенами, $-OH$, C_1 - C_6 алкилами или C_1 - C_6 галогеналкилами;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетеропиклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогенами, C₁-C₆ алкилами, C₁-C₆ галогеналкилами или C₁-C₆ гидроксилалкилами;

при условии, что соединение не представляет собой



или



В настоящем изобретении также описана фармацевтическая композиция, содержащая описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Также в настоящем описании раскрыт способ ингибирования CD73, включающий контактирование CD73 с соединением, раскрытым в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или стереоизомером.

Также в настоящем описании раскрыт способ лечения рака (злокачественного заболевания) у субъекта, включающий введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. Также в настоящем описании раскрыт способ лечения злокачественного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления способа лечения злокачественного заболевания это заболевание представляет собой рак легкого, меланому, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак желудка, рак желчного пузыря, рак предстательной железы, рак почки или лимфому. В некоторых вариантах осуществления способа лечения рака опухоль экспрессирует CD73. В некоторых вариантах осуществления способа лечения рака CD73 активирован в раке, подлежащем лечению. В некоторых вариантах осуществления способа лечения рака способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способа лечения рака второе терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство или иммунотерапевтическое средство.

Также в настоящем описании способ лечения инфекции у субъекта, включающий введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. Также в настоящем описании раскрыт способ лечения инфекции у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления способа лечения инфекции инфекция представляет собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления способа лечения инфекции инфекция представляет собой паразитарную инфекцию.

Также в настоящем описании раскрыт способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. Также в настоящем описании раскрыт способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления способа лечения нейродегенеративного заболевания нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, шизофрению или аутизм.

Включение сведений путем ссылки

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в этом описании, включены сюда путем ссылки для указанных здесь конкретных целей.

Подробное описание изобретения

CD73 представляет собой гликозилфосфатидилинозитол (GPI), заякоренный белок клеточной поверхности, который катализирует гидролиз АМФ до аденозина и работает совместно с CD39, который превращает АТФ в АМФ. Образовавшийся аденозин функционирует как сигнальная молекула, которая активирует рецепторы P1, экспрессированные на поверхности клеток во многих различных тканях. Четыре рецептора P1 или аденозина, связанные с G-белком, были клонированы и обозначены как A1, A2A,

A2B и A3. Аденозин влияет на широкий спектр физиологических процессов, включая нервную функцию, сосудистую перфузию и иммунные реакции. При этом этот метаболит регулирует функции ЦНС, сердечно-сосудистой и иммунной систем, и это лишь некоторые из них.

Все больше данных свидетельствует о том, что для онкогенеза необходимы взаимодействия между опухолевыми клетками и их микроокружением. Путь пуринергической передачи сигнала, в котором CD73 играет критическую роль, стал важной действующей силой в развитии рака. В последние годы стало ясно, что аденозин является одной из наиболее важных иммуносупрессивных регуляторных молекул в микроокружении опухоли и способствует ускользанию от иммунного ответа и прогрессированию опухоли.

CD73 является ключевой белковой молекулой в развитии рака. Было обнаружено, что CD73 гиперэкспрессируется во многих линиях раковых клеток и типах опухолей, включая, например, рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичников, рак желудка, рак желчного пузыря и типы рака, связанные с плохим прогнозом.

Экспрессия CD73 в опухолях регулируется множеством механизмов. Экспрессия CD73 отрицательно регулируется рецептором эстрогена (ER) при раке молочной железы. Таким образом, CD73 высоко экспрессируется у пациентов с ER-негативным раком молочной железы. Также было показано, что индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α) регулирует транскрипцию CD73. Кроме того, факторы воспаления, такие как IFN- γ , влияют на уровни CD73. Экспрессия CD73 также эпигенетически регулируется метилированием CpG-островков в клеточных линиях и клинических образцах опухолей.

Помимо того, что гиперэкспрессия CD73 является прогностическим биомаркером у онкологических больных, также было обнаружено, что она функционально связана с резистентностью к терапии. Повышенные уровни CD73 первоначально были связаны с устойчивостью к различным химиотерапевтическим агентам, включая винкристин и доксорубин.

Также было показано, что CD73 вносит вклад в резистентность к иммунотерапии. Эта эктонуклеотидаза участвует в процессе ускользания опухоли от иммунного ответа, ингибируя активацию, клональную экспансию и хоуминг опухолеспецифических Т-клеток (в частности, Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток); нарушая уничтожение опухолевых клеток цитолитическими эффекторными Т-лимфоцитами; управляя посредством перичеселлюлярной генерации аденозина супрессивными способностями клеток Treg и Th17; усиливая превращение макрофагов 1 типа в макрофаги 2 типа, способствующее развитию опухоли; и способствуя накоплению MDSC.

Низкомолекулярные ингибиторы и моноклональные антитела, нацеленные на CD73, продемонстрировали противоопухолевую активность в различных иммунокомпетентных, но не иммунодефицитных моделях опухолей у мышей. В целом, эти исследования предполагают, что терапевтическая активность против CD73 зависит от его способности вызывать иммунный ответ *in vivo*.

Антитела, которые блокируют PD-1, PD-L1 и CTLA-4, продемонстрировали впечатляющий объективный ответ у онкологических больных. Недавние данные демонстрируют, что mAb против CD73 значительно усиливает активность как анти-CTLA-4, так и анти-PD-1 mAb в нескольких моделях опухолей у мышей. В дополнение к блокаде контрольных точек опосредованная CD73 продукция аденозина может вносить вклад в резистентность к дополнительным методам иммунотерапии, включая CAR-T-клетки и противоопухолевые вакцины.

Препятствие активности CD73 представляет собой стратегию ресенсибилизации опухолей к терапии. Основываясь на связи между CD73 и резистентностью к терапии, комбинация анти-CD73 терапии с химиотерапией или иммунотерапией является эффективным подходом к повышению их активности у онкологических больных с высоким уровнем CD73. В некоторых случаях экспрессия CD73 служит биомаркером для выявления пациентов, для которых может быть эффективна анти-CD73 комбинированная терапия.

В некоторых случаях пара CD39/CD73 превращает управляемую АТФ провоспалительную клеточную активность в опосредованное аденозином противовоспалительное состояние. В ряде исследований показаны изменения активности оси CD39/CD73 при инфекциях, вызванных различными микроорганизмами. Увеличение экспрессии CD73 также наблюдалось в головном мозге мышей, инфицированных *Toxoplasma gondii*, что способствует жизненному циклу паразита за счет продукции аденозина. Таким образом, фармакологическая блокада CD73 является перспективным терапевтическим подходом к лечению токсоплазмоза человека.

Повышенная экспрессия и активность CD39 и CD73 наблюдались в эндотелиальных клетках, инфицированных цитомегаловирусом (CMV). Увеличение локальной продукции аденозина, связанное с активацией эктонуклеотидаз, создает иммуносупрессивную и антитромботическую микросреду, которая облегчает проникновение вируса в клетки-мишени.

В некоторых случаях ингибиторы CD73, вызывая снижение продукции аденозина, находят применение в качестве противовирусных агентов. Повышенная экспрессия/активность CD39 и CD73 на лимфоцитах лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), указывает на роль эктонуклеотидаз в иммунной дисфункции, связанной с этим заболеванием. Действительно, в различных группах

ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдалась повышенная доля Treg, экспрессирующих CD39, а также положительная корреляция между экспрессией CD39 на Treg и прогрессированием заболевания. Также было показано, что у ВИЧ-положительных пациентов было больше CD39+ Treg, а их Teff проявляли повышенную чувствительность *in vitro* к суппрессирующему действию аденозина, что было связано с повышенной экспрессией иммуносупрессивных рецепторов A2A.

В центральной нервной системе аденозин играет критическую роль в контроле множества нервных функций. Через активацию рецепторов P1 аденозин участвует в разнообразных физиологических и патологических процессах, таких как регуляция сна, общее состояние и активность возбуждения, локальная возбудимость нейронов и связь мозгового кровотока с потребностью в энергии. В некоторых случаях воздействие на выработку аденозина с помощью ингибиторов CD73 используется для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, а также психических расстройств, таких как шизофрения и аутизм.

Определения.

Используемые здесь и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "агент" включает множество таких агентов, а ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или более клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области, и так далее. В тех случаях, когда диапазоны используются здесь для физических свойств, таких как молекулярная масса или химические свойства, например, химических формул, предполагается, что в них включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Термин "около" при ссылке на число или числовой диапазон означает, что упомянутое число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон в некоторых случаях будет варьировать от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать" или "содержит" или "имеющий" или "включающий") не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах осуществления, например, варианте осуществления любой заявленной композиции, композиция, способ или процесс и подобное, описанные в настоящем изобретении, "состоят из" или "по существу состоят из" описанных признаков.

При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное ниже.

"Алкил" относится к необязательно замещенному насыщенному углеводородному монорадикалу с прямой или необязательно замещенной разветвленной цепью, имеющему от одного до около десяти атомов углерода или от одного до шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, а также более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и подобные. Каждый раз, когда числовой диапазон, такой как "C₁-C₆ алкил", появляется в настоящем описании, он означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также распространяется на термин "алкил", где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₉ алкил, C₁-C₈ алкил, C₁-C₇ алкил, C₁-C₆ алкил, C₁-C₅ алкил, C₁-C₄ алкил, C₁-C₃ алкил, C₁-C₂ алкил или C₁ алкил. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен галогеном.

"Алкенил" относится к необязательно замещенному углеводородному монорадикалу с прямой или необязательно замещенной разветвленной цепью, имеющему одну или более углерод-углеродных двойных связей и имеющему от двух до около десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до около шести атомов углерода. Группа может находиться либо в *цис*-, либо в *транс*-конформации относительно двойной связи (связей), и следует понимать, что она включает оба изомера. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этенил (-CH=CH₂), 1-пропенил (-CH₂CH=CH₂), изопропенил [-C(CH₃)=CH₂], бутенил, 1,3-бутадиенил и т.п. Каждый раз, когда числовой диапазон, такой как "C₂-C₆ алкенил", появляется в настоящем описании, он означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает термин "алкенил", где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах осуществления алкенил представляет собой C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₉ алкенил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₅ алкенил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₃ алкенил или C₂ алкенил. Если в описании конкретно не

указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, amino, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобным. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$ в некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном.

"Алкинил" относится к необязательно замещенному углеводородному монорадикалу с прямой или необязательно замещенной разветвленной цепью, имеющему одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющему от двух до около десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до около шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются этим, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и т.п. Каждый раз, когда числовой диапазон, такой как " $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил", появляется в настоящем описании, он означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает термин "алкинил", где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах осуществления алкинил представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_9$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкинил или C_2 алкинил. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, amino, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен галогеном.

"Алкилен" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, amino, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен галогеном.

"Алкокси" относится к радикалу формулы $-\text{OR}_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, amino, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном.

"Арил" относится к радикалу, полученному из системы углеводородных колец, включающей водород, от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при слиянии с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом арил связан через ароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой арил, содержащий от 6 до 10 членов. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6-членный арил. Арильные радикалы включают, но не ограничиваются ими, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, ас-индацена, индацена, индана, индена, нафталина, фенолена, фенантрена, плектена, пирена и трифенилена. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. Если в описании конкретно не указано иное, арил может быть необязательно замещен, например, галогеном, amino, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобным. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$ в некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном.

"Циклоалкил" относится к стабильному, частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированные (при слиянии с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил связан через неароматический атом кольца) или мостовые кольцевые системы. Типичные циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, циклоалкилы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_{15}$ циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), от трех до шести атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкил) или трех до четырех атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил пред-

ставляет собой 5-6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло [2.1.1]гексан, бицикло [2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобным. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен галогеном.

"Гало" или "галоген" относится к бром, хлору, фтору или йоду. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор.

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

"Гетероциклоалкил" относится к стабильному 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать слитые (при слиянии с арильным или гетероарильным кольцом гетероциклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостовые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в радикале гетероциклоалкила могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, азиридилил, азетидалил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин гетероциклоалкил также включает все кольцевые формы углеводов, включая моносахариды, дисахариды и олигосахариды, но не ограничиваясь ими. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Понятно, что когда речь идет о числе атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), из которых состоит гетероциклоалкил (то есть скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца). Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы или их комбинации. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы по атому углерода гетероалкила. В одном аспекте гетероалкил представляет собой C₁-C₆ гетероалкил, где указанный гетероалкил состоит из 1-6 атомов углерода и одного или более атомов, отличных от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы или их комбинаций, где указанный гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. Примерами такого гетероалкила являются, например, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ или -CH(CH₃)OCH₃. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобным. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или

-ОМе. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен галогеном.

"Гетероарил" относится к 5-14-членному радикалу кольцевой системы, включающему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при слиянии с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом гетероарил связан через ароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. Примеры включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазол, бензотиазол, бензиндол, бензодиоксол, бензофуранил, бензооксазол, бензотиазол, бензотиадиазол, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоказол, бензодиоксол, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазол, бензо[4,6]имидазо[1,2 a]пиридинил, карбазол, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазол, имидазол, индазол, индол, индазол, изоиндол, индолинил, изоиндолинил, изохинолин, индолизинил, изоксазол, нафтиридинил, оксадиазол, 2-оксаазепинил, оксазол, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил, 1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пурилин, пирозол, пирролил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазол, тиадиазол, триазол, тетразол, триазинил и тиофенил (то есть тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, гетероарил необязательно замещен, например, галогеном, амином, нитрилом, нитро, гидроксильной группой, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилем и т.п. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -ОМе, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -ОМе. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном.

"Гидроксиалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более -ОН, например, гидроксиметилем, гидроксипропилем, гидроксипропилем, гидроксипропилем, гидроксипропилем, дигидроксиметилем, дигидроксипропилем, дигидроксипропилем, дигидроксипропилем, дигидроксипропилем и подобным.

"Оксо" относится к =О.

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда они не происходят. Например, "необязательно замещенный алкил" означает либо "алкил", либо "замещенный алкил", как определено выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, -CH₂CH₃), полностью замещенной (например, -CF₂CF₃), однозамещенной (например, -CH₂CH₂F) или замещенной на любом уровне между полностью замещенной и однозамещенной (например, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂, и так далее). Специалистам в данной области будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы не предназначены для введения каких-либо замещений или паттернов замещения (например, замещенный алкил включает необязательно замещенные циклоалкильные группы, которые, в свою очередь, определяются как включающие необязательно замещенные алкильные группы, потенциально до бесконечности), которые стерически нецелесообразны и/или синтетически неосуществимы. Таким образом, любые описанные заместители, как правило, следует понимать как имеющие максимальную молекулярную массу около 1000 дальтон, и чаще всего до около 500 дальтон.

Термины "ингибировать", "блокировать", "подавлять" и их грамматические варианты используются здесь взаимозаменяемо и относятся к любому статистически значимому снижению биологической активности, включая полную блокировку активности. В некоторых вариантах осуществления "ингибирование" относится к снижению биологической активности на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%. Соответственно, когда термины "ингибирование" или "подавление" применяются для описания, например, влияния на ферментативную активность CD73, этот термин относится к способности раскрытого здесь соединения статистически значимо снижать 5'-нуклеотидазную активность CD73. CD73 (катаболизирующий гидролиз аденозинмонофосфата, АМФ, до аденозина) по сравнению с CD73-опосредованной активностью 5'-нуклеотидазы в необработанной (контрольной) клетке. В некоторых случаях клетка, которая экспрессирует CD73, представляет собой встречающуюся в природе клетку или клеточную линию (например, раковую клетку) или получена рекомбинантно, путем введения нуклеиновой кислоты, кодирующей CD73, в клетку-хозяина. В некоторых аспектах раскрытые здесь соединения статистически значимо снижают 5'-

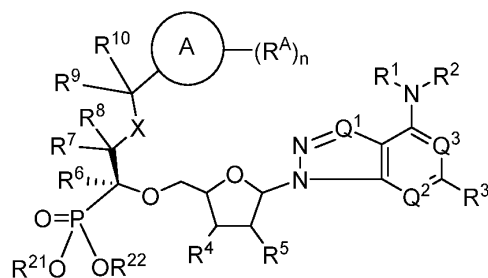
нуклеотидазную активность растворимой формы CD73 в биологической жидкости. В одном аспекте раскрытое в настоящем документе соединение ингибирует CD73-опосредованную активность 5'-нуклеотидазы по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на около 100%, как определено, например, способами, описанными в примерах, и/или способами, известными в данной области.

В контексте настоящего изобретения термины "лечебное воздействие" или "лечение", или "облегчение", или "улучшение состояния" используются взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов, в том числе, но не только, терапевтический эффект и/или профилактический эффект. Под "терапевтическим эффектом" подразумевается устранение или улучшение основного патологического состояния, подвергаемого лечению. Также, терапевтический эффект достигается устранением или уменьшением одного или более физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, вследствие чего у пациента наблюдается улучшение состояния, несмотря на то, что пациент все еще страдает от основного заболевания. Для профилактического эффекта эти композиции, в некоторых вариантах осуществления, вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, который сообщает об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если это заболевание не было диагностировано.

Соединения.

Описанные здесь соединения являются ингибиторами CD73. Эти соединения и композиции, содержащие эти соединения, применяются для лечения раков, инфекционных заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении представлено соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант



Формула (I);

где Q¹ представляет собой N или CW;

Q² и Q³ независимо представляют собой N или CW;

каждый W независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^b, NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ гидроксилалкил;

R¹ и R² независимо представляют собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксилалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где

каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{1a}, или

R¹ и R² взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{1b};

каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксилалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил);

R³ представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксилалкил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{3a},

каждый R^{3a} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксилалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, галоген, $-OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{6a} ;

каждый R^{6a} представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

X представляет собой $-S-$, $-O-$ или $-NR^N-$;

R^N представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a} ;

каждый R^{14} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a} ;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a} ; или

R^{15} и R^{16} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{15b} ;

каждый R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил);

R^{21} и R^{22} независимо представляют собой водород, C_1-C_{20} алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил), C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{21a} ; или

R^{21} и R^{22} взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{21b} ;

каждый R^{21a} и R^{21b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил);

каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

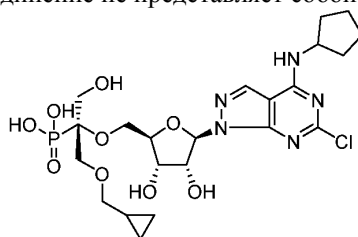
где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, -ОН, С₁-С₆ алкилом или С₁-С₆ галогеналкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ галогеналкил, С₁-С₆ гидроксиалкил, С₂-С₆ алкенил, С₂-С₆ алкинил, С₁-С₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, -ОН, С₁-С₆ алкилом или С₁-С₆ галогеналкилом; и

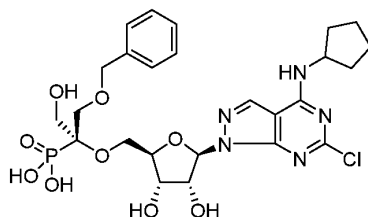
каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ галогеналкил, С₁-С₆ гидроксиалкил, С₂-С₆ алкенил, С₂-С₆ алкинил, С₁-С₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, -ОН, С₁-С₆ алкилом или С₁-С₆ галогеналкилом; или

R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогеном, С₁-С₆ алкилом, С₁-С₆ галогеналкилом или С₁-С₆ гидроксиалкилом;

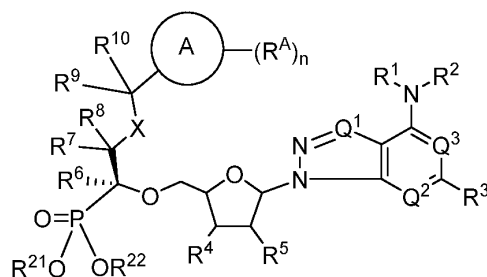
при условии, что указанное соединение не представляет собой



или



В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант



Формула (I);

где Q¹ представляет собой N или CW;

Q² и Q³ независимо представляют собой N или CW;

каждый W независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^b, NR^cR^d, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ галогеналкил или С₁-С₆ гидроксиалкил;

R¹ и R² независимо представляют собой водород, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ галогеналкил, С₁-С₆ гидроксиалкил, С₂-С₆ алкенил, С₂-С₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, С₁-С₆ алкил(арил), С₁-С₆ алкил(гетероарил), С₁-С₆ алкил(циклоалкил) или С₁-С₆ алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{1a}; или

R¹ и R² взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{1b};

каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ фторалкил, С₁-С₆ гидроксиалкил, С₂-С₆ алкенил, С₂-С₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гете-

роарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил);

R³ представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{3a};

каждый R^{3a} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, галоген, -OR^b, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{6a};

каждый R^{6a} представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой водород, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

X представляет собой -S-, -O- или -NR^N-;

