

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034786

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.20

(21) Номер заявки
201890450

(22) Дата подачи заявки
2016.08.11

(51) Int. Cl. C07H 21/00 (2006.01)
A61K 31/7084 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ STING

(31) 62/204,677; 62/268,723; 62/356,125

(32) 2015.08.13; 2015.12.17; 2016.06.29

(33) US

(43) 2018.07.31

(86) PCT/US2016/046444

(87) WO 2017/027646 2017.02.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

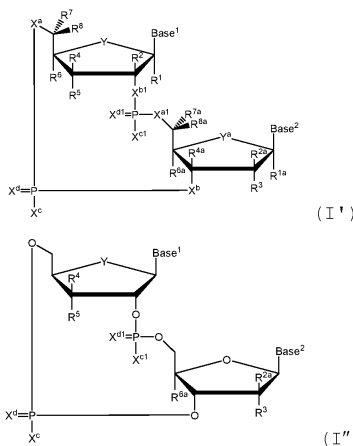
(72) Изобретатель:
Алтман Майкл Д., Андресен Брайан,
Чанг Вонсук, Чайлдере Мэттью
Ллойд, Кьюмминг Джаред Н., Хейдл
Эндрю Марк, Хендерсон Тимоти
Дж., Джевелл Джеймс П., Лян Жуй,
Лим Чжонгвон, Лю Хун, Лу Минь,

Нортруп Алан Б., Отте Райан Д., Сиу
Тони, Троттер Бенджамин Уэсли,
Труонг Куанг Т., Уолш Шон П., Чжао
Кейк (US)

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

(56) WO-A1-2014179335
WO-A1-2014189805
XU ZHANG ET AL.: "Cyclic GMP-
AMP Containing Mixed Phosphodiester Linkages
Is An Endogenous High-Affinity Ligand for
STING", MOLECULAR CELL., vol. 51, no.
2, 1 July 2013 (2013-07-01), pages 226-235,
XP55300246, US, ISSN: 1097-2765, DOI:10.1016/
j.molcel.2013.05.022, fig. 1A

(57) В изобретении предоставлен класс полициклических соединений общей формулы (I') или общей формулы (I''), где Base¹, Base², Y, Y^a, X^a, X^{a1}, X^b, X^{b1}, X^c, X^{c1}, X^d, X^{d1}, R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ и R^{8a} являются такими, как определено в изобретении, которые могут быть пригодны в качестве индукторов продуцирования интерферона типа I, в частности в качестве агентов, активных в отношении STING. Также предоставлены фармацевтическая композиция, содержащая указанные соединения, и способы синтеза соединений.



034786 B1

034786 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к циклическим динуклеотидным соединениям и их производным, которые могут быть пригодны в качестве агонистов STING (стимулятор генов интерферонов), которые активируют сигнальный путь STING. Настоящее изобретение также относится к способам синтеза и применению таких циклических динуклеотидных соединений.

Уровень техники

Иммунная система эволюционировала, чтобы распознавать и нейтрализовать угрозы различного типа с целью поддержания гомеостаза хозяина, и, как правило, ее подразделяют на две части: адаптивную и врожденную. Адаптивная иммунная система специализируется на распознавании антигенов, которые в естественных условиях не экспрессируются в организме хозяина как чужеродных, и на генерации ответа на антиген посредством координированных действий многих подгрупп лейкоцитов.

Отличительным признаком адаптивного иммунного ответа является его способность формировать "память" или длительный иммунитет к обнаруженному антигену. Хотя этот специфический и длительный эффект является важным для здоровья и выживания хозяина, в случае адаптивного иммунного ответа для создания полноценного ответа требуется какое-то время.

Врожденная иммунная система компенсирует эту временную задержку и специализируется на быстрой реакции на различные повреждения или сигналы опасности. Она обеспечивает первую линию защиты против бактерий, вирусов, паразитов и других источников инфекции, но также решительно реагирует на некоторые сигналы опасности, связанные с повреждением клетки или ткани. Врожденная иммунная система не имеет специфичности к антигенам, но реагирует посредством множества различных эффекторных механизмов. Опсонизация, фагоцитоз, активация системы комплемента и продуцирование растворимых биоактивных молекул, таких как цитокины или хемокины, - все эти механизмы задействованы в генерации ответа врожденной иммунной системой. Отвечая на эти вышеописанные молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью повреждения (DAMP), или молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP), врожденная иммунная система способна обеспечивать основную защиту хозяина против источников опасности широкого спектра.