R^N представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R¹³ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a};

каждый R¹⁴ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a};

каждый R¹⁵ и R¹⁶ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a}; или

R¹⁵ и R¹⁶ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{15b};

каждый R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил);

R²¹ и R²² независимо представляют собой водород, C₁-C₂₀ алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил), C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо

необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{21a} , или

R^{21} и R^{22} взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклоалкила необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{21b} ;

каждый R^{21a} и R^{21b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(арил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероарил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(циклоалкил) или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероциклоалкил);

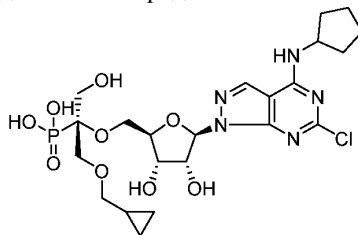
каждый R^a независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом; и

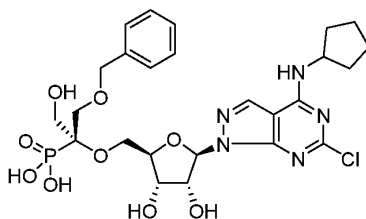
каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом; или

R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкилом;

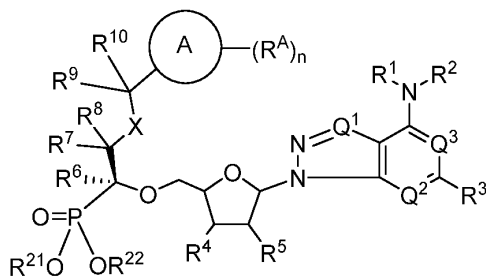
при условии, что указанное соединение не представляет собой



или



В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант



Формула (I);

где Q^1 представляет собой N или CW;

Q^2 и Q^3 независимо представляют собой N или CW;

каждый W независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, NR^cR^d , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидрокси-

алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{1a};

или R¹ и R² взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{1b};

каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил);

R³ представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{3a};

каждый R^{3a} независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, галоген, -OR^b, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆ алкил(арил), C₁-C₆ алкил(гетероарил), C₁-C₆ алкил(циклоалкил) или C₁-C₆ алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{6a};

каждый R^{6a} представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR¹³, -SR¹³, -S(=O)R¹⁴, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁴, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, -OC(=O)OR¹³, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -NR¹³C(=O)OR¹³, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой водород, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

X представляет собой -S-, -O- или -NR^N-;

R^N представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R¹³ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ дейтероалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a};

каждый R¹⁴ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a};

каждый R¹⁵ и R¹⁶ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a}; или

R¹⁵ и R¹⁶ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{15b};

каждый R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(арил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероарил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(циклоалкил) или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероциклоалкил);

R^{21} и R^{22} независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(арил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероарил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(циклоалкил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{21a} ; или

R^{21} и R^{22} взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклоалкила необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{21b} ;

каждый R^{21a} и R^{21b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(арил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероарил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(циклоалкил) или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероциклоалкил);

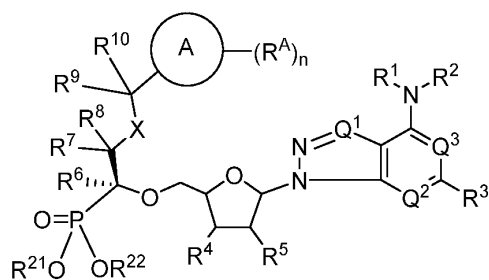
каждый R^a независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант



Формула (I);

где Q^1 представляет собой или CW;

Q^2 и Q^3 независимо представляют собой N или CW;

каждый W независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{OR}^b$, NR^cR^d , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(арил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероарил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(циклоалкил) или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{1a} ;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{1b} ;

каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$,

$-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил);

R^3 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{3a} ,

каждый R^{3a} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, галоген, $-OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил); где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{6a} ,

каждый R^{6a} представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

X представляет собой $-S-$, $-O-$ или $-NR^N-$;

R^N представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a} ,

каждый R^{14} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a} ,

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a} , или

R^{15} и R^{16} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{15b} ,

каждый R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил);

R^{21} и R^{22} независимо представляют собой водород, C_1-C_{20} алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил), C_1-C_6 ал-

кил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{21a} , или

R^{21} и R^{22} взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклоалкила необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{21b} ;

каждый R^{21a} и R^{21b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(арил), C_1-C_6 алкил(гетероарил), C_1-C_6 алкил(циклоалкил) или C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил);

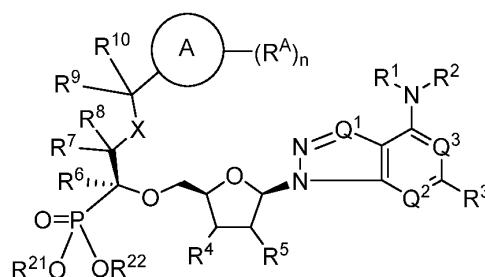
каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-OH$, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 галогеналкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-OH$, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 галогеналкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, $-OH$, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 галогеналкилом; или

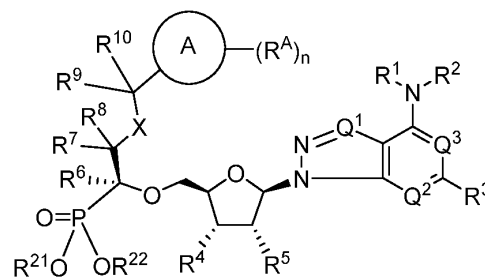
R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом или C_1-C_6 гидроксиалкилом.

В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, имеет структуру формулы (Ia)



Формула (Ia).

В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант имеет структуру формулы (Ib)



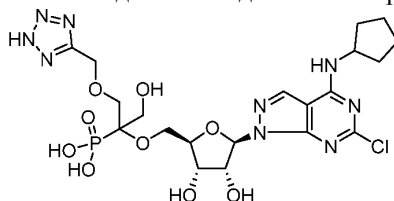
Формула (Ib).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), Q^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), Q^1 представляет собой CW.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), Q^2 представляет собой N и Q^3 представляет собой CW. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), Q^2 представляет собой CW и Q^3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), Q^2 представляет собой N и Q^3 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic) R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогеном, C₁-C₆ алкилом или C₁-C₆ галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic) R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием пирролидина, необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами или C₁-C₆ алкилами. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic) R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием пиперидина, необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами или C₁-C₆ алкилами. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic) R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием пиперазина, необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами или C₁-C₆ алкилами.

В некоторых вариантах осуществления данное соединение не представляет собой

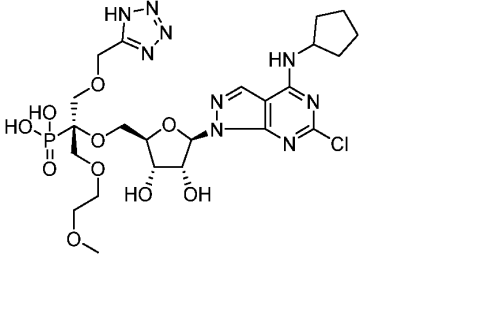
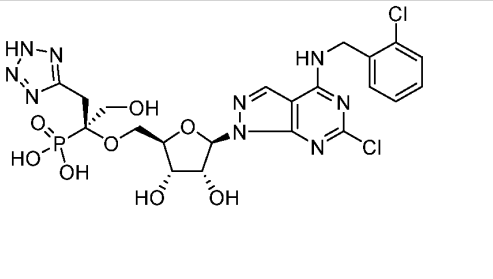
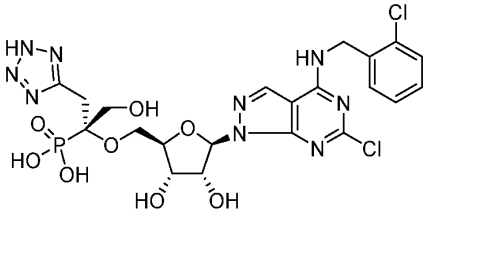
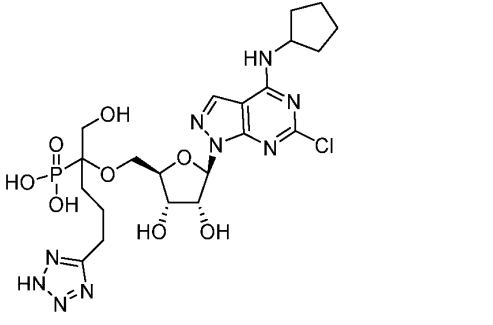
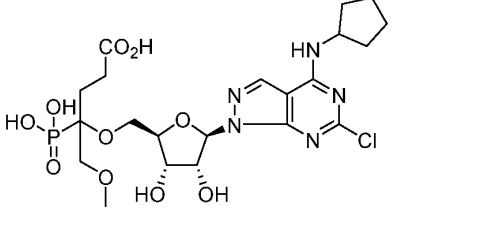


В настоящем описании рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. По всему тексту описания группы и их заместители выбираются специалистом в данной области для получения стабильных функциональных групп и соединений.

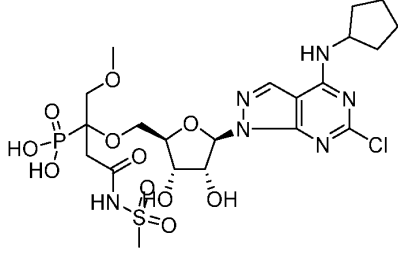
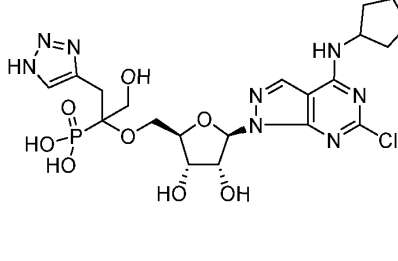
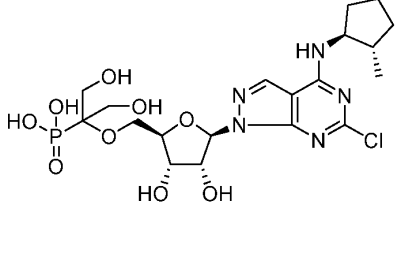
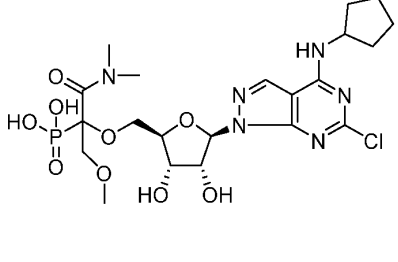
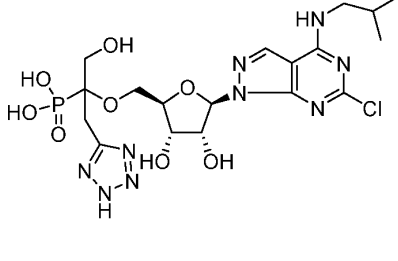
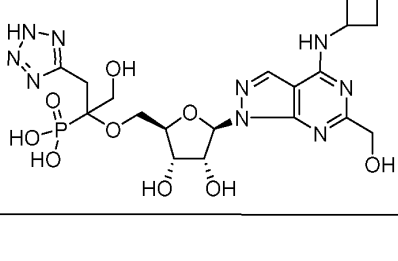
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, имеющее структуру, выбранную из табл. 1.

Таблица 1

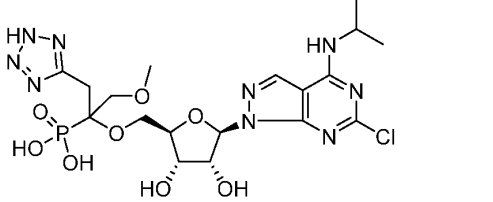
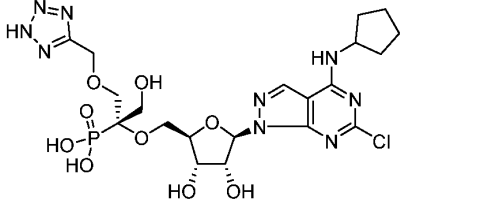
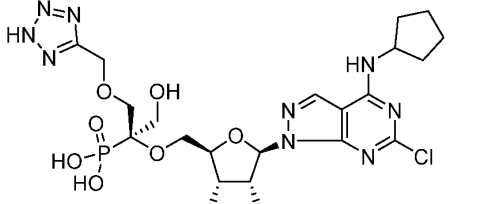
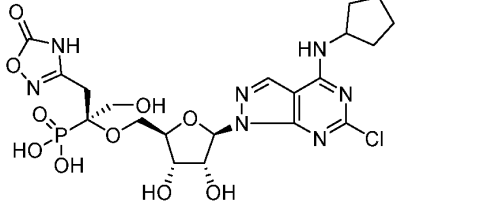
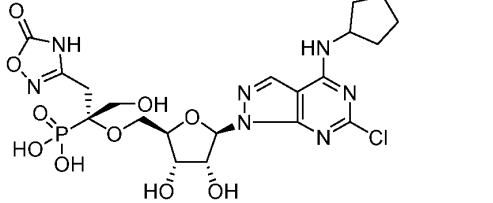
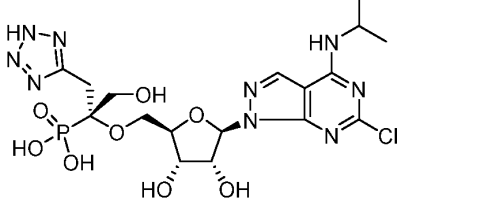
Пример	Структура	Название
1		((R)-1-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)фосфовая кислота

2		((S)-1-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)фосфонової кислота
3		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(2-хлорбензил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гідрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфонової кислота
4		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(2-хлорбензил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гідрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфонової кислота
5		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гідрокси-5-(2H-тетразол-5-ил)пентан-2-ил)фосфонової кислота
6		4-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-5-метокси-4-фосфопентанової кислота

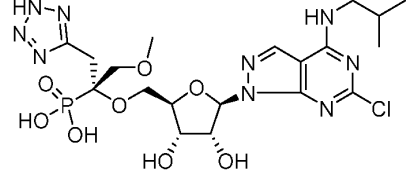
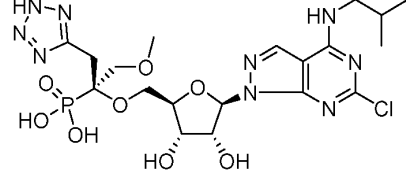
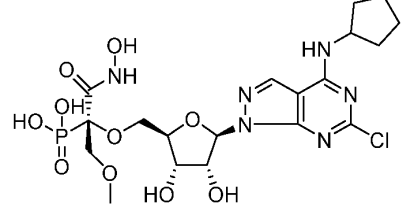
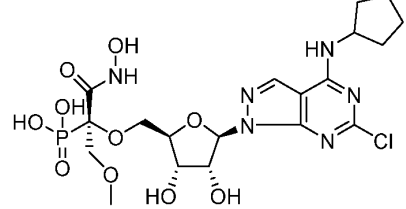
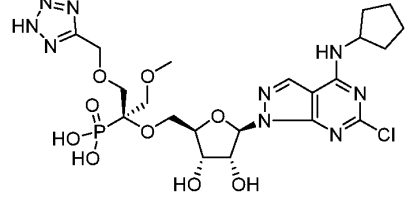
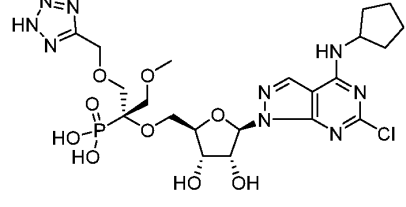
7		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)фосфоновая кислота
8		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)фосфоновая кислота
9		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(циклобутиламино)-6-(гидроксиметил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
10		2-(((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метокси-2-фосфонопропокси)уксусная кислота
11		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)фосфоновая кислота

12		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-4-(метилсульфонамидо)-4-оксобутан-2-ил)фосфоновая кислота
13		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
14		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(((1S,2S)-2-метилциклопентил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1,3-дигидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота
15		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(диметиламино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)фосфоновая кислота
16		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изобутиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
17		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(циклобутиламино)-6-(гидроксиметил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-

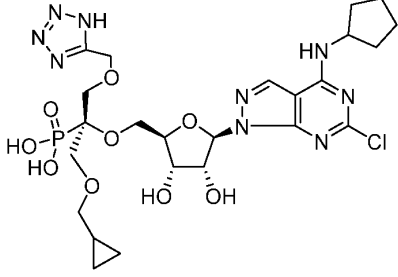
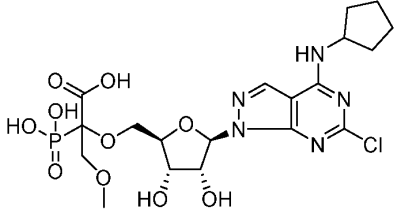
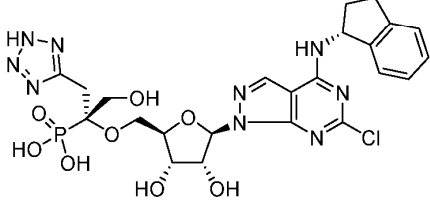
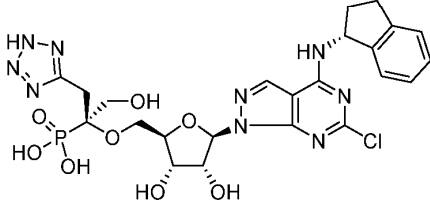
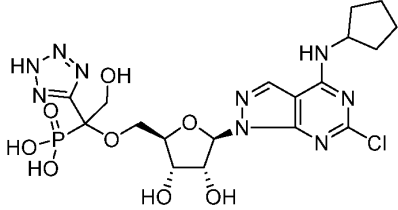
		ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
18		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-4-(1H-тетразол-5-ил)бутан-2-ил)фосфоновая кислота
19		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклобутилметил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
20		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклобутилметил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
21		((R)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопропилметил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота
22		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-(N,N-диметилсульфамойл)амино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)фосфоновая кислота

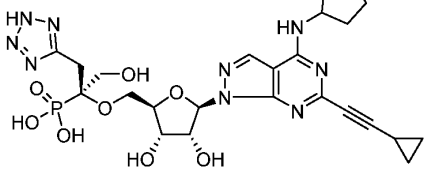
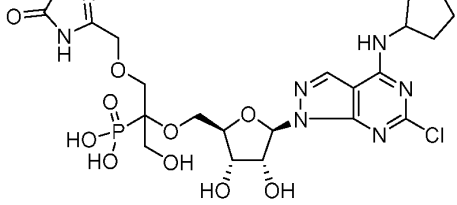
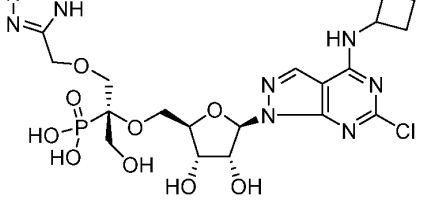
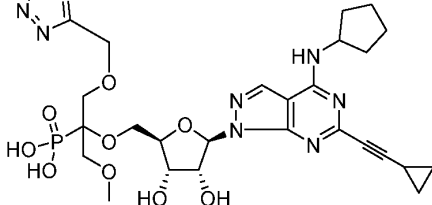
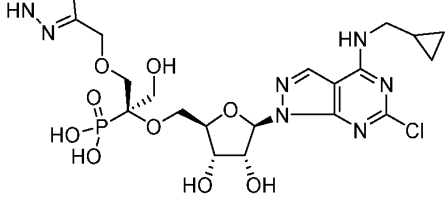
23		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоная кислота
24		((R)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоная кислота
25		((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоная кислота
26		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)фосфоная кислота
27		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)фосфоная кислота
28		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-

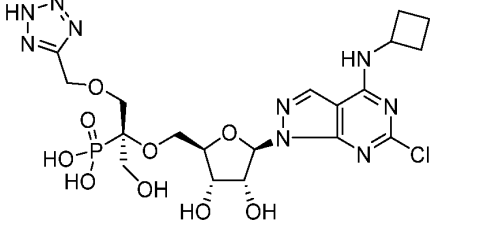
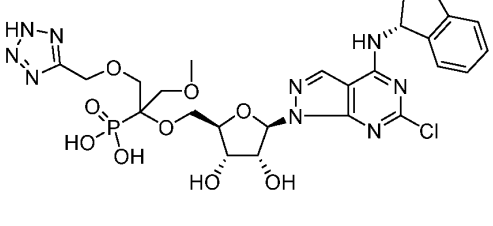
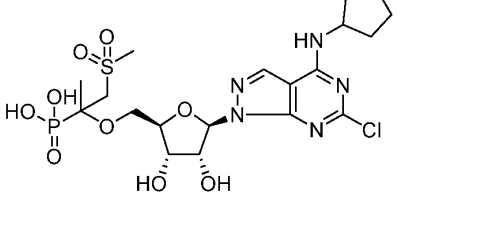
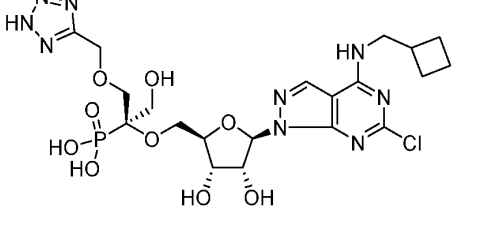
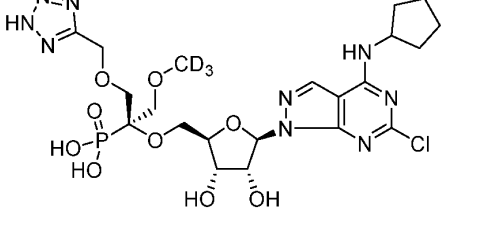
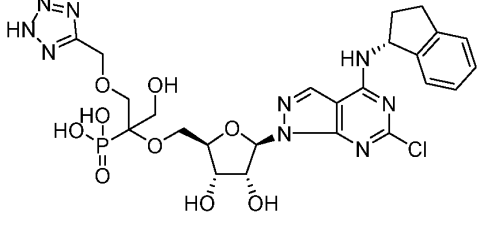
		тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
29		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
30		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-3-(2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
31		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-3-(2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
32		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изобутиламино)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
33		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изобутиламино)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота

34		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изобутиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
35		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изобутиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
36		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(гидроксиамино)-3-метокси-1-оксoproпан-2-ил)фосфоновая кислота
37		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(гидроксиамино)-3-метокси-1-оксoproпан-2-ил)фосфоновая кислота
38		((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метоксипропан-2-ил)фосфоновая кислота
39		((R)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-

		ил)метокси)-3-метоксипропан-2-ил)фосфоновая кислота
40		(1-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
41		((S)-1-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
42		((R)-1-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
43		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
44		((R)-1-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(циклопропилметокси)пропан-2-ил)фосфоновая кислота

45		((S)-1-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(циклопропилметокси)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
46		2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метокси-2-фосфонопропановая кислота
47		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
48		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
49		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-гидрокси-1-(2H-тетразол-5-ил)этил)фосфоновая кислота

50		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(циклопентиламино)-6-(циклопропилэтинил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоная кислота
51		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-((5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)пропан-2-ил)фосфоная кислота
52		((R)-1-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклобутиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоная кислота
53		(1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(циклопентиламино)-6-(циклопропилэтинил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метоксипропан-2-ил)фосфоная кислота
54		((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-((циклопропилметил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоная кислота

55		((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклобутиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота
56		(1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метоксипропан-2-ил)фосфоновая кислота
57		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
58		((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-((циклобутилметил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота
59		((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(метокси-d3)пропан-2-ил)фосфоновая кислота
60		(1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота

Дополнительные формы соединений, описанных в настоящем изобретении.

Изомеры/стереоизомеры.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем изобретении, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в

настоящем изобретении, имеют одну или более двойных связей. Представленные здесь соединения включают все цис, транс, син, анти, энтеген (E) и зусаммен (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях описанные здесь соединения имеют один или более хиральных центров и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации, если иное специально не определено. Описанные здесь соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси, если иное не специально не определено. В дополнительных вариантах осуществления представленных здесь соединений и способов, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученных в результате одной препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, подходят для всех описанных здесь применений. В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь соединения получают в виде их отдельных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с получением пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления, предпочтительны диссоциируемые комплексы. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуру плавления, температуру кипения, растворимость, реакционную способность и так далее) и разделяются с учетом этих различий. В некоторых вариантах осуществления, диастереомеры разделяются с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, с помощью методик разделения/разрешения, основанных на различии в растворимости. В некоторых вариантах осуществления, оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разделяющим агентом.

Меченые соединения.

В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь соединения, существуют в изотопно-меченых формах. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем изобретении, включают способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем изобретении, включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, описанные здесь соединения, включают изотопно-меченые соединения, которые являются идентичными указанным здесь, но при этом один или более атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные здесь соединения или их сольват или стереоизомер, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлоридов, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , и ^{36}Cl , соответственно. Соединения, описанные в настоящем документе, и их метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые изотопно-меченые соединения, например, те, в которые включены такие радиоактивные изотопы, как ^3H и ^{14}C , применяются в лекарственных средствах и/или анализах распределения субстрата в тканях. Содержание тритий, т.е. ^3H и углерод-14, т.е. ^{14}C , изотопы особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, например, дейтерием, т.е. ^2H , дает определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, увеличенного периода полужизни *in vivo* или снижения дозы. В некоторых вариантах осуществления, изотопно меченое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант получают любым подходящим способом.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, метят другими способами, включая, помимо прочего, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, био люминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем изобретении, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь способы включают способы лечения заболеваний, путем ведения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь способы включают способы лечения заболеваний путем ведения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь соединения имеют кислые или основные группы и, вследствие этого, взаимодействуют с любым числом неорганических или органических оснований с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, эти соли получают *in situ* во время заключительного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем изобретении, или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием, и выделение образовавшейся таким образом соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей, включают те соли, которые получены путем взаимодействия описанных здесь соединений с минеральной, органической кислотой или неорганическим основанием, такие соли включают ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспаргат, бензоат, бензолсульфонат,

бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрогенфосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксибензоат, у-гидроксибутират, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрогенфосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропионат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себацинат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилатундеконат и ксилосулсульфонат.

Далее, описанные здесь соединения могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных взаимодействием формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, в том числе, но не только, неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т.п.; и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, п-толуолсульфонокислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфонокислота, метансульфонокислота, этансульфонокислота, 1,2-этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфонокислота, бензолсульфонокислота, 2-нафталинсульфонокислота, 4-метилбисцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третбутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидрокси-нафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота.

В некоторых вариантах осуществления, те соединения, описанные в настоящем документе, которые содержат свободную кислую группу, реагируют с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат, сульфат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Репрезентативные соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция и магния, а также соли алюминия и подобные. Иллюстративные примеры оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$, и подобные.

Типичные органические амины, используемые для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и подобные. Должно быть понятно, что описанные здесь соединения также включают кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления такой кватернизацией получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Сольваты.

В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь соединения существуют в виде сольватов. Изобретение относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Изобретение дополнительно относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и, в некоторых вариантах осуществления, образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты описанных здесь соединений могут быть легко получены или образованы в ходе описанных здесь процессов. Исключительно в качестве примера, гидраты описанных здесь соединений можно легко получить путем перекристаллизации из смеси водный/органический растворитель с использованием органических растворителей, включая, но не ограничиваясь ими, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, представленные здесь соединения могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам в отношении соединений и способов, представленных в настоящем документе.

Таутомеры.

В некоторых случаях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные здесь соединения включают все возможные таутомеры в рамках описанных здесь формул. Таутомеры представляют собой соединения, взаимопревращающиеся за счет миграции атома водорода, сопровождающейся переключением одинарной связи и соседней двойной связи. В соединениях, где возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Рассматриваются все таутомерные формы соединений, раскрытых в настоящем документе. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH.

Получение соединений.

Соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем документе, получают в соответствии с методами органического синтеза, известными специалистам в данной области, исходя из коммерчески доступных химических веществ и/или из соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получены из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), and Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Подходящие справочники и научные статьи, подробно описывающие синтез реагентов, применимых при получении соединений, описанных в настоящем изобретении, или содержащие ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные статьи, которые подробно описывают синтез реагентов, применимых при получении соединений, описанных в настоящем изобретении, или содержат ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретные и аналогичные реагенты необязательно идентифицируют с помощью индексов известных химических веществ, подготовленных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также с помощью онлайн-баз данных (обращайтесь в Американское химическое общество, Washington, D.C для более подробной информации). Химические вещества, которые известны, но не представлены в каталогах в коммерческих целях, при необходимости готовятся специализированными предприятиями химического синтеза, при этом многие стандартные поставщики химических веществ (например, перечисленные выше) предоставляют услуги индивидуального синтеза. Справочником по приготовлению и выбору фармацевтических солей описанных здесь соединений является P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь соединения получают, как изображено на схемах 1 и 2.

Схема 1

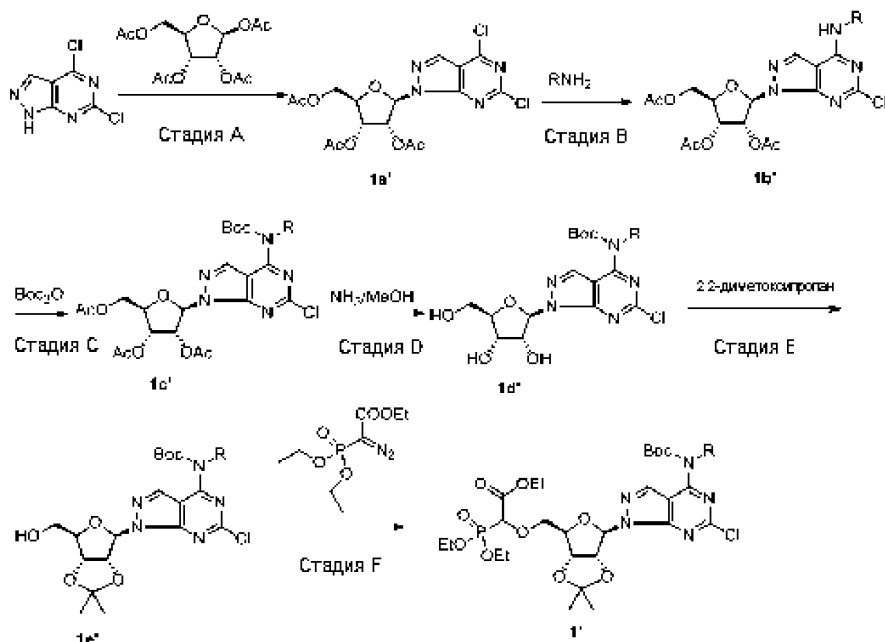
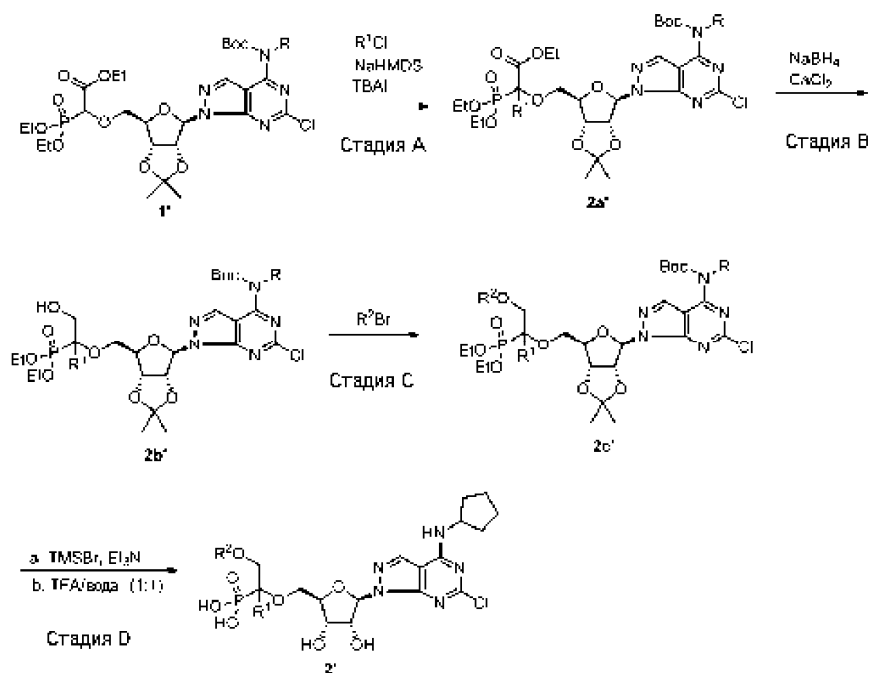


Схема 2



Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем описании, вводят в виде чистого химического вещества. В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем описании соединение комбинируют с выбранным фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в настоящем документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным, исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, у Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Соответственно, в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель (носители) (или вспомогательное вещество(-а)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не вреден для реципиента композиции (т.е. субъекта).

В одном варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фарма-

цветически приемлемое вспомогательное вещество и описанное здесь соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант.

В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем изобретении, является по существу чистым в том смысле, что оно содержит менее около 5%, менее около 1% или менее около 0,1% других органических молекул с низкой молекулярной массой, таких как непрореагировавшие промежуточные продукты или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одном или более этапах способа синтеза.

Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим для заболевания, подлежащего лечению (или профилактике). Подходящая доза, подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию (композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшенный клинический результат, такой как более частые полные или частичные ремиссии или более длительное отсутствие признаков заболевания и/или общая выживаемость или уменьшение тяжести симптомов. Оптимальные дозы обычно определяют с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг, от одного до четырех или более раз в день.

Способы лечения.

Соединения, описанные в настоящем изобретении или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, применяются в качестве ингибиторов CD73, и, следовательно, применимы в лечении заболеваний или нарушений, в которых считается, что играет роль активность CD73. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой инфекцию. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой психическое расстройство.

В настоящем изобретении описаны способы лечения субъекта с нарушением, опосредованным CD73, включающие стадию введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли сольвата, стереоизомера или изотопного варианта.

Рак.

Было обнаружено, что CD73 гиперэкспрессируется во многих линиях раковых клеток и типах опухолей, включая рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичников, рак желудка и рак желчного пузыря, и связан с неблагоприятным прогнозом. Все больше данных свидетельствует о том, что CD73 является ключевой белковой молекулой в развитии рака.

Более высокие уровни экспрессии CD73 связаны с неоваскуляризацией опухоли, инвазивностью, резистентностью к химиотерапии и метастазированием, а также с более коротким временем выживания пациента при раке. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании соединения применяются для уменьшения неоваскуляризации опухоли, ее инвазивности, резистентности к химиотерапии и метастазирования, а также для увеличения продолжительности жизни раковых пациентов. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CD73, раскрытые в настоящем описании, используются для контроля неоваскуляризации опухоли, ее прогрессирования, резистентности к химиотерапии и метастазирования.

В одном варианте осуществления представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение этому субъекту описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата стереоизомера или изотопного варианта.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой химиорезистентный рак, рак, резистентный к лучевой терапии, рак, устойчивый к антигормональной терапии, или рак, рефрактерный к лечению. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой повторно возникающий рак, персистирующий рак или рецидивирующий рак. Другой вариант осуществления, представленный в настоящем изобретении, описывает способ снижения частоты рецидивов рака. В некоторых вариантах осуществления здесь также предложен способ лечения резистентного к терапии рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак.

В некоторых вариантах осуществления рак, поддающийся лечению способами, представленными в настоящем описании, включает, но не ограничивается указанным: (1) лейкозы, в том числе, но не только, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, такие как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный, эритролейкоз и миелодиспластический синдром или его симптом (например, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, бицитопения или панцитопения), рефрактерную анемию (RA), RA с кольцевидными сидеробластами (RARS), RA с избытком бластов (RAEB), RAEB в стадии трансформации (RAEB-T), прелейкоз и хронический миеломоноцитар-

ный лейкоз (СММЛ); (2) хронические лейкозы, в том числе, но не только, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; (3) истинную полицитемию; (4) лимфомы, в том числе, но не только, болезнь Ходжкина и неходжкинскую болезнь; (5) множественные миеломы, в том числе, но не только, вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток, солитарную плазмоцитому и экстрамедуллярную плазмоцитому; (6) макроглобулинемию Вальденстрема; (7) моноклональную гаммапатию неустановленного значения; (8) доброкачественную моноклональную гаммапатию; (9) болезнь тяжелых цепей; (10) саркомы костей и соединительной ткани, в том числе, но не только, саркому кости, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гигантоклеточную опухоль, фибросаркому кости, хордому, периостальную саркому, саркому мягких тканей, ангиосаркому (гемангиосаркому), фибросаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, метастатический рак, неврилемому, рабдомиосаркому и синовиальную саркому; (11) опухоли головного мозга, в том числе, но не только, глиому, астроцитому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, олигодендроглиому, неглиальную опухоль, акустическую неврину, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому и первичную лимфому головного мозга; (12) рак молочной железы, в том числе, но не только, аденокарциному, дольковую (мелкоклеточную) карциному, внутрипротоковую карциному, медуллярный рак молочной железы, мутантный рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичный рак, болезнь Педжета и воспалительный рак молочной железы; (13) рак надпочечников, в том числе, но не только, феохромоцитому и адренкортикальную карциному; (14) рак щитовидной железы, в том числе, но не только, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; (15) рак поджелудочной железы, в том числе, но не только, инсулиному, гастриному, глюкагоному, випому, опухоль, секретирующую соматостатин, и карциноидную опухоль или опухоль из островковых клеток; (16) рак гипофиза, в том числе, но не только, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующую опухоль, акромегалию и несахарный диабет; (17) рак глаза, в том числе, но не только, меланому глаза, такую как меланома радужки, меланома хориоидеи и меланома цилиарного тела, и ретинобластому; (18) рак влагалища, в том числе, но не только, плоскоклеточную карциному, аденокарциному и меланому; (19) рак вульвы, в том числе, но не только, плоскоклеточную карциному, меланому, аденокарциному, базально-клеточную карциному, саркому и болезнь Педжета; (20) рак шейки матки, в том числе, но не только, плоскоклеточную карциному и аденокарциному; (21) рак матки, в том числе, но не только, карциному эндометрия и саркому матки; (22) рак яичников, в том числе, но не только, эпителиальную карциному яичников, пограничную опухоль, опухоль зародышевых клеток и стромальную опухоль; (23) рак пищевода, в том числе, но не только, плоскоклеточный рак, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, мукоэпидермоидную карциному, аденосквамозную карциному, саркому, меланому, плазмоцитому, веррукозную карциному и овсяноклеточную (мелкоклеточную) карциному; (24) рак желудка, в том числе, но не только, аденокарциному, грибовую (полипоидную), изъязвляющую, поверхностно-распространяющуюся, диффузно-распространяющуюся, злокачественную лимфому, липосаркому, фибросаркому и карциносаркому; (25) рак толстой кишки; (26) рак прямой кишки; (27) рак печени, в том числе, но не только, гепатоцеллюлярную карциному и гепатобластому; (28) рак желчного пузыря, в том числе, но не только, аденокарциному; (29) холангиокарциномы, в том числе, но не только, папиллярные, узловые и диффузные; (30) рак легкого, в том числе, но не только, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак (эпидермоидный рак), аденокарциному, крупноклеточный рак и мелкоклеточный рак легкого; (31) рак яичка, в том числе, но не только, зародышевую опухоль, семиному, анапластическую, классическую (типичную), сперматоцитарную, несерниному, эмбриональную карциному, тератомную карциному и хориокарциному (опухоль желточного мешка); (32) рак предстательной железы, в том числе, но не только, аденокарциному, лейомиосаркому и рабдомиосаркому; (33) рак пенитенциарной системы; (34) рак ротовой полости, в том числе, но не только, плоскоклеточную карциному; (35) базальный рак; (36) рак слюнной железы, в том числе, но не только, аденокарциному, мукоэпидермоидную карциному и аденоидно-кистозную карциному; (37) рак глотки, в том числе, но не только, плоскоклеточный рак и веррукозный рак; (38) рак кожи, в том числе, но не только, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному и меланому, поверхностно распространяющуюся меланому, узловую меланому, злокачественную меланому лентиги и акральную лентигинозную меланому; (39) рак почки, в том числе, но не только, почечно-клеточный рак, аденокарциному, гипернефрому, фибросаркому и переходно-клеточный рак (почечной лоханки и/или матки); (40) опухоль Вильмса; (41) рак мочевого пузыря, в том числе, но не только, переходно-клеточную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному и карциносаркому; (42) рак репродуктивной системы, такой как рак шейки матки, рак матки, рак яичников или рак яичек; (43) рак пищевода; (44) рак гортани; (45) рак головы и шеи (включая рак рта, носа, горла, гортани, пазух или слюнных желез); и другие типы злокачественных новообразований, в том числе, но не только, миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному и папиллярную аденокарциному (смотри Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lip-

pincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

В некоторых вариантах осуществления рак, поддающийся лечению способами, представленными в настоящем описании, представляет собой гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточные злокачественные новообразования включают периферическую Т-клеточную лимфому, не указанную иначе (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), бластную NK -клеточная лимфома, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, гематоселезеночную гамма-дельта Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, назальные NK/Т-клеточные лимфомы или связанные с лечением Т-клеточные лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточные злокачественные новообразования включают острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфолейкоз (CLL), хронический лимфолейкоз высокого риска (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) высокого риска, фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, лимфому Беркитта, высокодифференцированную В-клеточную лимфому не-Беркитта, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, предшественницу В-лимфобластной лимфомы, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмоклеточную миелому, плазмоцитому, медиастинальную (тимусную) крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую крупно клеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления, DLBCL представляет собой активированную В-клеточную DLBCL (ABC-DLBCL), DLBCL, подобную В-клеткам зародышевого центра (GBC-DLBCL), DLBCL с двумя транслокациями (DH-DLBCL) или DLBCL с тремя транслокациями (TH-DLBCL).