Несвязанные цитозольные ДНК и РНК входят в число этих PAMP и DAMP. Недавно было продемонстрировано, что основным сенсором для цитозольной ДНК является cGAS (циклическая GMP-AMP синтаза). При распознавании цитозольной ДНК cGAS катализирует образование циклического динуклеотида 2'-3'-cGAMP, атипичного второго мессенджера, который образует прочную связь с ER-трансмембранным адапторным белком STING. cGAMP-связанный STING претерпевает конформационное изменение и перемещается в перинуклеарный компартмент, где индуцирует активацию важных факторов транскрипции IRF-3 и NF-κB. Это приводит к сильной индукции интерферонов типа I и продуцированию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF-α и IFN-γ.

Важность интерферонов типа I и провоспалительных цитокинов в различных клетках иммунной системы установлена очень хорошо. В частности, эти молекулы существенно усиливают активацию Т-клеток путем повышения способности дендритных клеток и макрофагов поглощать, процессировать, презентировать и кросс-презентировать антигены Т-клеткам. Способность этих антиген-презентирующих клеток стимулировать Т-клетки усиливается за счет активации важных костимулирующих молекул, таких как CD80 или CD86. Наконец, интерфероны типа I могут быстро задействовать свои когнатные рецепторы и запустить активацию генов, стимулируемых интерфероном, которые могут в значительной степени содействовать активации клеток адаптивной иммунной системы.

С терапевтической точки зрения показано, что интерфероны типа I имеют противовирусную активность путем прямого подавления вируса гепатита В и вируса гепатита С и стимулирования иммунного ответа на инфицированные вирусом клетки. Соединения, которые могут индуцировать продуцирование интерферона типа I, используются в вакцинах, где они действуют в качестве адъювантов, усиливая специфические иммунные ответы на антигены и минимизируя побочные эффекты за счет уменьшения дозы и расширения иммунного ответа.

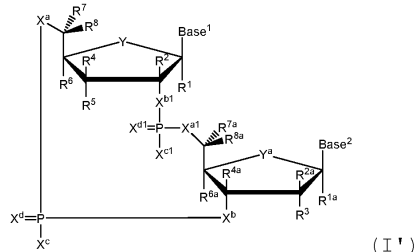
Кроме того, интерфероны и соединения, которые могут индуцировать продуцирование интерферонов, могут оказаться полезными для лечения рака у человека. Такие молекулы потенциально пригодны в качестве противораковых агентов, действующих множеством различных способов. Интерфероны могут напрямую подавлять пролиферацию опухолевых клеток у человека и могут обеспечивать синергический эффект с различными одобренными химиотерапевтическими агентами. Интерфероны типа I могут в значительной степени усиливать противоопухолевые иммунные ответы, индуцируя активацию клеток как адаптивной, так и врожденной иммунных систем. Наконец, можно подавить процесс инвазии опухоли с помощью интерферонов посредством модуляции экспрессии фермента, связанной с ремоделированием тканей.

Учитывая потенциал интерферонов типа I и соединений, индуцирующих интерферон типа I в качестве противовирусных и противораковых агентов, остается потребность в новых агентах, которые способны индуцировать эффективное продуцирование интерферона типа I. С увеличением объема данных, демонстрирующих, что сенсорный путь cGAS-STING цитозольной ДНК обладает значительной способ-

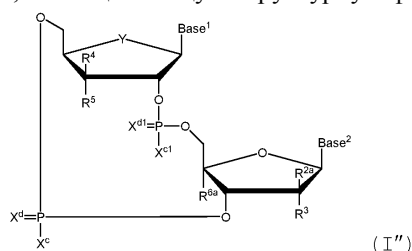
ностью индуцировать интерфероны типа I, разработка агентов, активирующих STING, быстро занимает важное место в современной противоопухолевой терапии.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым циклическим динуклеотидным соединениям общей формулы (I') и/или общей формулы (I''). В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим общую структурную формулу (I')



или их фармацевтически приемлемым солям, описанным в настоящей заявке. Настоящее изобретение также относится к соединениям, имеющим общую структурную формулу (I'')



или их фармацевтически приемлемым солям, описанным в настоящей заявке.

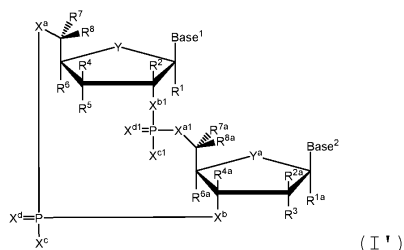
Варианты осуществления изобретения включают соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'') и их фармацевтически приемлемые соли, а также синтез и выделение соединений общей формулы (I') и/или соединений общей формулы (I'') и их фармацевтически приемлемых солей. Также раскрыто применение соединений общей формулы (I') и/или соединений общей формулы (I'').

Другие варианты осуществления, аспекты и признаки настоящего изобретения либо дополнительно описаны, либо будут очевидными из приведенного ниже описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

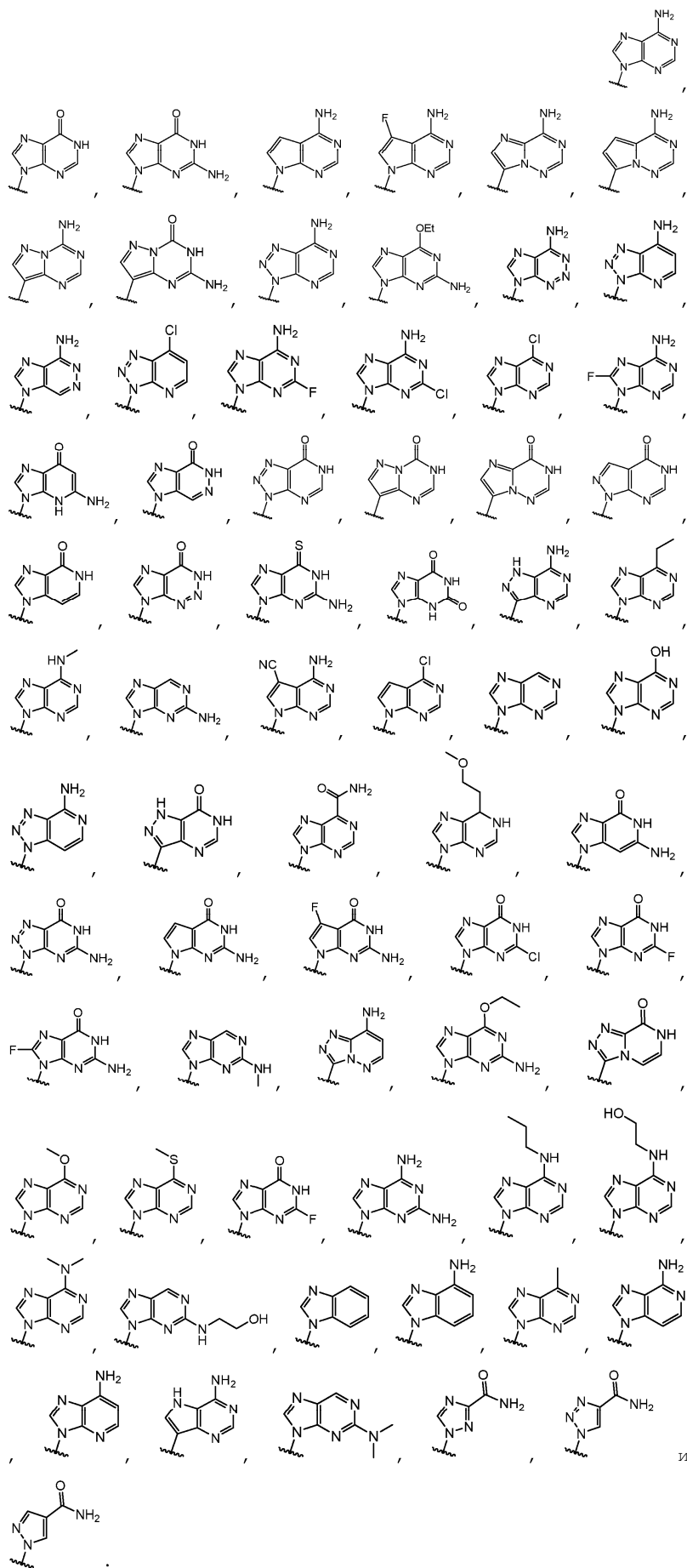
Настоящее изобретение включает указанные выше соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'') и их фармацевтически приемлемые соли. Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли пригодны в качестве агентов для индуцирования продуцирования интерферонов.

Первый вариант осуществления изобретения относится к циклическим динуклеотидным соединениям общей формулы (I')



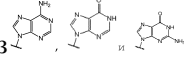
или их фармацевтически приемлемой соли,

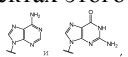
где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей из



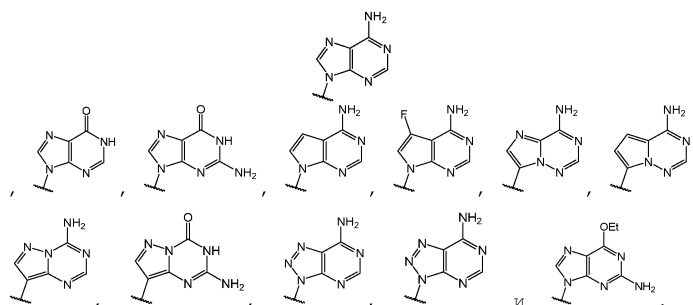
каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из $-O-$ и $-S-$; каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O ; каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O ; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S ; каждый из R^1 и R^{1a} независимо представляет собой H ; каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и C_1-C_6 алкила, где указанные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; R^5 выбирают из группы, состоящей из $H, F, OH, NH_2, N_3, C_1-C_6$ алкила и $-O-C_1-C_6$ алкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил и $-O-C_1-C_6$ алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из $F, Cl, Br, I, OH, CN, NR^9R^9$ и N_3 ; каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила, где указанные R^6 и R^{6a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил и C_2-C_6 алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^7 и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила, где указанные R^7 и R^{7a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^8 и R^{8a} независимо представляет собой H ; каждый R^9 независимо представляет собой H ; необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; и необязательно R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^5 .

В конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH , каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O , R^2 представляет собой H , каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H , каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой

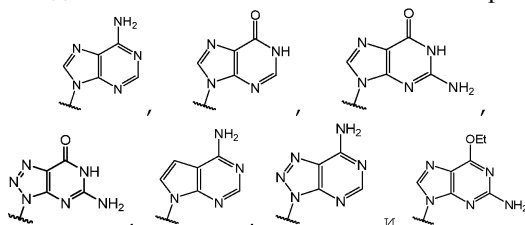
H и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из , оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH .

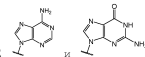
В других конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из , R^{2a} представляет собой F и R^5 представляет собой F , по меньшей мере один из X^c и X^{c1} представляет собой SR^9 .

В первом аспекте этого варианта осуществления каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



В конкретных примерах каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



В более конкретных примерах каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') описанного выше варианта осуществления.

Во втором аспекте этого варианта осуществления каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из $H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N_3, CF_3, CH_3, CH_2OH$ и CH_2CH_3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') или в описанном выше первом аспекте.

В третьем аспекте этого варианта осуществления каждый R^3 выбирают из группы, состоящей из H ,

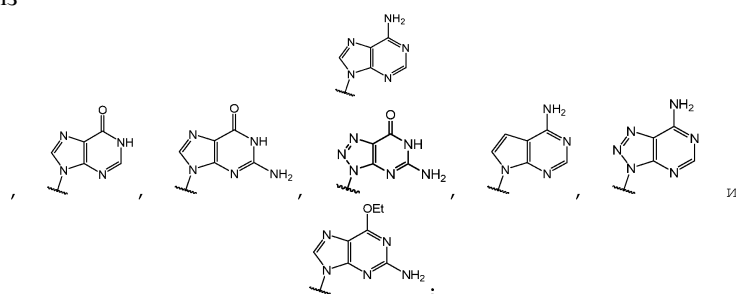
F, Cl, I, Br, OH, CN, N₃, CF₃, CH₃, CH₂OH и CH₂CH₃. В более конкретных примерах R³ выбирают из NH₂ и N₃. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') или в описанных выше первом-втором аспектах.

В четвертом аспекте этого варианта осуществления каждый из R⁴ и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N₃, CF₃, CH₃, CH₂OH и CH₂CH₃. В более конкретных примерах каждый из R⁴ и R^{4a} представляет собой F. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') или в описанных выше первом-третьем аспектах.

В пятом аспекте этого варианта осуществления каждый R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N₃, CF₃, CH₃, CH₂OH и CH₂CH₃. В более конкретных примерах R⁵ выбирают из NH₂ и N₃. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') или в описанных выше первом-четвертом аспектах.

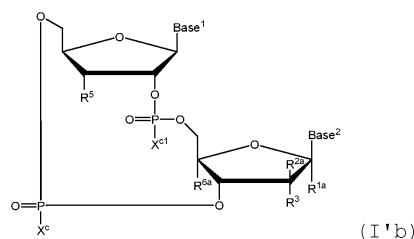
В шестом аспекте этого варианта осуществления каждый из R⁷ и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и CH₃. В более конкретных примерах R^{7a} представляет собой CH₃. В дополнительных примерах каждый из R⁷ и R^{7a} представляет собой H. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') или в описанных выше первом-пятом аспектах.

В седьмом аспекте этого варианта осуществления каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей из