В некоторых вариантах осуществления, рак, который можно лечить способами, предложенными в настоящем изобретении, представляет собой рак легких, меланому, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак желудка, рак желчного пузыря или рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления, рак, который можно лечить способами, предложенными в настоящем изобретении, экспрессирует CD73. В некоторых вариантах осуществления, рак, который можно лечить способами, предложенными в настоящем изобретении, гиперэкспрессирует CD73. В некоторых вариантах осуществления, CD73 активируется при раке, который можно лечить представленными здесь способами.

Инфекции.

Ряд исследований показал изменения в активности оси CD39/CD73 при инфекциях, вызванных различными микроорганизмами. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или изотопного варианта.

В некоторых вариантах осуществления, инфекция представляет собой вирусную инфекцию, бактериальную инфекцию или паразитарную инфекцию.

Паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления, инфекция представляет собой паразитарную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления, паразитарная инфекция вызвана заражением субъекта простейшим организмом. В некоторых вариантах осуществления, простейший организм выбран из группы, состоящей из рода *Acanthamoeba*, *Babesia*, *Balantidium*, *Cryptosporidium*, *Dientamoeba*, *Eimeria*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Isospora*, *Leishmania*, *Naegleria*, *Neospora*, *Plasmodium*, *Sarcocystis*, *Theileria*, *Toxoplasma*, *Trichomonas*, *Trupanosoma* или любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, паразитарная инфекция вызвана инфицированием *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). В некоторых вариантах осуществления, паразитарной инфекцией является токсоплазмоз. В некоторых вариантах осуществления, токсоплазмоз представляет собой острый токсоплазмоз, латентный токсоплазмоз или кожный токсоплазмоз.

Острый токсоплазмоз: острый токсоплазмоз часто протекает бессимптомно у здоровых взрослых. Однако могут проявляться симптомы, которые часто напоминают грипп: увеличение лимфатических узлов, головные боли, лихорадка, утомляемость или мышечные боли и боли, которые длятся в течение месяца и более. Редко у человека с полностью функционирующей иммунной системой развиваются тя-

желые симптомы после инфекции. Люди с ослабленной иммунной системой могут испытывать головную боль, спутанность сознания, нарушение координации, судороги, проблемы с легкими, которые могут напоминать туберкулез или пневмоцистную пневмонию (распространенная оппортунистическая инфекция, встречающаяся у людей со СПИДом), или помутнение зрения, вызванное тяжелым воспалением сетчатки (глазной токсоплазмоз). Тяжелый токсоплазмоз может развиваться у маленьких детей и людей с ослабленным иммунитетом, таких как люди с ВИЧ/СПИДом, получающие определенные виды химиотерапии или недавно перенесшие трансплантацию органов. В некоторых случаях токсоплазмоз вызывает поражение головного мозга (энцефалит) или глаз (некротический ретинохориоидит). Младенцы, инфицированные через плаценту, могут родиться с любой из этих проблем или с пороками развития носа, хотя эти осложнения у новорожденных встречаются редко. Токсоплазматические трофозоиты, вызывающие острый токсоплазмоз, называются тахизоитами и обычно обнаруживаются в жидкостях организма.

Латентный токсоплазмоз: из-за его бессимптомной природы заражение хозяина *Toxoplasma gondii* происходит легко и он не подозревает о развитии токсоплазмоза. Хотя в течение первых нескольких недель после заражения иногда возникают легкие симптомы, напоминающие грипп, инфицирование *T. gondii* не вызывает легко наблюдаемых симптомов у здоровых взрослых людей. У большинства иммунокомпетентных людей инфекция переходит в латентную фазу, во время которой присутствуют только брадизоиты (тканевые кисты); эти тканевые кисты и даже поражения могут возникать в сетчатке, альвеолярной выстилке легких (где острая инфекция может имитировать инфекцию *Pneumocystis jirovecii*), сердце, скелетных мышцах и центральной нервной системе (ЦНС), включая головной мозг. Кисты образуются в ЦНС (ткани головного мозга) при заражении *T. gondii* и сохраняются в течение всей жизни хозяина. Большинство младенцев, инфицированных в утробе матери, не имеют симптомов при рождении, но они могут развиваться в более позднем возрасте.

Кожный токсоплазмоз: в некоторых вариантах реализации кожные поражения возникают при приобретенной форме заболевания, включая розеола и многоформные эритемоподобные высыпания, пруригоподобные узелки, крапивницу и макуло-папулезные поражения. У новорожденных могут быть точечные пятна или экхимозы. Диагноз кожного токсоплазмоза основывается на обнаружении тахизоитной формы *T. gondii* в эпидермисе.

Вирусные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления, инфекция представляет собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция, поддающаяся лечению способами, представленными в настоящем документе, включает, но не ограничивается ими, ветряную оспу, грипп, герпес, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ/СПИД), вирус папилломы человека (ВПЧ), инфекционный мононуклеоз, эпидемический паротит, корь, краснуху, опоясывающий лишай, вирусный гастроэнтерит (желудочный грипп), вирусный гепатит, вирусный менингит и вирусную пневмонию.

Нейродегенеративные заболевания.

В центральной нервной системе аденозин играет решающую роль в контроле множества нервных функций. Через активацию рецепторов P1 аденозин участвует в разнообразных физиологических и патологических процессах, таких как регуляция сна, общее состояние и активность возбуждения, локальная возбудимость нейронов и связь мозгового кровотока с потребностью в энергии. В некоторых вариантах осуществления воздействие на продукцию аденозина с помощью ингибиторов CD73 обладает терапевтическим потенциалом при нейродегенеративных заболеваниях. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или изотопного варианта. В некоторых вариантах осуществления, нейродегенеративное заболевание, поддающееся лечению способами, предложенными в настоящем документе, включает, но не ограничивается ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. В одном варианте осуществления предложен способ лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или изотопного варианта. В некоторых вариантах осуществления, психическим нарушением является шизофрения или аутизм.

Комбинированная терапия.

В некоторых случаях, описанное здесь соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления, эффективность для пациента увеличивается при введении одного из описанных здесь соединений со вторым терапевтическим агентом (который также включает терапевтическую схему), который также оказывает терапевтическое действие.

В одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, где указанное соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания, расстройства или состояния,

подвергаемого лечению, тем самым обеспечивая большую общую эффективность, чем введение любого терапевтического средства по отдельности.

В любом случае, независимо от заболевания, расстройства или состояния, которое подвергается лечению, общее благоприятное воздействие на пациента является просто суммарным воздействием двух терапевтических агентов, или пациент испытывает синергетический эффект.

В некоторых вариантах осуществления, различные терапевтически эффективные дозы соединений, раскрытых в настоящем изобретении, будут использоваться при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, раскрытые в настоящем изобретении, вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств и других агентов для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяют способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем изобретении, охватывают использование метрономного дозирования, то есть более частое введение более низких доз для сведения к минимуму токсических побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления, комбинированная схема лечения включает схемы лечения, при которых введение соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или изотопного варианта, начинается до, во время или после лечения вторым агентом, описанным в настоящем документе, и продолжается до любого момента времени в течение лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Она также включает лечение, при котором соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, и второй агент, используемые в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами во время периода лечения. Комбинированное лечение также включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в разное время, для облегчения клинического ведения пациента.

Понятно, что режим дозирования для лечения, профилактики или облегчения состояния (состояний), от которого требуется облегчение, изменяется в соответствии с различными факторами (например, заболеванием, нарушением или состоянием, от которого страдает субъект); возраста, веса, пола, рациона питания и состояние здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемый режим дозирования варьирует и, в некоторых вариантах осуществления, отличается от режимов дозирования, изложенных в настоящем изобретении.

Для комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дозы совместно конкретного применяемого лекарственного средства, заболевания или состояния, подвергаемого лечению, и так далее. В дополнительных вариантах осуществления при совместном введении со вторым терапевтическим средством соединение, представленное в настоящем описании, вводят либо одновременно со вторым терапевтическим средством, либо последовательно.

При комбинированной терапии несколько терапевтических агентов (один из которых представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько терапевтических агентов предоставляются, только в качестве примера, в одной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной таблетки или в виде двух отдельных таблеток).

Соединения, раскрытые в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, а также комбинированные терапии, применяют до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьирует. Таким образом, в одном варианте осуществления описанные здесь соединения используют в качестве профилактического средства и непрерывно вводят субъектам, подверженным развитию патологических состояний или заболеваний, для профилактики возникновения заболевания или патологического состояния. В другом варианте осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. В конкретных вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении, вводят как можно скорее после обнаружения или подозрения на начало заболевания или патологического состояния и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения варьирует, и продолжительность лечения регулируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, в конкретных вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении, или состав, содержащий это соединение, вводят по меньшей мере в течение 2 недель, примерно от 1 месяца примерно до 5 лет.

В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом является адъювант. В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом является противоопухолевый агент. В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом является противорвотное средство. В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом является противомикробный агент. В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом является противовирусный агент. В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом является противобактериальный агент.

В некоторых вариантах осуществления, описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, вводят в комбинации с адьювантом. В одном варианте осуществления терапевтическая эффективность одноо из описанных здесь соединений усиливается путем введения адьюванта (то есть, сам адьювант обладает минимальной терапевтической эффективностью, но в комбинации с другим терапевтическим агентом в целом терапевтический эффект для субъекта увеличивается).

В некоторых вариантах осуществления, описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, вводят в комбинации с противоопухолевым агентом.

В некоторых вариантах осуществления, противоопухолевое средство представляет собой лекарственное средство, блокирующее гормоны. Терапия, блокирующая гормоны, включает использование агентов, которые блокируют выработку эстрогенов или блокируют рецепторы эстрогенов. В некоторых вариантах осуществления блокирующая гормональная терапия включает применение модуляторов рецепторов эстрогена и/или ингибиторов ароматазы. Модуляторы эстрогеновых рецепторов включают производные трифенилэтилена (например, тамоксифен, торемифен, дролоксифен, 3-гидрокситамоксифен, идоксифен, TAT-59 (фосфорилированное производное 4-гидрокситамоксифена) и GW5638 (производное карбоновой кислоты тамоксифена)); модуляторы нестероидных рецепторов эстрогена (например, ралоксифен, LY353381 (SERM3) и LY357489); модуляторы рецепторов стероидных эстрогенов (например, ICI-182,780). Ингибиторы ароматазы включают стероидные ингибиторы ароматазы и нестероидные ингибиторы ароматазы. Стероидные ингибиторы ароматазы включают, но не ограничиваются ими, экземестан. Нестероидные ингибиторы ароматазы включают, но не ограничиваются ими, анастрозол и летрозол.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, раскрытые в настоящем документе, используются в комбинации с одним или более пассивными иммунотерапевтическими средствами, в том числе, но не только, препараты на основе голых моноклональных антител и препараты на основе конъюгированных моноклональных антител. Примеры препаратов голых моноклональных антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, ритуксимаб, антитело против антигена CD20; трастузумаб, антитело против белка HER2; алемтузумаб, антитело против антигена CD52; цетуксимаб, антитело против белка EGFR; и бевацизумаб, который является ингибитором ангиогенеза белка VEGF. Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, используются в комбинации с одним или более пассивными иммунотерапевтическими средствами, включая, но не только, препараты на основе голых моноклональных антител и препараты на основе конъюгированных моноклональных антител. Примеры препаратов голых моноклональных антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, ритуксимаб, антитело против антигена CD20; трастузумаб, антитело против белка HER2; алемтузумаб, антитело против антигена CD52; цетуксимаб, антитело против белка EGFR; и бевацизумаб, который является ингибитором ангиогенеза белка VEGF.

Примеры конъюгированных моноклональных антител включают, но не ограничиваются ими, меченное радиоактивным изотопом антитело ибритумомаб труксетан; меченное радиоактивным изотопом антитело тозитумомаб; и иммунотоксин гемтузумаб озогамидин, содержащий калихеамицин; BL22, конъюгат моноклонального антитела против CD22 и иммунотоксина; антитела с радиоактивной меткой, такие как OncoScint (зарегистрированный товарный знак) и ProstaScint (зарегистрированный товарный знак); брентуксимаб ведотин; и адо-трастузумаб эмтансин.

Дополнительные примеры терапевтических антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, абциксимаб, антитело против рецептора гликопротеина IIb/IIIa на тромбоцитах; даклизумаб, иммуносупрессивное гуманизованное моноклональное антитело против CD25; эдрекломаб, мышинное антитело IgG2a против антигена клеточной поверхности 17-1A; BEC2, мышинное антиидиотипическое (эпитоп GD3) антитело IgG; IMC-C225, химерное антитело IgG против EGFR; VITAXIN (зарегистрированный товарный знак) гуманизованное антитело против интегрина α Vbeta 3; Campath 1H/LDP-03, гуманизованное антитело IgG1 против CD52; Smart M195, гуманизованное антитело IgG к CD33; эпратузумаб, гуманизованное антитело IgG к CD22; Лимфоскан; визилизумаб; CM3, гуманизованное антитело против ICAM3; IDEC-114 приматизированное антитело против CD80; IDEC-131 гуманизованное антитело к CD40L; IDEC-151 - приматизированное антитело против CD4; IDEC-152 приматизированное анти-CD23-антитело; SMART анти-CD3, гуманизованный анти-CD3 IgG; 5G1.1, гуманизованное антитело против фактора комплемента 5 (C5); D2E7, гуманизованное антитело против TNF-альфа; CDP870, гуманизованный фрагмент Fab против TNF-альфа; IDEC-151, приматизированное антитело IgG1 к CD4; MDX-CD4, человеческое антитело IgG к CD4; CD20-стрептавидин (+биотин-иттрий 90); CDP571, гуманизованное антитело IgG4 против TNF-альфа; LDP-02, гуманизованное антитело против альфа-4бета-7; OrthoClone OKT4A, гуманизованное антитело IgG к CD4; ANTOVA (зарегистрированный товарный знак), гуманизованное антитело IgG к CD40L; ANTEGREN (зарегистрированный товарный знак), гуманизованное антитело IgG против VLA-4; и CAT-152, человеческое антитело против TGF-бета 2.

В некоторых вариантах осуществления, второй терапевтический агент для применения в комбина-

ции с описанным здесь соединением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или изотопным вариантом, включает одно или более из следующего: абиратерон; абареликс; адриамицин; актиномицин; ацивицин; акларубицин; акодозола гидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; алемтузумаб; аллопуринол; алистретиноин; альтретамин; амбомицин; ацетат аметантрона; аминоклотеимид; аминоклевулиновая кислота; амифостин; амсакрин; анастрозол; антрамицин; апрепитант; триоксид мышьяка; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетепа; азотомииин; батимастан; бендамустина гидрохлорид; бензодепа; бевацизумаб; бексаротен; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицин; блеомицина сульфат; бортезомиб; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетаймер; карбоплатин; кармустин; гидрохлорид карубицина; карцелезин; капецитабин; цедефингол; цетуксимаб; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; клофарабин; криснатол мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дазатиниб; даунорубицина гидрохлорид; дактиномицин; дарбэпозтин альфа; децитабин; дегареликс; денилейкин дифтитокс; дексормаплатин; гидрохлорид дексразоксана; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диализквон; доцетаксел; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; эльсамитруцин; элтромбопаг оламин; энлоплатин; энпромаг; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эпоэтин альфа; эрбулозол; гидрохлорид эрлотиниба; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустинфосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозидфосфат; этоприн; эверолимус; экземестан; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретирид; филграстим; флоксуридин; флударабин фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриecin натрия; фулвестрант; гефитиниб; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гемцитабин цисплатин; гемтузумаб озогамин; гозерелина ацетат; гистрелина ацетат; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; лимофозин; ибритумомаб тиуксетан; идарубицин; ифосфамид; мезилат иматиниба; имихимод; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; иксабепилон; ланреотида ацетат; лапатиниб; леналидомид; летрозол; ацетат лейпролида; лейковорин кальция; ацетат лейпролида; левамизол; липосомальный цитарабин; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лосоксантрона гидрохлорид; масопрокол; майтанзин; мехлорэтамидина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоксалан; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин C; митоспир; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловая кислота; нандролона фенпропионат; nélарабин; нилотиниб; нокодазол; нофетумомаб; ногаламицин; офатумумаб; опрелвекин; ормаплатин; оксалиплатин; оксисуран; паклитаксел; палифермин; палоносетрона гидрохлорид; памидронат; пегфилграстим; пеметрексед динатрий; пентостатин; панитумумаб; пазопаниба гидрохлорид; пеметрексед динатрий; плерикасфор; пралатрексат; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромиицин; пуромиицина гидрохлорид; пиразофуриин; хинакрин; ралоксифена гидрохлорид; расбуриказу; рекомбинантную бивалентную вакцину против ВПЧ; рекомбинантную четырехвалентную вакцину против ВПЧ; рибоприн; роглетимид; ритуксимаб; ромидепсин; ромиплостим; сафингол; сафингола гидрохлорид; сарграммостим; семустин; симтразен; сипулеуцель-Т; сорафениб; спарфосат натрия; спарсомицин; гидрохлорид спирогермания; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; сунитиниба малат; талисомицин; тамоксифен цитрат; текогалан натрия; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темозоломид; темопорфин; темсиролиму; тенипозид; тероксирон; тестолактон; талидомид; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофуриин; тирапазамин; топотекан гидрохлорид; торемифен; тозитумомаб и тозитумомаб I 131 Iodine; трастузумаб; ацетат трестолона; третиноин; трицирибинфосфат; триметрексат; глюкуронат триметрексата; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урациловый иприт; уредеп; валрубицин; вапреотид; вертепорфин; винбластин; винбластин сульфат; винкристина сульфат; виндезин; сульфат виндезина; винэпидина сульфат; винглицинат сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; вориностат; ворозол; зениплатин; зиностагин; золедроновую кислоту; и зорубицина гидрохлорид.

В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом является алкилирующий агент. Примеры алкилирующих агентов для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или изотопным вариантом, включают, но не ограничиваются ими, азотистые иприты (например, мехлорэтамидин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мейфалан и подобные), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и другие) или триазены (декарбазин и другие).

Другие агенты, которые необязательно используются в способах и композициях, описанных здесь, для лечения или профилактики рака, включают координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоблатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенную мочевины (например, гидроксимочевину), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренкортикальные супрессанты (например, митотан, аминоклотеимид).

В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом является иммунотерапевтический агент. Примеры иммунотерапевтических агентов для применения в комбинации с описанным здесь соединением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или изотопным вариантом, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы контрольных точек (например, ингибиторы анти-PD1 и анти-PD-L1), противоопухолевые вакцины (например, сипулеуцел-Т), онколитические вирусы (например, талимоген лагерпарепвек), цитокины (например, IL-2 и INF-альфа), CAR-T-клетки.

В некоторых вариантах осуществления, вторым терапевтическим агентом являются ингибиторы иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки выбирают из группы, состоящей из ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов PD-L2, ингибиторов CTLA-4, агонистов OX40 и агонистов 4-1BB.

В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор белка 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) или ингибитор лиганда 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1 представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент против PD-1 или PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 выбирают из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, ламбролизумаба, AMP-224, синтилимаба, торипалимаба, камрелизумаба, тислелизумаба, достарлимаба (GSK), PDR001 (Novartis), MGA012 (Macrogenics/Incyte), GLS-010 (Arcus/Wuxi), AGEN2024 (Agenus), цетрелимаб (Janssen), ABBV-181 (Abbvie), AMG-404 (Amgen). BI-754091 (Boehringer Ingelheim), CC-90006 (Celgene), JTX-4014 (Jounce), PF-06801591 (Pfizer) и генолимзумаба (Apolomics/Genog BioPharma). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой ламбролизумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой тислелизумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба, ASC22 (Alphamab/Ascleptis), CX-072 (Cytomx), CS1001 (Cstone), косибелимаба (Checkpoint Therapeutics), INCB86550 (Incyte) и TG-1501 (TG Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (CTLA4). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA4 представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент против CTLA4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA4 представляет собой ипилимумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CTLA-4 выбирают из тремелимумаба, ипилимумаба и AGEN-1884 (Agenus). В некоторых вариантах осуществления, ингибитором CTLA-4 является тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитором CTLA-4 является ипилимумаб.

В некоторых вариантах осуществления, ингибиторами контрольной точки является ингибитор лиганда 2 запрограммированной гибели клетки (PD-L2).

В некоторых вариантах осуществления, ингибитором иммунной контрольной точки является агонист OX40.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитором иммунной контрольной точки является агонист 4-1BB.

В некоторых вариантах осуществления, описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, применяются в комбинации с противорвотными агентами для лечения тошноты или рвоты, что является результатом применения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или изотопного варианта, противоопухолевого агента (агентов) и/или лучевой терапии. Противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими: антагонисты рецепторов нейрокина-1, антагонисты рецепторов 5HT3 (такие как ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон и затисетрон), агонисты ГАМКВ-рецепторов (такие как баклофен), кортикостероиды (такие как дексаметазон), преднизолон, преднизолон или другие), антагонисты допамина (такие как, но не только, домперидон, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид), антигистаминные средства

(антагонисты H1 гистаминовых рецепторов, такие как, но не ограничиваясь ими, циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как, но не только, каннабис, маринол, дронабинол) и другие (такие как, но не только, триметобензамид; имбирь, эметрол, пропфол).

В некоторых вариантах осуществления, описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, применяют в комбинации с агентом, используемом при лечении анемии. Таким средством для лечения анемии является, например, активатор рецептора эритропоэза непрерывного действия (такой как эпоэтин- α).

В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, применяют в комбинации с агентом, эффективным при лечении нейтропении. Примеры агентов, подходящих для лечения нейтропении, включают, но не ограничиваются ими, гемопоэтический фактор роста, который регулирует продукцию и функцию нейтрофилов, такой как колониестимулирующий фактор гранулоцитов человека (G-CSF). Примеры G-CSF включают филграстим.

В одном варианте осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, вводят млекопитающему в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП). НПВП включают, но не только, аспирин, салициловую кислоту, гентизиновую кислоту, салицилат холина магния, салицилат холина, салицилат холина магния, салицилат холина, салицилат магния, салицилат натрия, дифлунизал, карпрофен, фенпрофен, фенпрофен кальция, фторбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, набутон, кетолорак, кеторолака трометамин, напроксен, оксапрозин, диклофенак, этодолак, индометацин, сулиндак, толметин, меклофенат, меклофенат натрия, мефенамовую кислоту, пироксикам, мелоксикам, специфические ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, CS-502, JTE-522, L-745 337 и NS398, но не только).

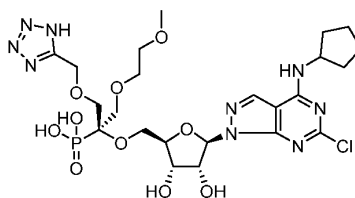
В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или изотопный вариант, применяются в комбинации с лучевой терапией (или радиотерапией). Лучевая терапия представляет собой лечение злокачественных и других заболеваний с помощью ионизирующего излучения. Лучевую терапию необязательно используют для лечения локализованных солидных опухолей, таких как рак кожи, языка, гортани, головного мозга, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, матки и/или шейки матки. Ее также необязательно применяют для лечения лейкоза и лимфомы (рака кроветворных клеток и лимфатической системы соответственно).

Примеры

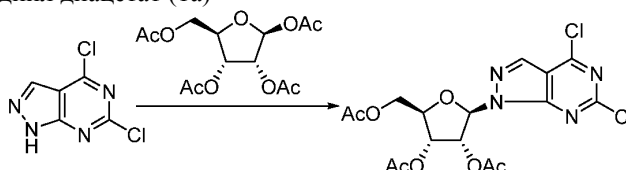
I. Химический синтез.

Если не указано иное, реактивы и растворители были использованы в том виде, как они получены от коммерческих поставщиков. Безводные растворители и высушенную в сушильном шкафу лабораторную посуду использовали для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выходы не были оптимизированы. Время реакций является приблизительным, и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1. ((R)-1-((1H-Тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(2-метоксиэтоксипропан-2-ил)фосфоновая кислота



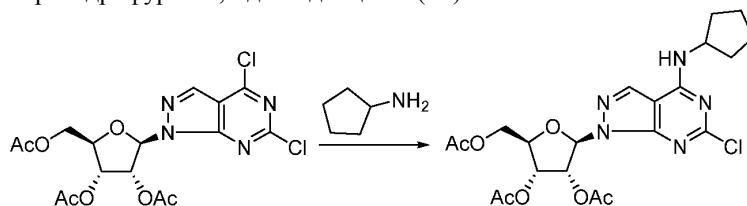
Стадия А. (2R,3R,4R,5R)-2-(Ацетоксиметил)-5-(4,6-дихлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диил диацетат (1a)



β -D-Рибофураноза 1,2,3,5-тетраацетат (5,73 г, 17,99 ммоль) нагревали при 90°C в течение 10 мин, последовательно добавляли 4,6-дихлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин (1,5 г, 17,99 ммоль) и SnCl₄ (60 мг). После этого эту смесь нагревали при 130°C под пониженным давлением в течение 15 мин, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с использованием DCM. Объединенные органические фракции промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали.

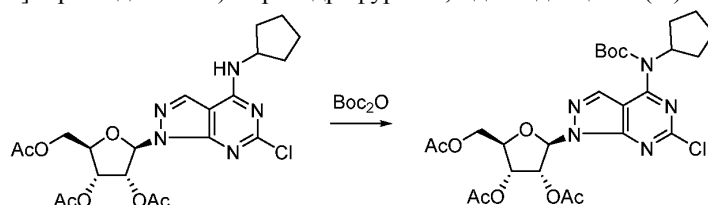
Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 5:1) с получением названного соединения (1a) (2,4 г, 68%) в виде твердого вещества желтого цвета.

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



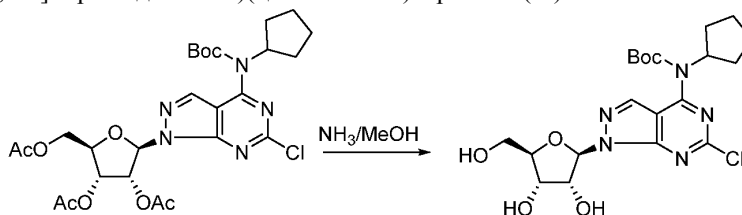
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение 1a (5,2 г, 11,63 ммоль) с последующим добавлением этанола (53,24 мл). В этот раствор добавляли триэтиламин (2,43 мл, 17,44 ммоль) с последующим добавлением циклопентиламина (1,38 мл, 13,95 ммоль). После этого, эту смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 15 мин, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (от 20 до 45% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (1b) (5,02 г, 87%) в виде твердого вещества белого цвета, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 496.1 $[M+H]^+$.

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



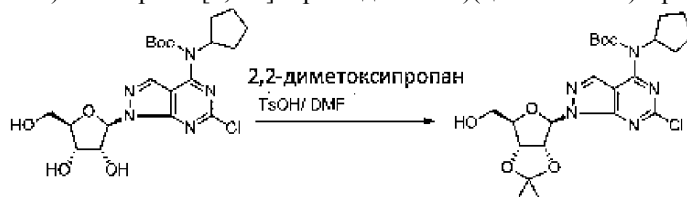
К раствору соединения 1b (12,6 г, 25,4 ммоль) в MeCN (120 мл) добавляли триэтиламин (5,14 г, 50,9 ммоль) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (44,35 г, 203,6 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,31 г, 2,54 ммоль). После этого эту смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, концентрировали и разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным NaHCO_3 . Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат: 8:1) с получением названного соединения (1c) (10,56 г, 70% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 596.72 $[M+H]^+$.

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



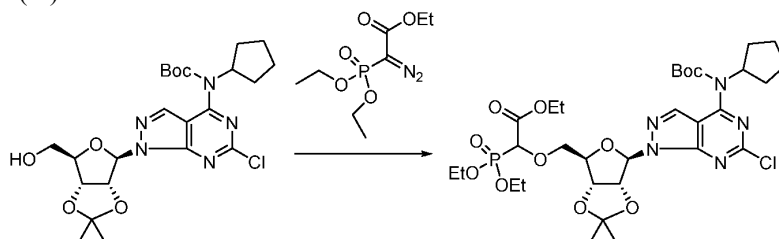
В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли соединение 1c (10,56 г, 17,78 ммоль), с последующим добавлением аммиака (5,0 M, 140 мл) в метаноле. Смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией с получением названного соединения (1d) (7,39 г, 89% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 470.3 $[M+H]^+$.

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



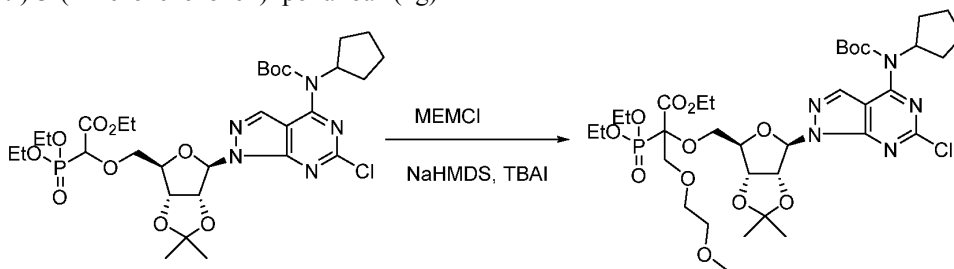
К раствору соединения 1d (7,39 г, 15,75 ммоль) и 2,2-диметоксипропана (4,92 г, 47,27 ммоль) в DMF (75 мл) добавляли TsOH·H₂O (0,6 г, 3,15 ммоль). После этого эту смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, охлаждали и гасили насыщенным NaHCO₃ (100 мл). Эту смесь экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат: 8:1) с получением названного соединения (1e) (5,5 г, 68% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 510.4 [M+H]⁺.

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



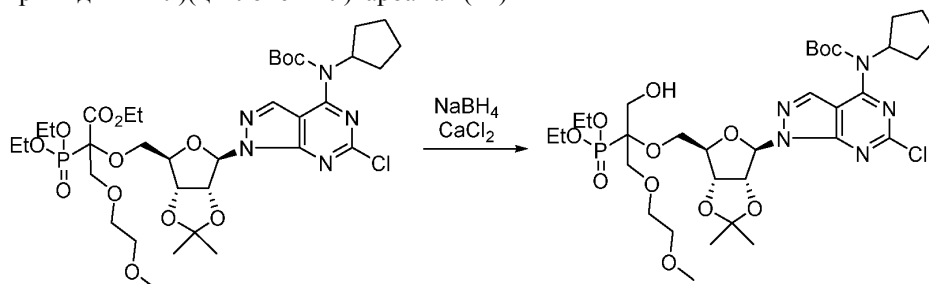
К раствору этил 2-диазо-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (13,5 г, 54,13 ммоль) и соединения 1e (5,5 г, 10,83 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли Rh₂(OAc)₄ (0,96 г, 2,17 ммоль) в атмосфере N₂. После этого эту смесь перемешивали при 95°C в течение ночи, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат: 5:1) с получением названного соединения (1f) (6 г, 76% выход) в виде желтого масла, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 732.2 [M+H]⁺.

Стадия G. Этил 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутокосикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пирозол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)-3-(2-метоксиэтокси)пропаноат (1g)



К раствору 1f (750 мг, 1,02 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли бис-(триметилсилил)амид (1,0 M в THF, 1,33 мл, 1,33 ммоль) при -15°C. После перемешивания при -15°C в течение 25 мин, добавляли тетра-н-бутиламмония йодид (189,19 мг, 0,5122 ммоль), сразу после этого по каплям добавляли 1-(хлорметокси)-2-метоксиэтана (0,41 мл, 3,59 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при -15°C в течение 65 мин, ее гасили насыщенным водным NH₄Cl. Раствор экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% ацетон/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (1g) (525,3 мг, 63% выход) в виде бесцветного масла, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 820.3 [M+H]⁺.

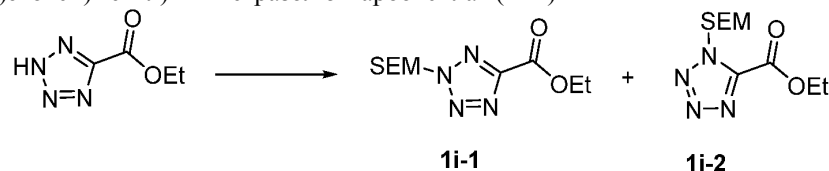
Стадия H. трет-Бутил (6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирозол[3,4-(1)пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (1h)



К раствору соединения 1g (513 мг, 0,625 ммоль) в этаноле (13 мл) добавляли дихлорид кальция (143 мг, 1,25 ммоль) при 0°C, сразу после этого добавляли боргидрид натрия (94,6 мг, 2,5 ммоль). Затем смесь убрали с ледяной бани и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, а затем гасили насыщенным водным NH₄Cl. Раствор экст-

рагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% ацетон/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (**1h**) (322 мг, 66% выход) бесцветного концентрированного раствора, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 778.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

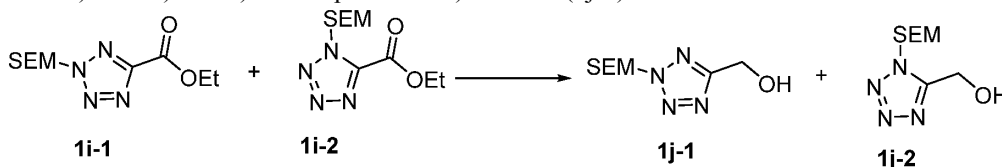
Стадия I. Этил 2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-карбоксилат (**1i-1**) и этил 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-карбоксилат (**1i-2**)



К перемешанному раствору этилтетразол-5-карбоксилата (70 г, 493 ммоль) в THF (850 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 22,7 г, 566 ммоль) тремя порциями при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (99,4 мл, 566 ммоль) за период времени 10 мин. После этого эту смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч, эту реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали (насыщенный солевой раствор), сушили (Na_2SO_4), и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 50% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) давала смесь **1i-1** и **1i-2** (114,8 г, 85%, 70:30 по данным ^1H ЯМР) в виде бесцветного масла.

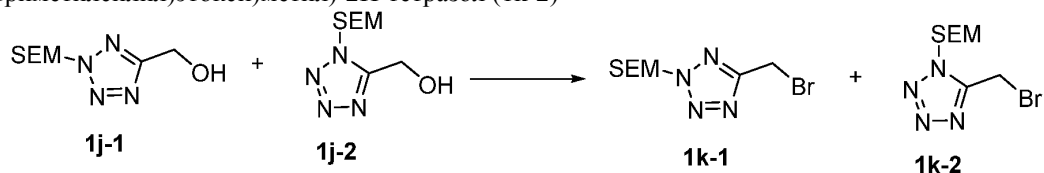
Примечание: соотношение региоизомеров **1i-1** к **1i-2** варьирует от 55:45 до 70:30, и это соотношение зависит от масштаба реакции и температуры (вероятно, более высокая температура реакции даст больше **1i-1**).

Стадия J. 2-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)метанол (**1j-1**) и 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)метанол (**1j-2**)



К перемешанному раствору **1i-1** и **1i-2** (**1i-1**:**1i-2** = 70:30, 57,4 г, 211 ммоль) в MeOH (450 мл) добавляли NaBH_4 (15,9 г, 421 ммоль) тремя частями при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и наблюдали бурное газообразование (экзотермическая реакция). Смесь немедленно помещали обратно в ледяную баню. После того как выделение газа почти прекратилось, реакционную смесь снова нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 10 мин. Эту смесь охлаждали до 0°C, и затем гасили водой. Раствор экстрагировали EtOAc, и объединенный органический слой промывали (насыщенный соевым раствором), сушили (Na_2SO_4), и концентрировали под пониженным давлением с получением смеси **1j-1** и **1j-2** (48 г, 99%, **1j-1**:**1j-2** = 70:30) в виде бесцветного масла.

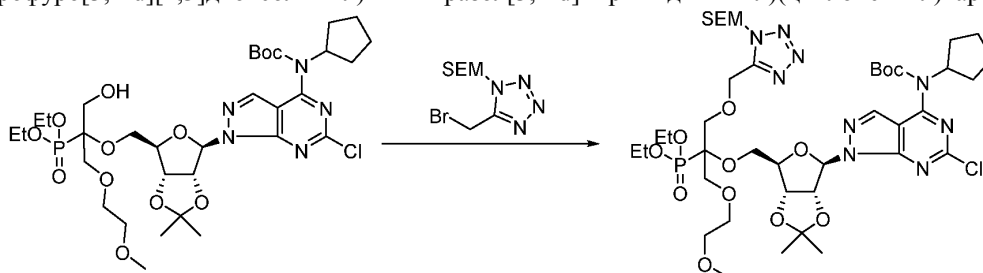
Стадия K. 5-(Бромметил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол (**1k-1**) и 5-(бромметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол (**1k-2**)



К перемешанному раствору **1j-1** и **1j-2** (**1j-1**:**1j-2** = 68:32, 32,8 г, 142 ммоль) и трифенилфосфина (74,7 г, 285 ммоль) в DCM (1 L) при -40°C добавляли N-бромсукцинимид (50,7 г, 284 ммоль) тремя частями. После этого эту смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч, гасили насыщенным водным NaHCO_3 . Раствор экстрагировали ($3 \times \text{DCM}$), и объединенный органический слой промывали (насыщенный солевой раствор), сушили (Na_2SO_4), и концентрировали под пониженным давлением с получением твердого вещества почти белого цвета. Остаток суспендировали в гексане (приблизительно 500 мл) и суспензию интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Эту смесь фильтровали и промывали гексаном. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 40% этилацетат/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (**1k-1**) (более быстро элюирующийся изомер, 25,3 г, 61%) и **1k-2** (более медленно элюирующийся изомер, 11,1 г, 27%). ^1H ЯМР **1k-1** (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.

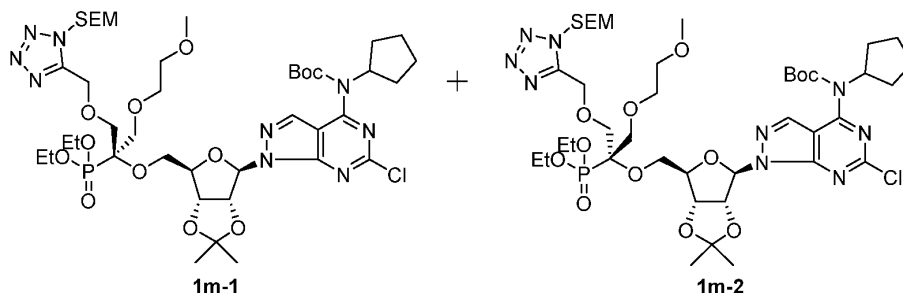
5.88 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.58-3.80 (m, 2H), 0.81-1.05 (m, 2H), 0.01 (s, 9H). ^1H ЯМР 1к-2 (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 5.83 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.56 - 3.65 (m, 2H), 0.87-0.99 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Стадия L. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-(2-метоксиэтокси)-3-((1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (11)



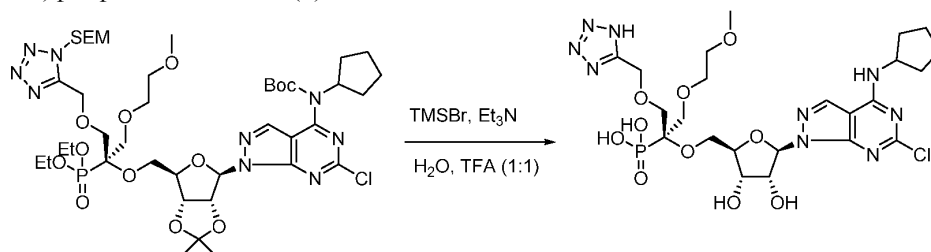
К раствору соединения 1h (320 мг, 0,411 ммоль) и 1к-2 (0,36 г, 1,23 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 32,9 мг, 0,822 ммоль). После этого эту смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, и гасили насыщенным водным NH_4Cl . Раствор экстрагировали EtOAc , и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% ацетон/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (11) (338 мг, 83% выход) в виде светложелтого концентрированного вещества, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 990.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия M. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-(2-метоксиэтокси)-3-((1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (1m-1) и трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((S)-2-(диэтоксифосфорил)-1-(2-метоксиэтокси)-3-((1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (1m-2)



Смесь диастереомеров разделяли с помощью хиральной хроматографии (CHIRALPAK AD-H, 21x250 мм, 5 мкм, 5% IPA/гексан, изократическое элюирование, при скорости потока 20 мл/мин). Изомер, элюирующийся первым с колонки, был произвольно обозначен как 1m-1, а другой изомер, элюирующийся вторым, был произвольно обозначен 1m-2.