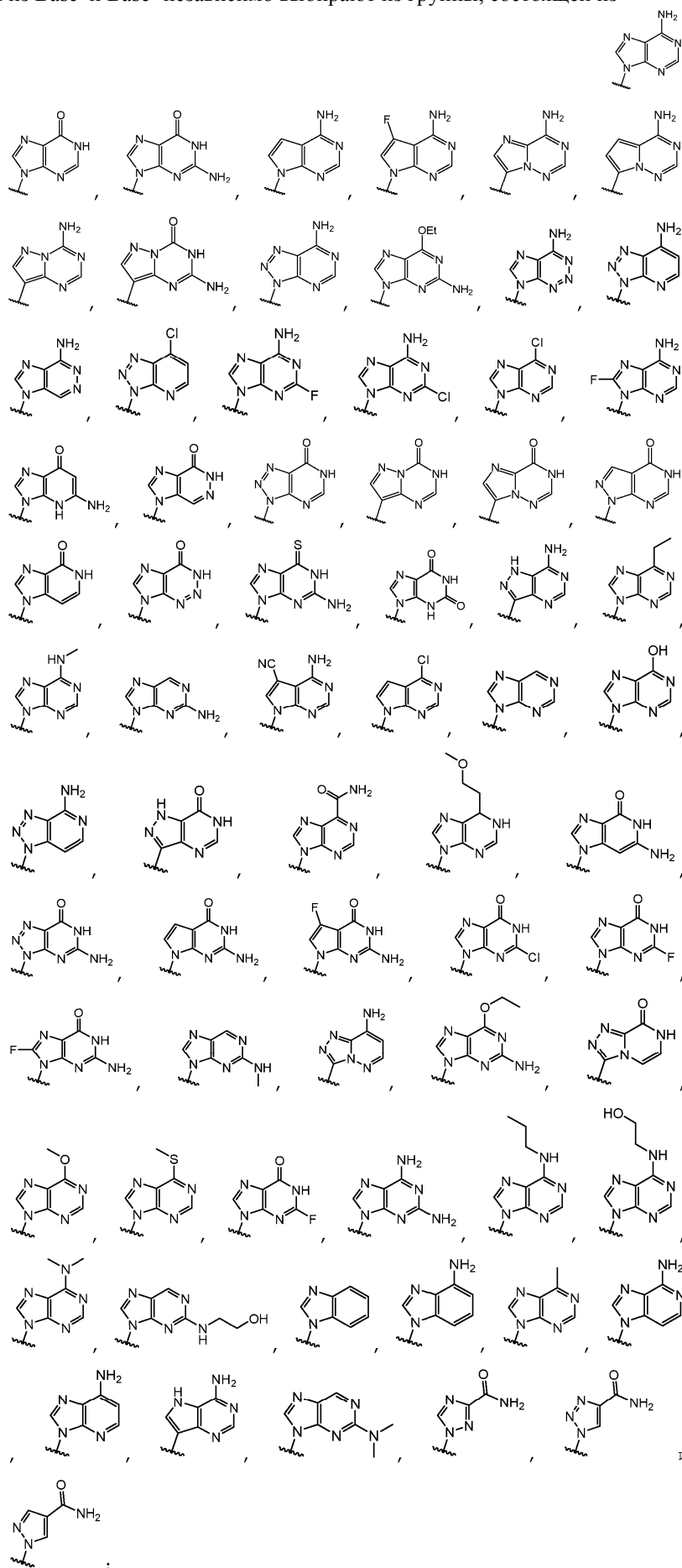
каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O; каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из R¹ и R^{1a} представляет собой H; каждый из R² и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C₁-C₆ алкила, где указанные R² и R^{2a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C₁-C₆ алкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁-C₆ алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; каждый из R⁴ и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила, где указанные R⁴ и R^{4a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH₂, N₃ и C₁-C₆ алкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁-C₆ алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN, NR⁹R⁹ и N₃; оба R³ и R⁵ не выбирают из группы, состоящей из OH и C₁-C₆ алкила, замещенного OH; каждый из R⁶ и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила, где указанные R⁶ и R^{6a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; каждый из R⁷ и R^{7a} представляет собой H; каждый из R⁸ и R^{8a} представляет собой H; каждый R⁹ независимо представляет собой H; необязательно R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена таким образом, что там, где R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, указанный O присоединен в положении R³. Во всех примерах этого аспекта все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I').

В восьмом аспекте этого варианта осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'b)



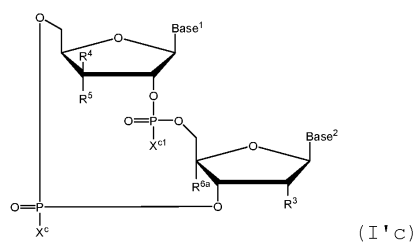
или его фармацевтически приемлемую соль,

где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей из



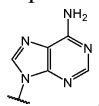
каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ; R^{1a} представляет собой H; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила, где указанный R^{2a} , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 и C_1-C_6 алкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из OH и C_1-C_6 алкила, замещенного OH; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила; каждый R^9 независимо представляет собой H и необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше варианта осуществления.