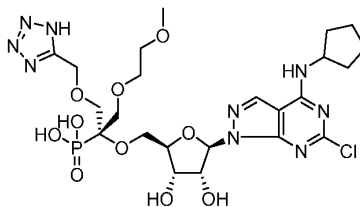
Стадия N. ((R)-1-((1H-Тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)фосфоновая кислота (1)



К раствору соединения 1m-1 (117 мг, 0,118 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляли триэтиламин (0,33 мл, 2,36 ммоль), с последующим добавлением по каплям бром(триметил)силана (0,24 мл, 1,77 ммоль) при комнатной температуре. После этого эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растворяли в 1:1 смеси H_2O и TFA (6 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После концентрации под пониженным давлением полученный в результате остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (25-45% ACN/ H_2O , 0,1% TFA, градиентное элюирование) с получением названного со-

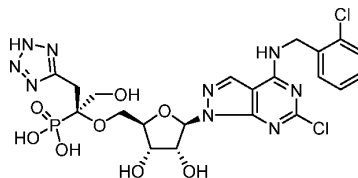
единения (1) в виде TFA соли (41,5 мг, 45% выход), m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 664.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.07 (s, 1H), 6.24-6.15 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.59-4.44 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 4H), 3.85 (d, 2H, $J=8.8$ Гц), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 4H).

Пример 2. ((S)-1-((1H-Тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(2-метоксизетокси)пропан-2-ил)фосфоновая кислота

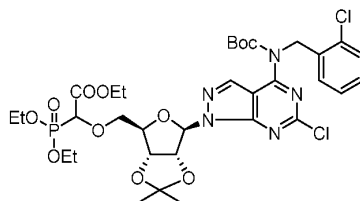


Названное соединение получали из 1m-2 с помощью методов, аналогичных описанным в примере 1, стадия N. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 664.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.09 (s, 1H), 6.26-6.11 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 4.02-3.80 (m, 5H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 4H).

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

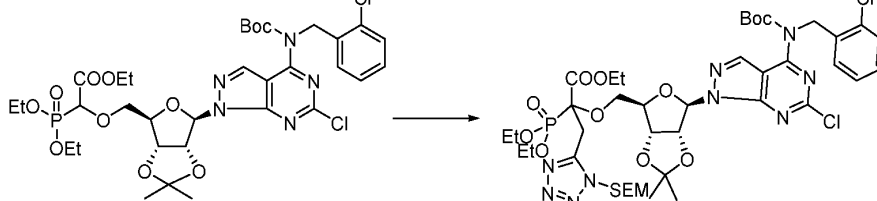


Стадия А. Этил 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутокосикарбонил)(2-хлорбензил)амино)-6-хлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (3a)



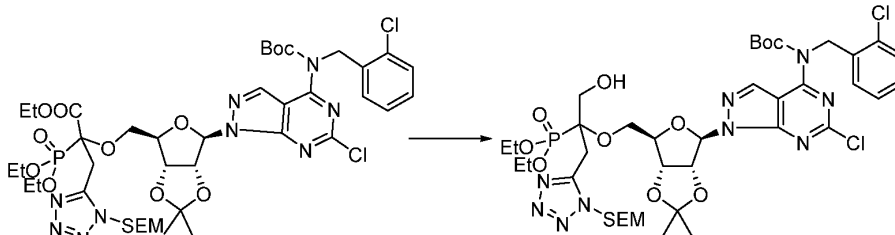
Названное соединение получали методами, аналогичными описанным в примере 1, стадии А-F.

Стадия В. Этил 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутокосикарбонил)(2-хлорбензил)амино)-6-хлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)-3-(1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)пропаноат (3b)



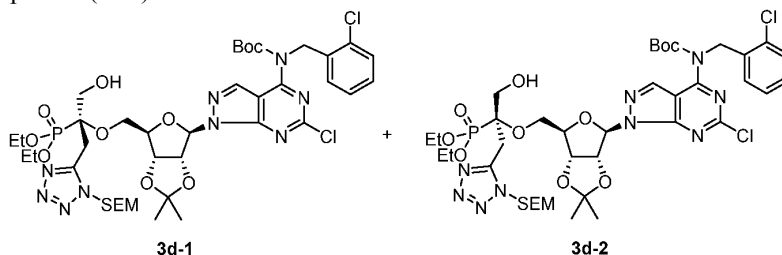
Краствору соединения 3a (5 г, 6,35 ммоль) в тоуоле (80 мл) при 0°C, добавляли TBAI (1,17 г, 3,17 ммоль), с последующим медленным добавлением раствора 1k-2 (3,52 г, 12,1 ммоль) в толуоле (15 мл) и 50% водного KOH (14,2 г, 127 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 3 ч, ее гасили насыщенным водным NH_4Cl . Раствор экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат = 5:1 до 3:1, градиентное элюирование) с получением названного соединения (3b) (5,2 г, 82% выход), m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 1000.4 $[M+H]^+$.

Стадия С. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофу-ро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(2-хлорбензил)карбамат (3c)



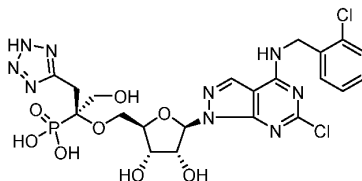
К раствору соединения 3b (3,5 г, 3,5 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляли CaCl_2 (1,36 г, 12,25 ммоль) и NaBH_4 (463 мг, 12,25 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем гасили насыщенным водным NH_4Cl . Полученный в результате раствор экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат = 2:1 до 1:1, градиентное элюирование) с получением названного соединения (3c) (2,35 г, 70% выход), m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 958.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофу-ро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(2-хлорбензил)карбамат (3d-1) и трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((S)-2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофу-ро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(2-хлорбензил)карбамат (3d-2)



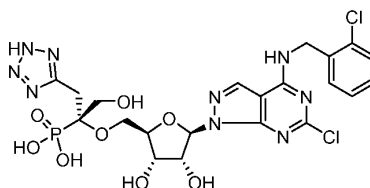
Смесь диастереомеров разделяли с помощью хиральной хроматографии (CHIRALPAK AD-H, 50x500 мм, 20 мкм, 5% IPA содержащий 0,1% DEA/гексан, градиентное элюирование, скорость потока 70 мл/мин). Изомер, первый элюирующий с колонки был произвольно обозначен 3d-1, а другой изомер, элюирующий вторым, был произвольно обозначен 3d-2.

Стадия E. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-((2-хлорбензил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фос-фоновая кислота (3)



Названное соединение получали из 3d-1 способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 1, стадия N. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 632.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.99 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 5.93-5.94 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.6-4.8 (m, 3H), 3.92-4.04 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.47-3.66 (m, 3H), 2.99-3.03 (d, $J=15.2$ Гц, 1H).

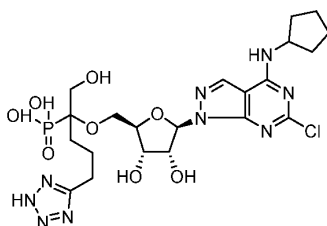
Пример 4. ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-((2-хлорбензил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-гидрокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фос-фоновая кислота



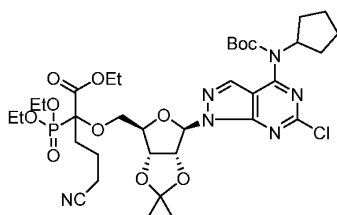
Названное соединение получали из 3d-2 способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 1, стадия N. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 632.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.95 (s,

1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.14-7.15 (m, 2H), 5.92-5.93 (d, J=5.6 Гц, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.6-4.7 (s, 2H), 3.99-4.09 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.46-3.68 (m, 3H), 3.02-3.06 (d, J=16.4 Гц, 1H).

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

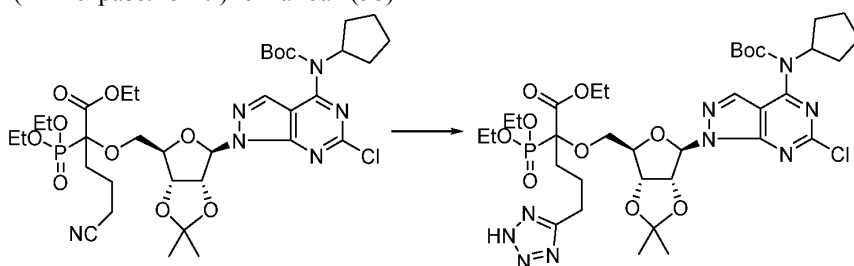


Стадия А. Этил 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутокосикарбонил)циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-5-циано-2-(диэтоксифосфорил)пентаноат (5a)



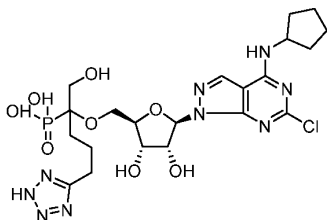
К раствору соединения 1f (4,5 г, 6,2 ммоль) в THF (60 мл) добавляли NaHMDS (2 М в THF, 4 мл, 8,1 ммоль) при -15°C . Эту смесь перемешивали при -15°C в течение 0,5 ч и добавляли TBAI (1,13 г, 3,1 ммоль) и 4-йодбутаннитрил (3,67 г, 18,6 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, ее гасили насыщенным водным NH_4Cl . Раствор экстрагировали EtOAc , и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением названного соединения (5a) (1,08 г, 22% выход) в виде желтого масла, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 799.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В. Этил 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутокосикарбонил)циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)-5-(2H-тетразол-5-ил)пентаноат (5b)



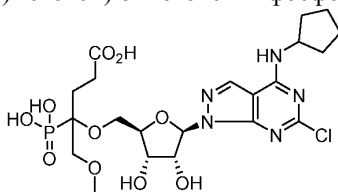
К раствору соединения 5a (850 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (20 мл) при комнатной температуре добавляли TMSN_3 (734 мг, 6,38 ммоль) и дибутилиноксид (263 мг, 1,06 ммоль) в атмосфере N_2 . После перемешивания реакционной смеси при 98°C в течение 20 ч, ее концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением названного соединения (5b) (130 мг, 14,5% выход) в виде желтого масла, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 842.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

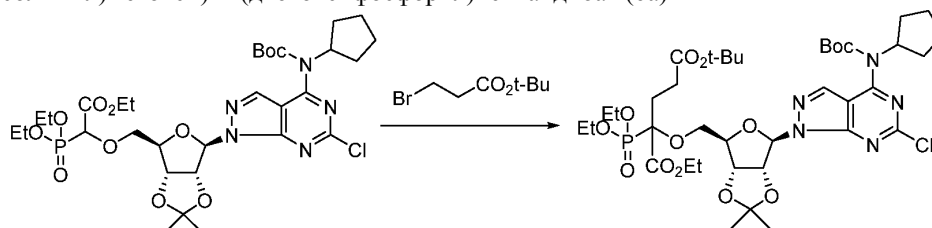


Названное соединение получали из соединения 5b способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 3, стадии С и Е. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 604.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.8-8.0 (m, 1H), 6.04 (dd, J=10.4, 3.6 Гц, 1H), 4.81-4.9 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.05-4.3 (m, 2H), 3.84-3.64 (m, 4H), 2.42-2.75 (m, 2H), 1.85-2.07 (m, 2H), 1.4-1.84 (m, 10H).

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

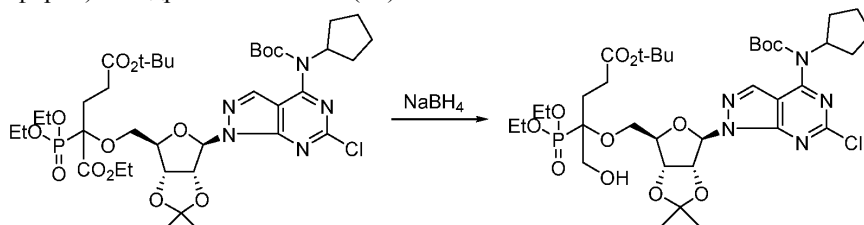


Стадия А. 5-(трет-Бутил) 1-этил 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)пентандиоат (6a)



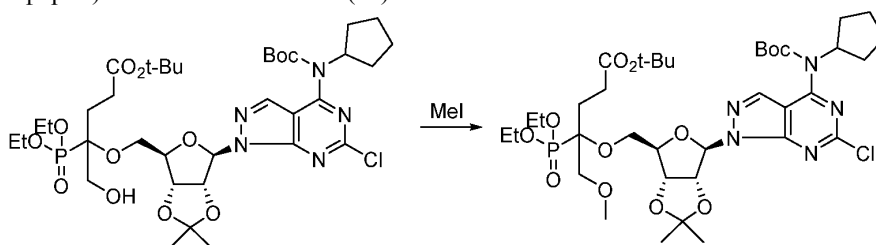
К раствору соединения 1f (620 мг, 0,847 ммоль) в THF (18 мл) при 0°C добавляли бис-(триметилсилил)амид натрия (1,0 М в THF, 3,39 мл, 3,39 ммоль). После перемешивания в течение 25 мин, добавляли тетра-н-бутиламмония йодид (0,16 г, 0,423 ммоль), с последующим немедленным добавлением по каплям трет-бутил 3-бромпропионат (0,42 мл, 2,54 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 75 мин, реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH₄Cl. Раствор экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% ацетон/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (6a) (345 мг, 47% выход) в виде бесцветного масла, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 860.3 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил 4-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-4-(диэтоксифосфорил)-5-гидроксипентаноат (6b)



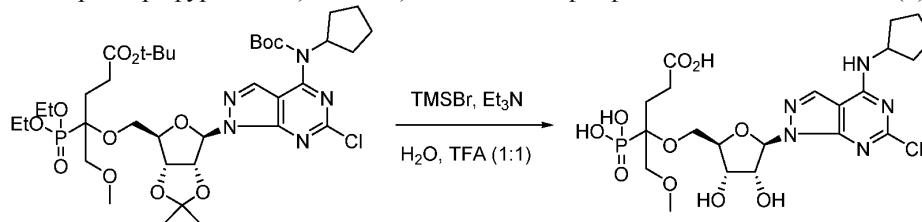
Названное соединение получали из соединения 6a способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 3, стадия С. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 818.3 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил 4-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-4-(диэтоксифосфорил)-5-метоксипентаноат (6c)



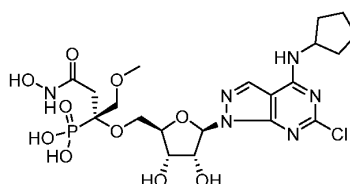
К раствору соединения 6b (252 мг, 0,308 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C по каплям добавляли метилйодид (0,29 мл, 4,62 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 5 мин, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 37 мг, 0,924 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при 0°C, реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl. Раствор экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% ацетон/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (6c) (150 мг, 58% выход) в виде бесцветного сиропа. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 832.3 [M+H]⁺.

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

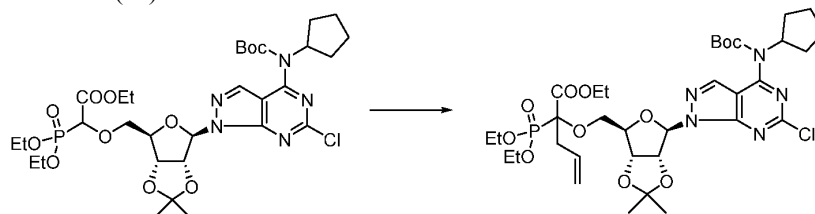


Названное соединение получали из соединения 6с способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 1, стадия N. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 580.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.21-8.09 (m, 1H), 6.29-6.16 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.60-4.46 (m, 2H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.00-3.76 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.30-2.03 (m, 4H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 4H).

Пример 7. ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)фосфоновая кислота

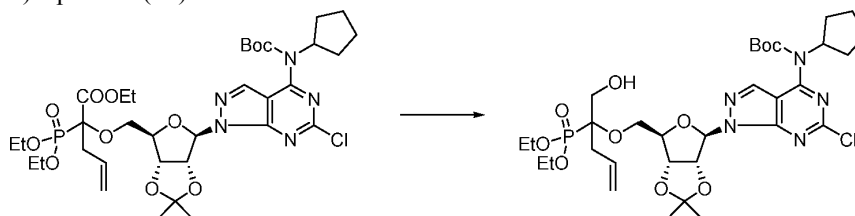


Стадия А. Этил 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((трет-бутокосикарбонил)(циклопентил)амино)-6-хлор-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-2-(диэтоксифосфорил)пент-4-еноат (7a)



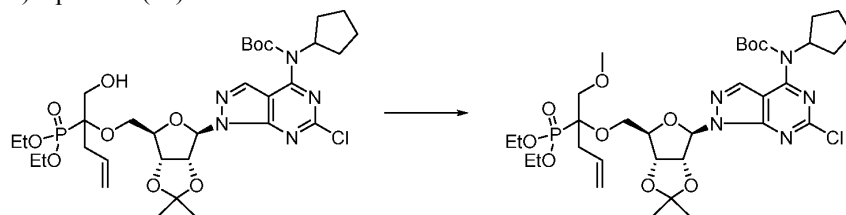
К перемешанному раствору соединения 1f (4,5 г, 6,15 ммоль) в THF (100 мл) при $-15^\circ C$ (баня лед/соль) добавляли по каплям бис-(триметилсилил)амид натрия (1,0 М в THF, 8,0 мл, 8,0 ммоль). После перемешивания при той же температуре в течение 25 мин, добавляли аллилйодид (1,68 мл, 18,4 ммоль) при $-15^\circ C$. После перемешивания при той же температуре в течение 1 ч, реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH_4Cl . Раствор экстрагировали $EtOAc$, и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% - 40% ацетон/гексан, градиентное элюирование) давала названное соединение (7a) (4,2 г, 88%) в виде желтой смолы, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 772.3 $[M+H]^+$.

Стадия В. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипент-4-ен-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (7b)



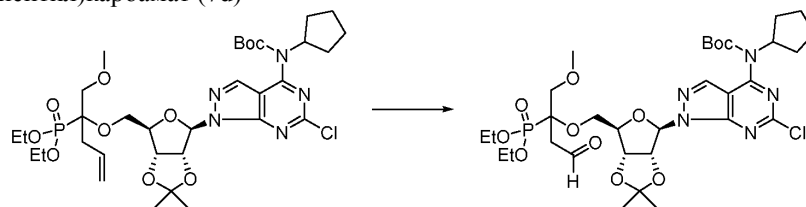
К перемешанному раствору соединения 7a (4,2 г, 5,44 ммоль) в $EtOH$ (82 мл) добавляли дихлорид кальция (2,72 г, 24,5 ммоль), с последующим добавлением $NaBH_4$ (926 мг, 24,5 ммоль) одной порцией при $0^\circ C$. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Эту смесь охлаждали до $0^\circ C$ и гасили добавлением 1N водной HCl . Раствор экстрагировали $EtOAc$, и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (1% - 5% $MeOH/DCM$, градиентное элюирование) давала названное соединение (7b) (2,97 г, 75%) в виде белого пенящегося твердого вещества, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 730.3 $[M+H]^+$.

Стадия С. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-метоксипент-4-ен-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (7c)



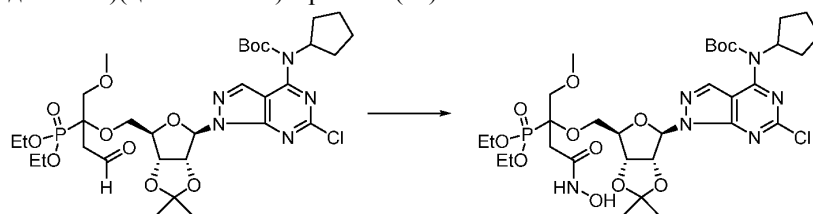
К перемешанному раствору соединения (7b) (3,1 г, 4,25 ммоль) и йодметана (2,9 мл, 46,7 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 509 мг, 12,7 ммоль) за одну порцию при 0°C. После перемешивания полученной в результате смеси в течение 10 мин при той же температуре, ее гасили насыщенным водным NH₄Cl. Раствор экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (1% - 5% MeOH/DCM, градиентное элюирование) давала названное соединение (7c) (1,81 г, 57%) в виде желтой смолы, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 744.3 [M+H]⁺.

Стадия D. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (7d)



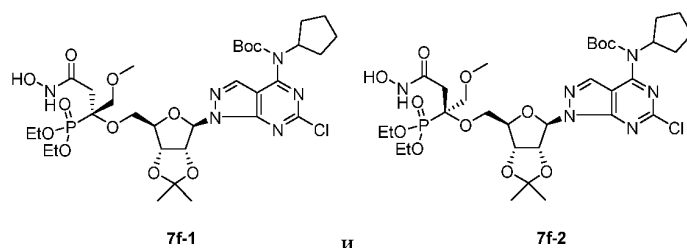
К раствору соединения 7c (1,71 г, 2,30 ммоль) и 2,6-лутидина (0,53 мл, 4,60 ммоль) в THF (74 мл) и воде (37 мл) добавляли перйодат натрия (2,95 г, 13,8 ммоль), с последующим добавлением осмат калия (VI) дигидрат (42,3 мг, 0,115 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенный органический слой промывали 10% водным Na₂S₂O₃, насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (5% - 40% ацетон/гексан, градиентное элюирование) давала названное соединение (7d) (1,55 г, 90%) в виде бесцветной смолы, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 746.3 [M+H]⁺.

Стадия E. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (7e)



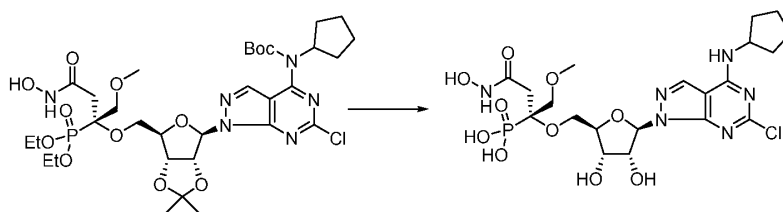
К смеси N-гидроксисукцинимида (359 мг, 3,11 ммоль) и йодбензол диацетата (1,0 г, 3,11 ммоль) добавляли MeCN (6,5 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате темнозеленую суспензию охлаждали до 0°C, добавляли раствор соединения 7d (1,55 г, 2,08 ммоль) в MeCN (6,5 мл). Эту смесь перемешивали при той же температуре в течение еще 1 ч. К этому бесцветному мутному раствору добавляли раствор гидроксиламина (50 мас.% в воде, 274 мг, 4,15 ммоль) при 0°C. После того как реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивания в течение 1 ч, ее разбавляли DCM. Раствор экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (1% - 5% MeOH/DCM, градиентное элюирование) давала названное соединение (7e) (1,26 г, 78%) в виде белого пенящегося твердого вещества, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 777.2 [M+H]⁺.

Стадия F. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (7f-1) и трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (7f-2)



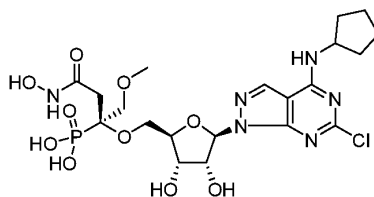
Диастереомеры разделяли с помощью хиральной колонки (CHIRALPAK AD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 10% IPA/гексан, изократическое элюирование, скорость потока 20 мл/мин). Изомер, элюирующийся первым с колонки произвольно обозначали 7f-1, другой изомер, элюирующийся вторым, произвольно обозначали 7f-2.

Стадия G. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)фосфоновая кислота (7)



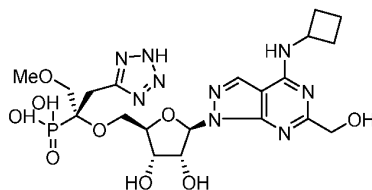
Названное соединение получали из соединения 7f-1 способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 1, стадия N. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 581.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.18-8.14 (1H, m), 6.24-6.20 (1H, m), 4.73 (1H, t, $J=4.0$ Гц), 4.58-4.46 (2H, m), 4.18-4.14 (1H, m), 4.08-4.04 (1H, m), 3.87-3.79 (2H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.82-2.66 (2H, m), 2.14-2.06 (2H, m), 1.83-1.57 (6H, m).

Пример 8. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4-(гидроксиамино)-1-метокси-4-оксобутан-2-ил)фосфоновая кислота

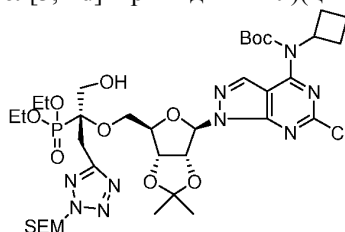


Названное соединение получали из соединения 7f-2 способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 1, стадия N. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 581.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.18-8.13 (1H, m), 6.24-6.19 (1H, m), 4.74 (1H, t, $J=4.0$ Гц), 4.58-4.47 (2H, m), 4.17-4.14 (1H, m), 4.03-4.00 (1H, m), 3.95-3.92 (1H, m), 3.87-3.82 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 3.55 (3H, s), 2.77-2.73 (2H, m), 2.13-2.08 (2H, m), 1.83-1.59 (6H, m).

Пример 9. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Циклобутиламино)-6-(гидроксиметил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота

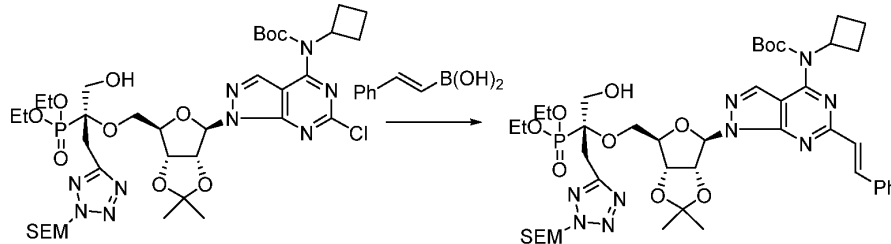


Стадия A. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклобутил)карбамат (9a)



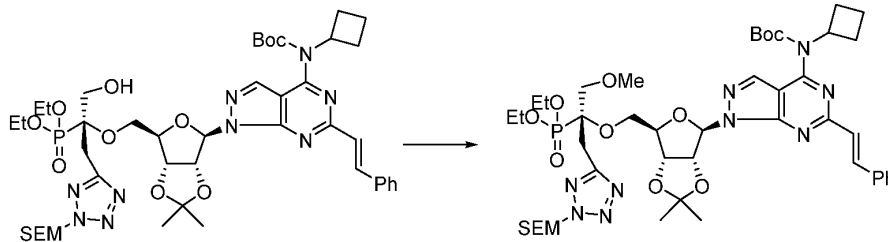
Названное соединение получали способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 3, стадии А-D.

Стадия В. трет-Бутилциклобутил (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(E)-стирил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)карбамат (9b)



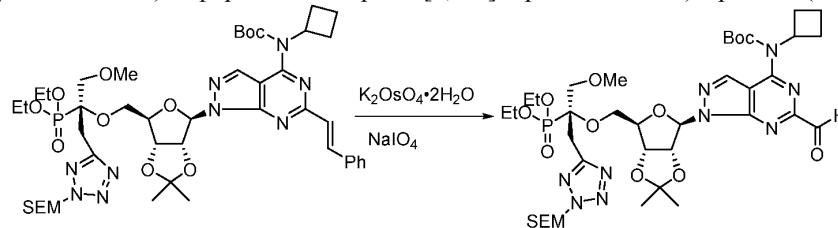
В колбу с соединением 9a (220 мг, 0,25 ммоль) добавляли THF (5,3 мл) и воду (1,77 мл). В эту смесь добавляли стирилбороновую кислоту (56,7 мг, 0,37 ммоль) и карбонат натрия (70,9 мг, 0,67 ммоль). После того как реакционную смесь продували аргоном, добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (28,6 мг, 0,02 ммоль) и эту смесь снова продували аргоном. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 17 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10% - 25% ацетон/гексан) с получением названного соединения (9b) (210 мг, 89%) в виде бледно-желтой пены, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 956.4 $[M+H]^+$.

Стадия С. трет-Бутилциклобутил (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-метокси-3-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(E)-стирил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)карбамат (9c)



Названное соединение получали из 9b способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 7, стадии С. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 970.5 $[M+H]^+$.

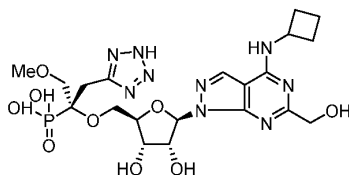
Стадия D. трет-Бутилциклобутил (1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-метокси-3-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-формил-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)карбамат (9d)



В колбу с соединением 9c (173 мг, 0,18 ммоль) добавляли THF (5,94 мл) и воду (2,97 мл). В этот раствор добавляли 2,6-лютидин (0,04 мл, 0,36 ммоль) и перйодат натрия (229 мг, 1,07 ммоль), с последующим добавлением осмата калия (3,3 мг, 0,01 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 ч, ее гасили водой и экстрагировали EtOAc.

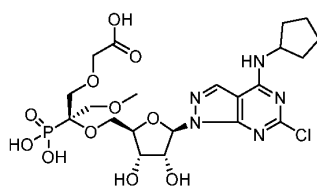
Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта (9d) (159 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 896.4 $[M+H]^+$.

Стадия Е. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(Циклобутиламино)-6-(гидроксиметил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-метокси-3-(2H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота (9)



Названное соединение получали из соединения 9d способами, аналогичными тем, которые описаны в примере 3, стадии С и Е. m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 572.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.41-8.27 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.56-4.80 (m, 5H), 4.25 (q, $J=4.73$ Гц, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 3.93 (br dd, $J=9.65, 4.38$ Гц, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.20-3.21 (m, 3H), 2.43-2.68 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 2H), 1.83-2.06 (m, 2H).

Пример 10. 2-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-метокси-2-фосфонопропокси)уксусная кислота

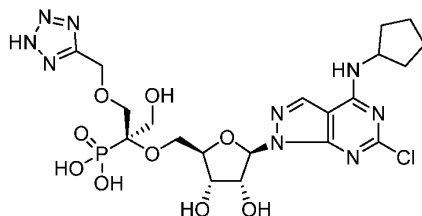


m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 596.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР of TFA salt (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1.54-1.76 (m, 4H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.75 (d, $J=9.35$ Гц, 2H), 3.86-3.96 (m, 3H), 4.03 (dd, $J=10.01, 4.46$ Гц, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.17 (q, $J=4.58$ Гц, 1H), 4.49 (t, $J=4.82$ Гц, 1H), 4.54 (t, $J=6.87$ Гц, 1H), 4.78 (t, $J=4.82$ Гц, 1H), 6.20 (d, $J=4.39$ Гц, 1H), 8.14 (s, 1H).

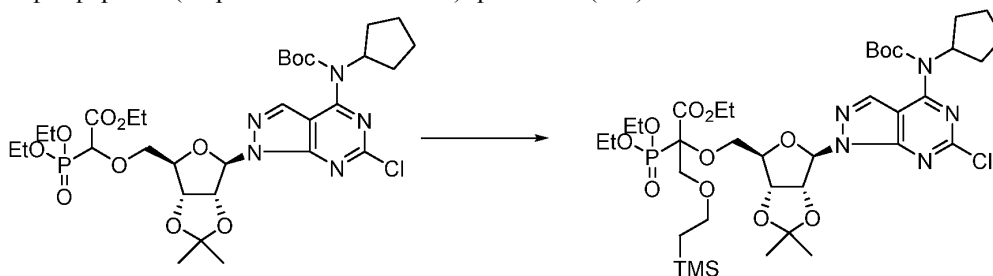
Примеры 11-24. Примеры 11-24 были синтезированы, как описано в примерах 1-10 и 25.

Пример	M+H Найдено	Молекулярная масса	Пример	M+H Найдено	Молекулярная масса
11	581,2	580,91	18	590,0	589,93
12	643,2	643	19	576,3	575,9
13	575,2	574,91	20	576,3	575,9
14	538,2	537,89	21	592,2	591,9
15	579,2	578,94	22	672,1	672,05
16	564,0	563,89	23	564,1	563,89
17	558,3	557,45	24	606,1	605,93

Пример 25. ((S)-1-((2H-Тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота

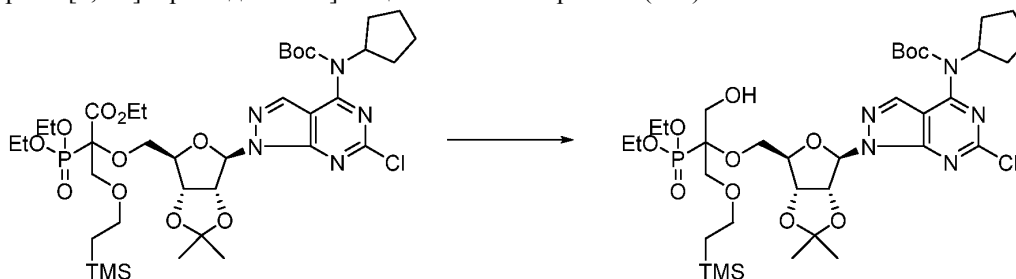


Стадия А. Этил 2-[[3аR,4R,6R,6aR)-4-[4-[трет-бутоксикарбонил(циклопентил)амино]-6-хлор-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси]-2-диэтоксифосфорил-3-(2-триметилсилилэтокси)пропаноат (25а)



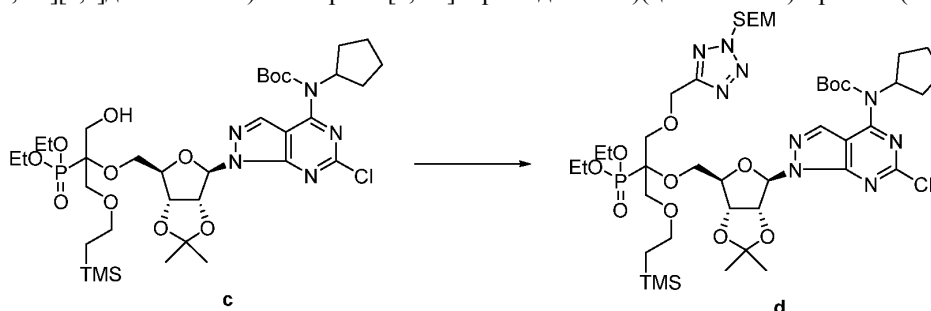
К раствору соединения из примера 1, стадия F (1f) (1,2 г, 1,64 ммоль) в THF (33 мл) добавляли по каплям бис-(триметилсилил)амид натрия (1,0 М в THF, 2,13 мл, 2,13 ммоль) при -15°C . После перемешивания при -15°C в течение 25 мин, добавляли тетра-н-бутиламмония йодид (303 мг, 0,820 ммоль), с последующим немедленным добавлением в раствор по каплям 2-(хлорметокси)этил(триметил)силана (0,863 мл, 4,92 ммоль). Эту смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, а затем гасили насыщенным водным NH_4Cl . Раствор разбавляли EtOAc и водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали (насыщенный солевой раствор), сушили (Na_2SO_4), и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (5-30% ацетон/гексан, градиентное элюирование) давала названное соединение (25а) (1,03 г, 73%) в виде светложелтого масла, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 862.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В. трет-Бутил N-[1-[(3аR,4R,6R,6аR)-6-[[1-диэтоксифосфорил-1-(гидроксиметил)-2-(2-триметилсилилэтокси)этокси]метил]-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-yl]-6-хлор-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-циклопентил-карбамат (25b)



К перемешанному раствору этил 2-[[3аR,4R,6R,6аR)-4-[4-[трет-бутоксикарбонил(циклопентил)амино]-6-хлор-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси]-2-диэтоксифосфорил-3-(2-триметилсилилэтокси)пропаноата (25а) (1,03 г, 1,19 ммоль) в EtOH (18 мл) добавляли дихлорид кальция (596 г, 5,37 ммоль), с последующим добавлением боргидрида натрия (203 мг, 5,37 ммоль) за одну порцию при 0°C . Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь снова охлаждали до 0°C , и эту смесь гасили 1N водной HCl, разбавляли EtOAc и водой. Раствор экстрагировали (EtOAc) и объединенные органические слои промывали (насыщенный солевой раствор), сушили (Na_2SO_4), и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (1-5% MeOH/DCM, градиентное элюирование) давала названное соединение (25b) (755 мг, 77%) в виде белого пенящегося твердого вещества, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 820.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

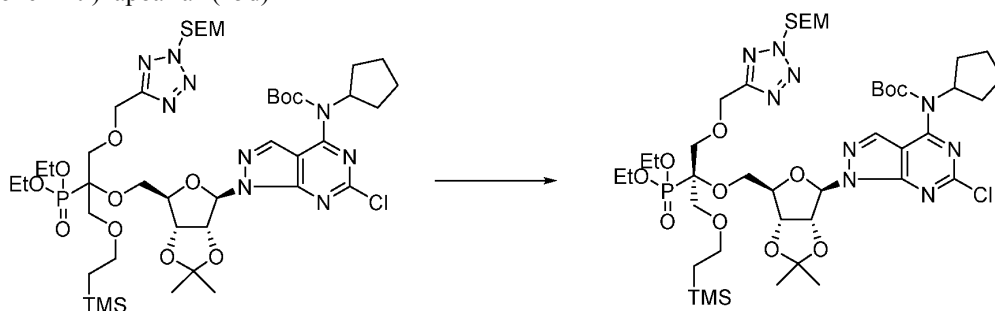
Стадия С. трет-Бутил(6-хлор-1-((3аR,4R,6R,6аR)-6-(((2-диэтоксифосфорил)-1-(2-(триметилсилил)этокси)-3-((2-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-циклопентил)карбамат (25с)



К раствору трет-бутил N-[1-[(3аR,4R,6R,6аR)-6-[[1-диэтоксифосфорил-1-(гидроксиметил)-2-(2-триметилсилилэтокси)этокси]метил]-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-yl]-6-хлор-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-циклопентил-карбамата (25b) (632 мг, 0,770 ммоль) и 5-

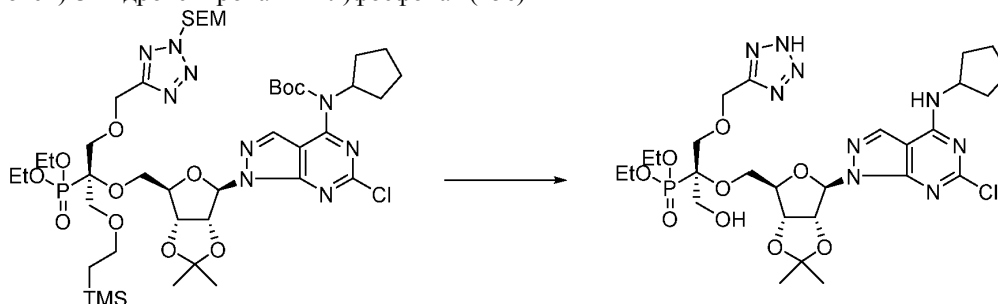
(бромметил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразола (1к-1) (1,13 г, 3,85 ммоль) и в DMF (5,0 мл) при 0°C добавляли NaH (60% минеральное масло, 77,0 мг, 1,93 ммоль) за одну порцию. После этого эту смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl, добавляли EtOAc и водой. Раствор экстрагировали (EtOAc), объединенные органические слои промывали (насыщенный солевой раствор), сушили (Na₂SO₄), и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией (5-30% ацетон/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (25с) (697 мг, 88%) в виде светло-желтой смолы.

Стадия D. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-(2-(триметилсилил)этокси)-3-((2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (25d)



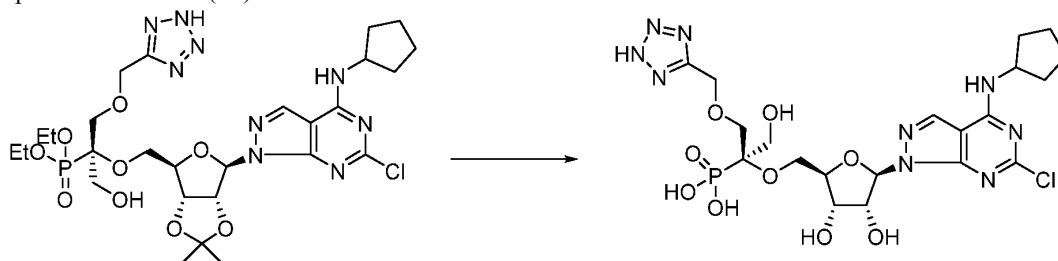
Диастереомеры со стадии С (25с) разделяли хиральной хроматографией (CHIRALPAK, AD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 5% IPA/гексан, изократическое элюирование, скорость потока 20 мл/мин), и второй элюируемый изомер идентифицировали как указанное в заголовке соединения (25d) и собирали.

Стадия E. Диэтил ((S)-1-((2Н-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфонат (25е)



К раствору трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-(2-(триметилсилил)этокси)-3-((2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамата (25d) (325 мг, 0,315 ммоль) в DCM (16 мл) добавляли по каплям диэтилэфират трифторида бора (0,233 мл, 1,89 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3,5 ч, реакционную смесь гасили триэтиламин (3,6 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Насыщенный водный NaHCO₃ (7,2 мл) добавляли в эту смесь и этот раствор разбавляли DCM и водой. Раствор экстрагировали (DCM) и объединенные органические слои промывали (насыщенный солевой раствор), сушили (Na₂SO₄), и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией (0-20% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением названного соединения (25е) (189 мг, 86%) в виде грязно-белого пенящегося твердого вещества, m/z (ИЭР, положительно заряженный ион) = 702.3 [M+H]⁺.