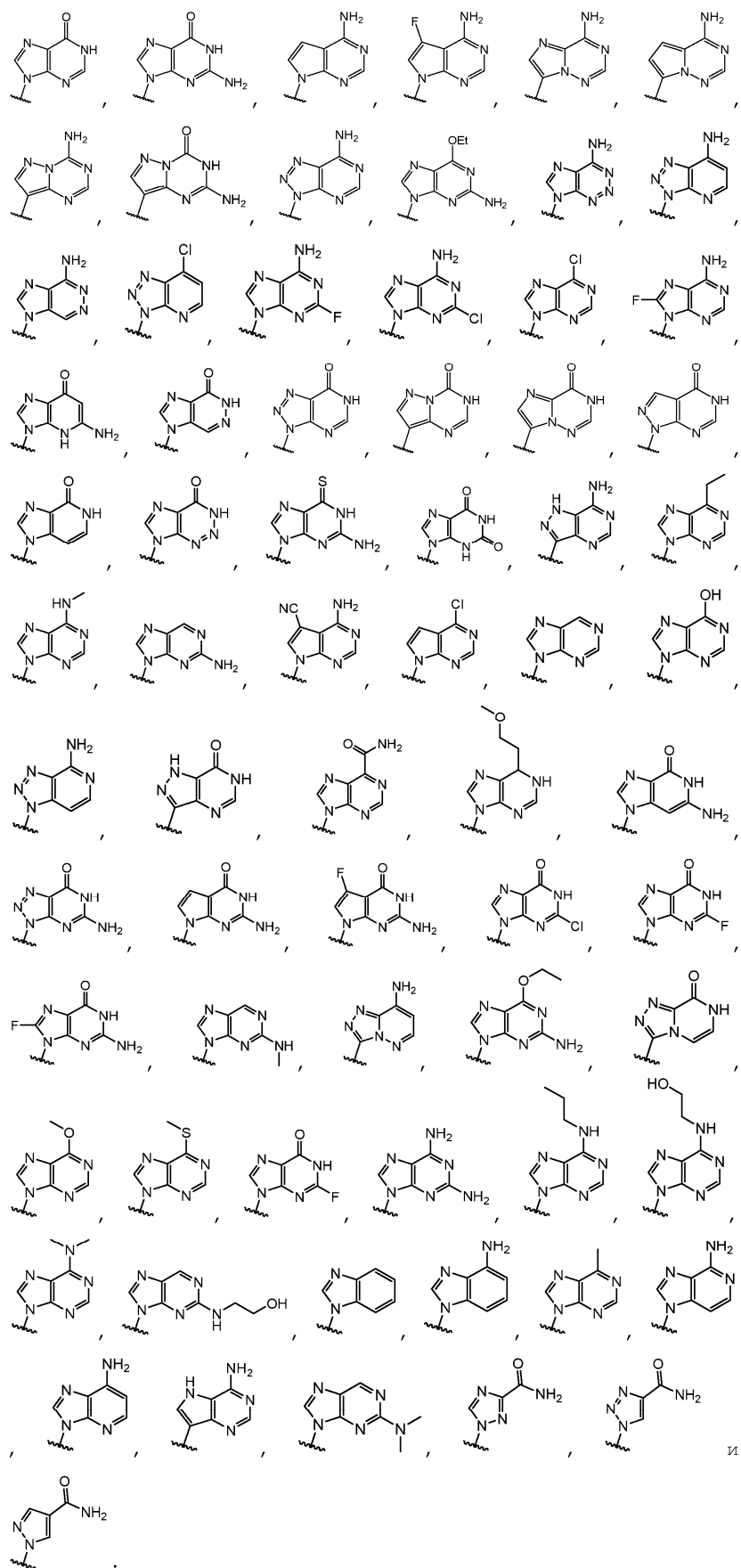
В девятом аспекте этого варианта осуществления соединения формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'c)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



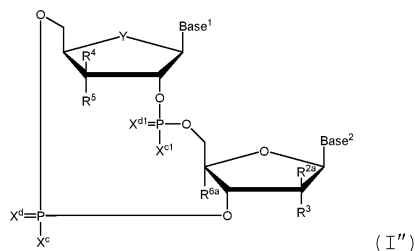


каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ; R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1 - C_6 алкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R^4 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и C_1 - C_6 алкила, где указанный R^4 , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил,

замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 и C_1-C_6 алкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F и C_1-C_6 алкила, где указанный R^{6a} , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; каждый R^9 независимо представляет собой H. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше варианта осуществления.

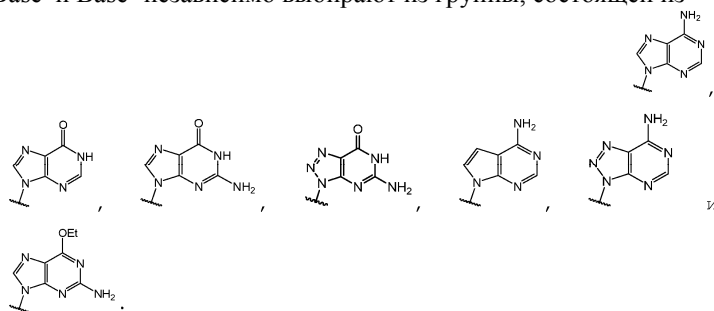
Десятый аспект первого варианта осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение согласно любому соединению общей формулы (I') приведенного выше первого варианта осуществления или описанному выше в первом-девятом аспектах или его фармацевтически приемлемую соль; и (б) фармацевтически приемлемый носитель.

Второй вариант осуществления относится к циклическим динуклеотидным соединениям общей формулы (I'')

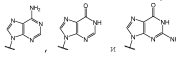


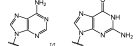
или их фармацевтически приемлемой соли,

где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из

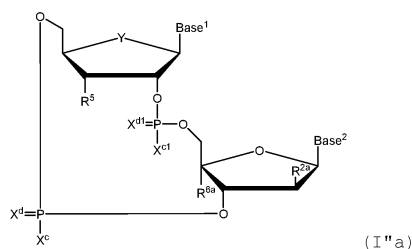


Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила; R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила; R^4 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и C_1-C_6 алкила; R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 , C_1-C_6 алкила и -O- C_1-C_6 алкила; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила; каждый R^9 независимо представляет собой H и необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием -O- C_1-C_6 алкилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием -O- C_1-C_6 алкилена, указанный O присоединен в положении R^3 .

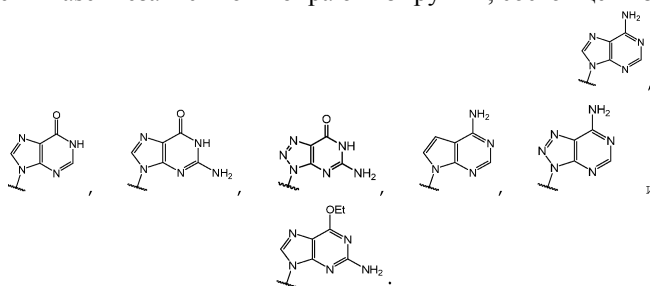
В конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда Y представляет собой O и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, R^{6a} представляет собой H и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из , оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH.

В других конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из , и R^{2a} представляет собой F, и R^5 представляет собой F, по меньшей мере один из X^c и X^{c1} представляет собой SR^9 .

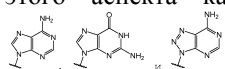
В первом аспекте второго варианта осуществления соединение формулы (I'') представляет собой соединение формулы (I''a)



или его фармацевтически приемлемую соль,
где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей из

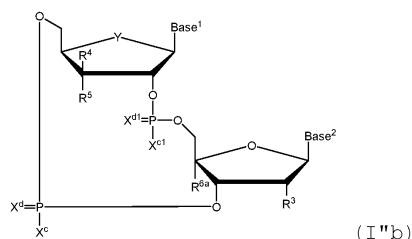


Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила и -O-C₁-C₆ алкила; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила; и каждый R⁹ независимо представляет собой H. В примерах этого аспекта каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей из

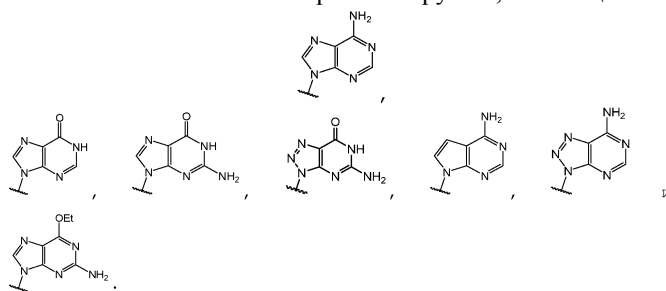


Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; R^{2a} представляет собой F; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила и -O-C₁-C₆ алкила; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила; и каждый R⁹ независимо представляет собой H.

Во втором аспекте этого варианта осуществления соединение формулы (I'') представляет собой соединение формулы (I''b)



или его фармацевтически приемлемую соль,
где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей из



Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C₁-C₆ алкила; R⁴ выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила и -O-C₁-C₆ алкила; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила; каждый R⁹ независимо представляет собой H и R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена таким образом, что там, где R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, указанный O присоединен в положении R³. В примерах этого аспекта каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, со-