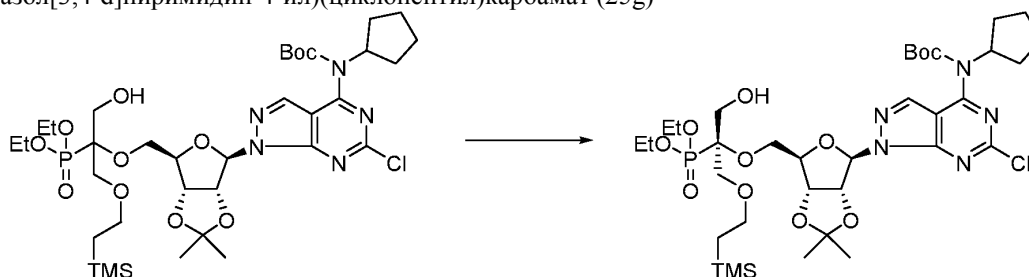
Стадия F. ((S)-1-((2Н-Тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1Н-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (25)



К раствору диэтил ((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоната (25e) (189 мг, 0,269 ммоль) в MeCN (13,5 мл) добавляли триэтиламин (0,751 мл, 5,38 ммоль) с последующим добавлением бромтриметилсилана (0,528 мл, 4,04 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания раствора при комнатной температуре в течение 4 ч, его концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в TFA/воде (1/3,10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Эту смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN/H₂O, 0,1% TFA, градиентное элюирование) с получением названного соединения (25) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (соль TFA, 107 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.08 (d, J=0.8 Гц, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.08 (dd, J=10.4, 4.0 Гц, 1H), 4.01-3.92 (m, 4H), 3.84 (dd, J=12.4, 7.6 Гц, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 6H); m/z (ИЭР, положительно заряженный ион)= 606.1 [M+H]⁺.

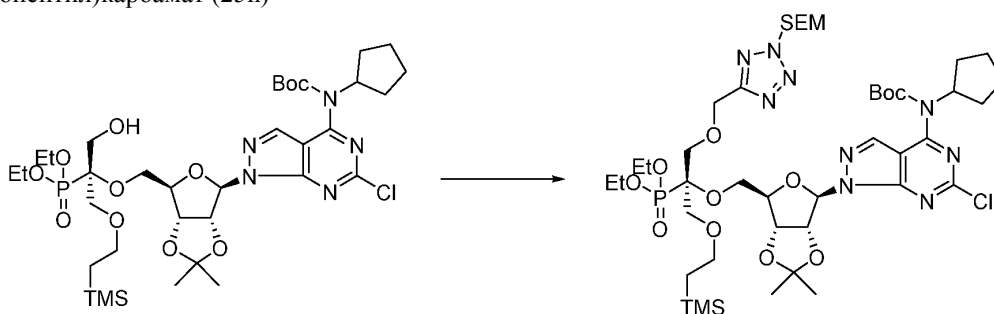
Альтернативно, пример 25, ((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоновую кислоту получали Стадиями G-1, описанными ниже.

Стадия G. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-(триметилсилил)этокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (25g)



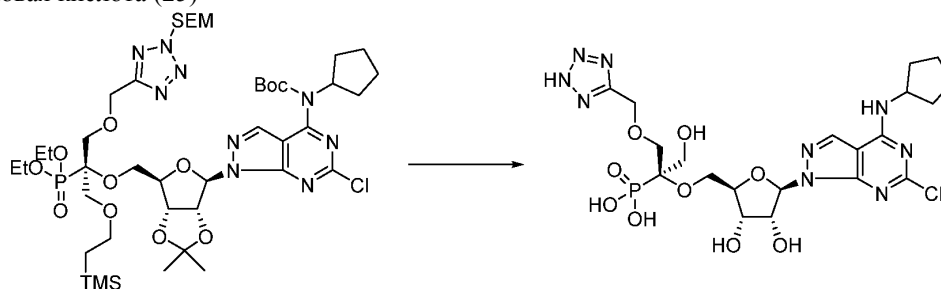
Диастереомеры из примера 25, стадия B (25b) разделяли хиральной хроматографией (CHIRALPAK, AD-H, 21×250 мм, 5 мкм, 5% IPA/гексан, изократическое элюирование, скорость потока 20 мл/мин, и второй элюируемый изомер идентифицировали как указанное в заголовке соединения (25g) и собирали.

Стадия H. трет-Бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-(2-(триметилсилил)этокси)-3-((2-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамат (25h)



К раствору трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-(триметилсилил)этокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамата (25g) (2,07 г, 2,52 ммоль) и 5-(бромметил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразола (1k-1) (2,96 г, 10,1 ммоль) в DMF (12.5 мл) при 0°C добавляли NaN (60% минеральное масло, 252 мг, 6,31 ммоль) за одну порцию. После этого эту смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl, разбавляли EtOAc и водой. Раствор экстрагировали (EtOAc) и объединенные органические слои промывали (насыщенный солевой раствор), сушили (Na₂SO₄), и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией (5-30% ацетон/гексан, градиентное элюирование) с получением названного соединения (25h) (2,2 г, 84%) в виде светло-желтой смолы.

Стадия I. ((S)-1-((2H-тетразол-5-ил)метокси)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(циклопентиламино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-гидроксипропан-2-ил)фосфоновая кислота (25)



К раствору трет-бутил(6-хлор-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(диэтоксифосфорил)-1-(2-(триметилсилил)этокси)-3-((2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-тетразол-5-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-ил)(циклопентил)карбамата (25h) (8,00 г, 7,75 ммоль) в MeCN (300 мл) добавляли триэтиламин (16,2 мл, 116 ммоль) с последующим добавлением бромтриметилсилана (10,1 мл, 77,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания раствора в течение 15 ч, его концентрировали под пониженным давлением и проводили азеотропную перегонку с толуолом (2 раза). Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические слои промывали еще раз водой и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное твердое вещество растворяли в TFA/воде 1/1,280 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Эту смесь концентрировали под пониженным давлением, остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (15-35% ACN/H₂O, 0.1% TFA, градиентное элюирование) с получением названного соединения (25) в виде твердого вещества белого цвета (соль TFA, 3,1 г, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.08 (d, J=0.8 Гц, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.08 (dd, J=10.4, 4.0 Гц, 1H), 4.01-3.92 (m, 4H), 3.84 (dd, J=12.4, 7.6 Гц, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 6H); m/z (ИЭР, положительно заряженный ион)= 606.1 [M+H]⁺.

Примеры 26-60. Примеры 26-60 были синтезированы, как описано в примерах 1-10 и 25.

Пример	M+H Найдено	Молекулярная масса	Пример	M+H Found	Молекулярная масса
26	592,2	591,9	44	660,3	660,02
27	592,2	591,9	45	660,2	660,02
28	550,0	549,86	46	552,1	551,87
29	550,0	549,86	47	624,3	623,94
30	564,3	563,89	48	624,1	623,94
31	564,1	563,89	49	562,2	561,87
32	564,2	563,89	50	606,5	605,54
33	564,2	563,89	51	622,2	621,92
34	578,0	577,92	52	592,2	591,9
35	577,9	577,92	53	650,5	649,59
36	567,1	566,89	54	592,2	591,9
37	567,1	566,89	55	592,0	591,9
38	620,2	619,95	56	668,3	668
39	620,2	619,95	57	570,1	569,95
40	664,2	664,01	58	606,3	605,93
41	658,2	657,96	59	623,2	622,98
42	658,0	657,96	60	654,1	653,97
43	560,2	559,9			

II. Биологическая оценка.

Пример А1. Биохимический анализ.

Условия проведения анализа.

Объем анализа: 70 мкл.

Объем реакции: 50 мкл.

CD73: 0,3208 нМ.

AMP: 15 мкМ.

Аналитический буфер: 25 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 0,01% Brij-35, 0,01% BSA, 5 мМ MgCl₂.

Процедура анализа.

Использовали 384 луночный прозрачный планшет.

Проводили титрование дозы тестируемых соединений в аналитическом буфере, 10 точек 1/2 логарифмического титрования в повторах, начиная с 100 мкМ.

Добавляли 25 мкл CD73 в каждую лунку для получения конечной концентрации 320 пМ.

Инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин.

Добавляли 25 мкл AMP в каждую лунку для получения конечной концентрации 15 мкМ.

Инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин.

Добавляли 10 мкл Малахитового зеленого реактива А, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин.

Добавляли 10 мкл Малахитового зеленого реактива В, инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин.

Считали абсорбцию на планшетном анализаторе Envision с использованием фильтра возбуждения: Су5 620 нМ.

Была проведена количественная оценка способности соединений, описанных в настоящем изобретении, ингибировать активность CD73, и были определены соответствующие значения IC₅₀. В табл. 2 представлены биохимические значения IC₅₀ соединений, описанных в настоящем изобретении.

Таблица 2

Пример	CD73_Биохим нМ	Пример	CD73_Биохим нМ
1	A	31	A
2	A	32	B
3	A	33	A
4	B	34	B
5	A	35	A
6	A	36	A
7	A	37	A
8	A	38	A
9	A	39	A
10	B	40	A
11	A	41	A
12	A	42	A
13	B	43	A
14	A	44	A
15	B	45	A
16	A	46	A
17	A	47	B
18	A	48	A
19	A	49	B
20	B	50	A
21	A	51	A
22	A	52	A
23	A	53	A
24	A	54	A
25	A	55	A
26	A	56	A
27	A	57	B
28	B	58	A
29	A	59	A
30	B	60	A

A: $IC_{50} \leq 10$ нМ;

B: 10 нМ $< IC_{50} \leq 100$ нМ;

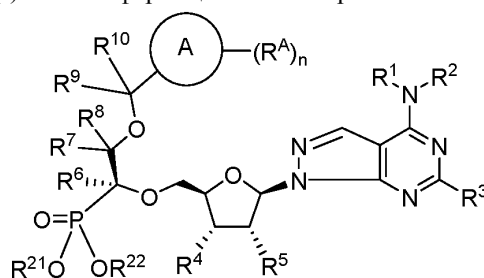
C: 100 нМ $< IC_{50} \leq 1$ мкМ;

NT: не проверено.

Описанные здесь примеры и варианты осуществления предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления различные модификации или изменения должны быть включены в объем раскрытия и в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (Ic);

где R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{30} арил), C_1 - C_6 алкил(гетероарил), C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_{15} циклоалкил) или C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, алкинил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил и гетероарил независимо обязательно замещен одним, двумя или тремя R^{1a} ; или

R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{1b} ;

каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{30} арил), C_1 - C_6 алкил(гетероарил), C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_{15} циклоалкил) или C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил);

R^3 представляет собой галоген;

R^4 и R^5 представляют собой OH ;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 алкил(гетероарил) или C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_{15} циклоалкил); где указанный алкил, C_3 - C_{15} циклоалкил, и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{6a} ;

каждый R^{6a} представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил или гетероарил;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} представляют собой водород;

кольцо A представляет собой тетразолил;

n равно 0;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, алкинил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{13a} ;

каждый R^{14} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, алкинил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{14a} ;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, алкинил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{15a} ; или

R^{15} и R^{16} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R^{15b} ;

каждый R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{15} циклоалкил, гетероциклоалкил, C_6 - C_{30} арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(C_6 - C_{30} арил), C_1 - C_6 алкил(гетероарил), C_1 - C_6 алкил(C_3 - C_{15} циклоалкил) или C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил);

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

каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил,

C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₁₅ циклоалкил, гетероциклоалкил, C₆-C₃₀ арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, C₃-C₁₅ циклоалкил, гетероциклоалкил, C₆-C₃₀ арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, -ОН, C₁-C₆ алкилом или C₁-C₆ галогеналкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₁₅ циклоалкил, гетероциклоалкил, C₆-C₃₀ арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, C₃-C₁₅ циклоалкил, гетероциклоалкил, C₆-C₃₀ арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, -ОН, C₁-C₆ алкилом или C₁-C₆ галогеналкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₁₅ циклоалкил, гетероциклоалкил, C₆-C₃₀ арил или гетероарил; где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, C₃-C₁₅ циклоалкил, гетероциклоалкил, C₆-C₃₀ арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, галогеном, -ОН, C₁-C₆ алкилом или C₁-C₆ галогеналкилом; или

R^c и R^d взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя оксо, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом или C₁-C₆ гидроксиалкилом;

где "гетероциклоалкил" относится к 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы;

"гетероарил" относится к 5-14-членному радикалу кольцевой системы, включающему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы; и

"гетероалкил" состоит из 1-6 атомов углерода и одного или более атомов, отличных от углерода: кислорода, азота, серы.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой C₃-C₁₅ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1a}.

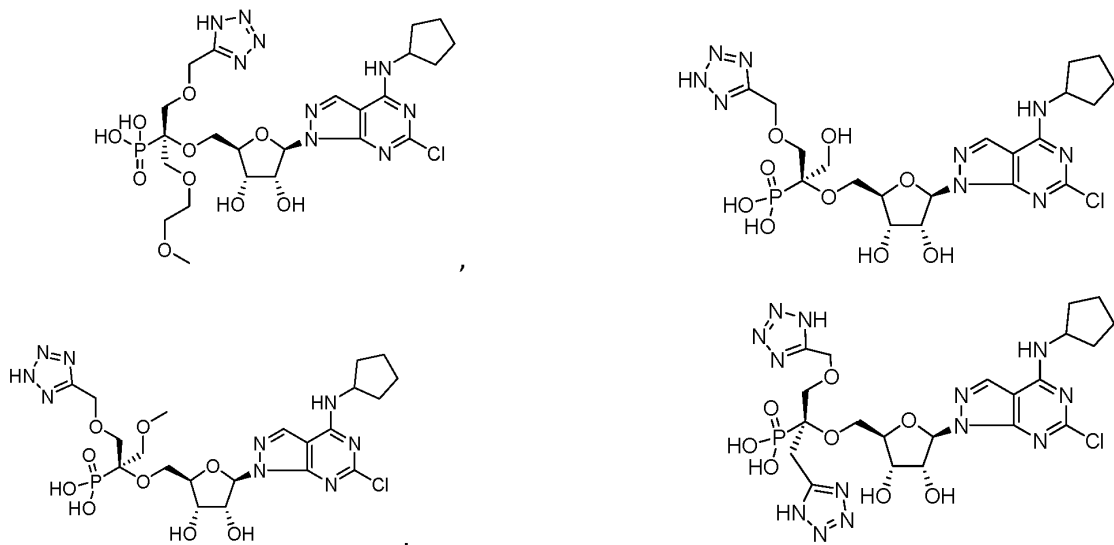
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой C₃-C₁₅ циклоалкил.

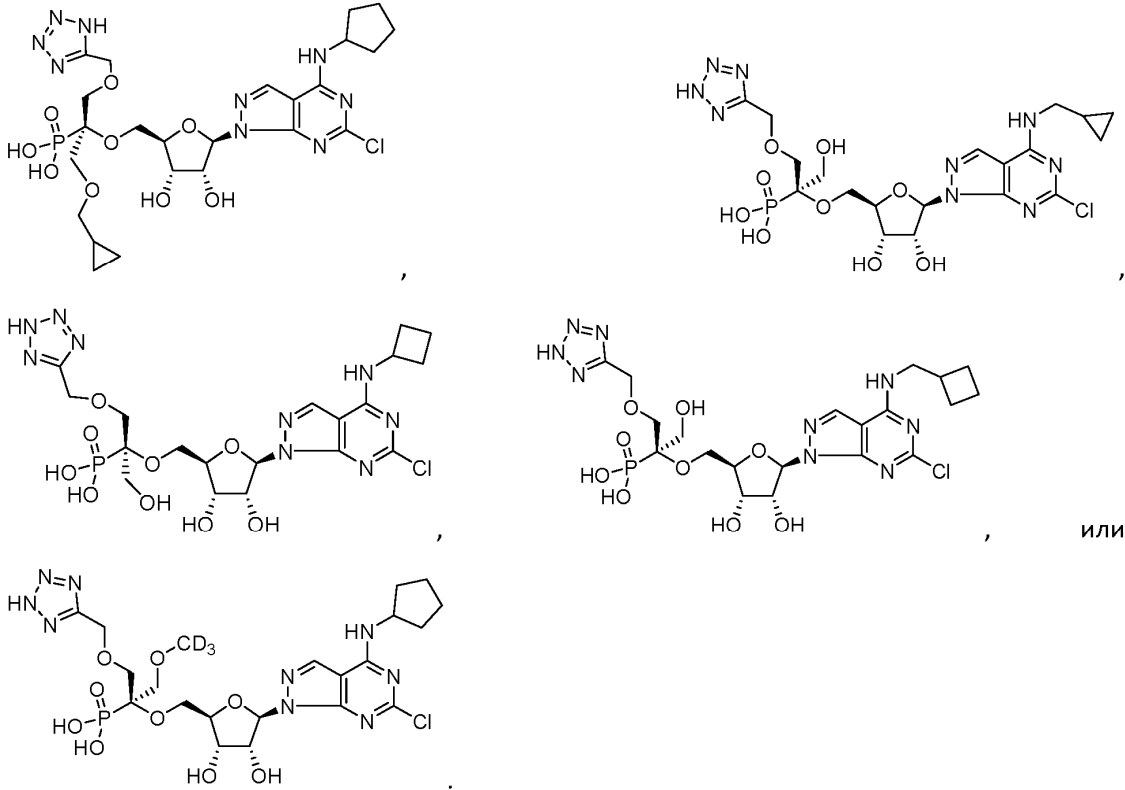
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой водород.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой C₁-C₆ гидроксиалкил или C₁-C₆ гетероалкил; где указанный алкил независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{6a}.

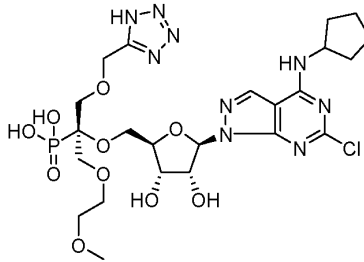
6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой C₁-C₆ гидроксиалкил.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой

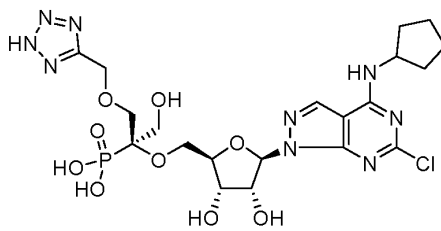




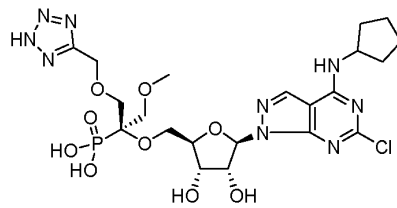
8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



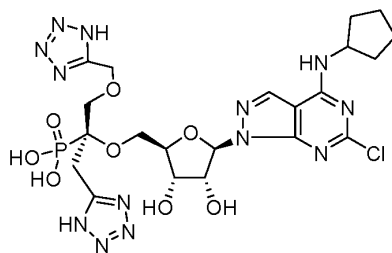
9. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



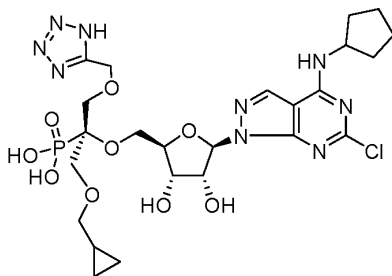
10. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



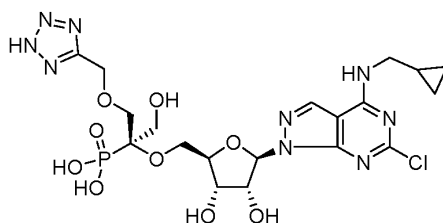
11. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



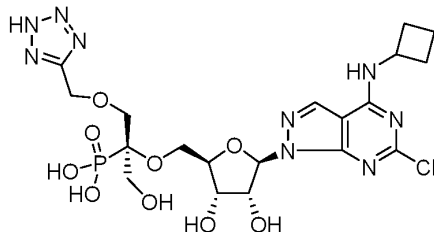
12. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



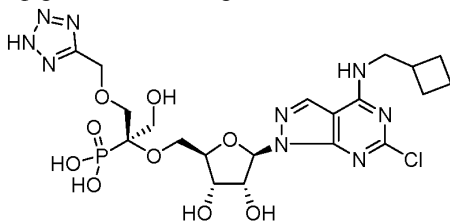
13. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



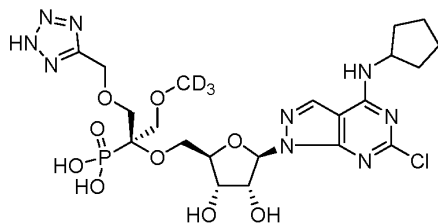
14. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



15. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



16. Соединение по п.7, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, ассоциированного с экспрессией CD73, у субъекта.

19. Применение фармацевтической композиции по п.17 для лечения рака, ассоциированного с экспрессией CD73, у субъекта.

20. Применение по п.18 или 19, где указанный рак, ассоциированный с экспрессией CD73, представляет собой рак легких, меланому, рак молочной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак желудка, рак желчного пузыря, рак предстательной железы, рак почек, лейкоз, лимфому или множественную миелому.

21. Применение по п.20, где рак представляет собой множественную миелому.

22. Применение по п.21, где множественная миелома представляет собой вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток или солитарную плазмоцитому.