стоящей из

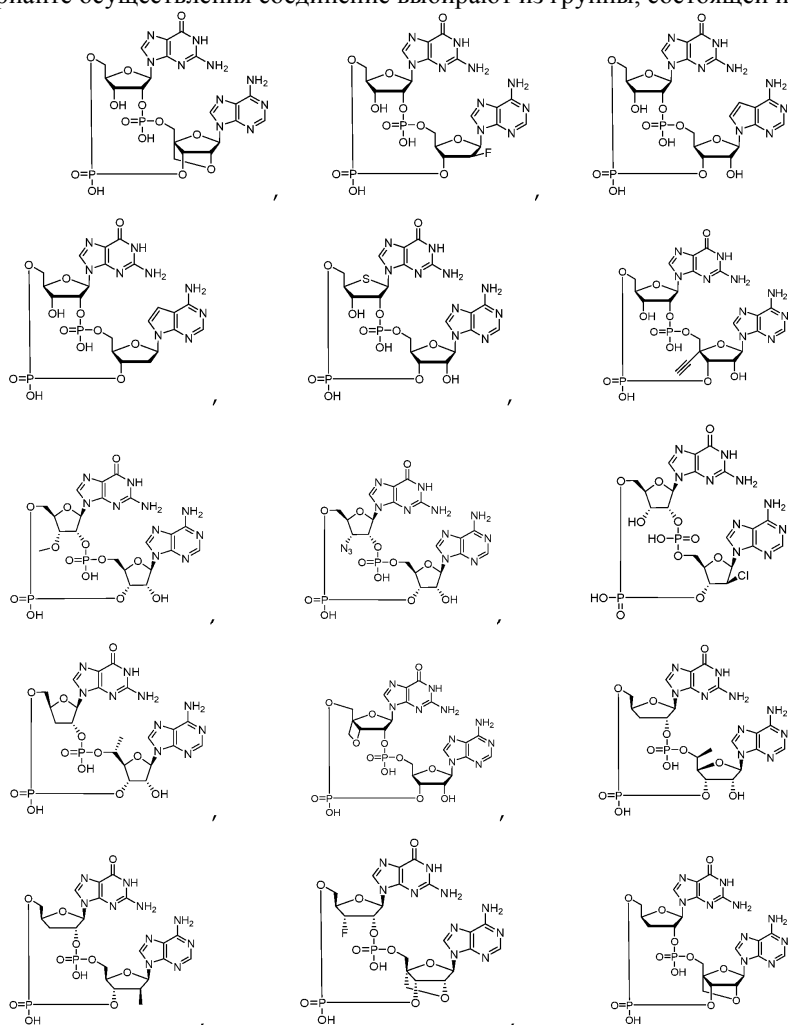
В третьем аспекте второго варианта осуществления соединение формулы (I'') представляет собой соединение, в котором по меньшей мере один из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоя-

щей из

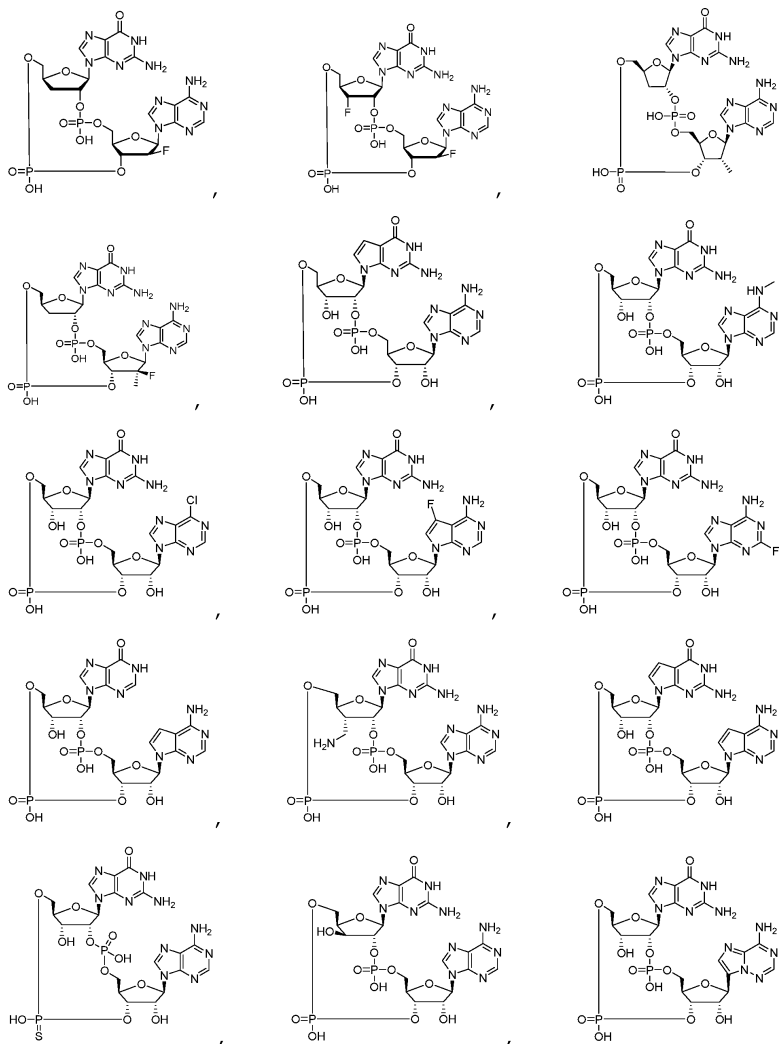
Четвертый аспект второго варианта осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение согласно любому одному соединению общей формулы (I'') второго варианта

осуществления или его фармацевтически приемлемую соль и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

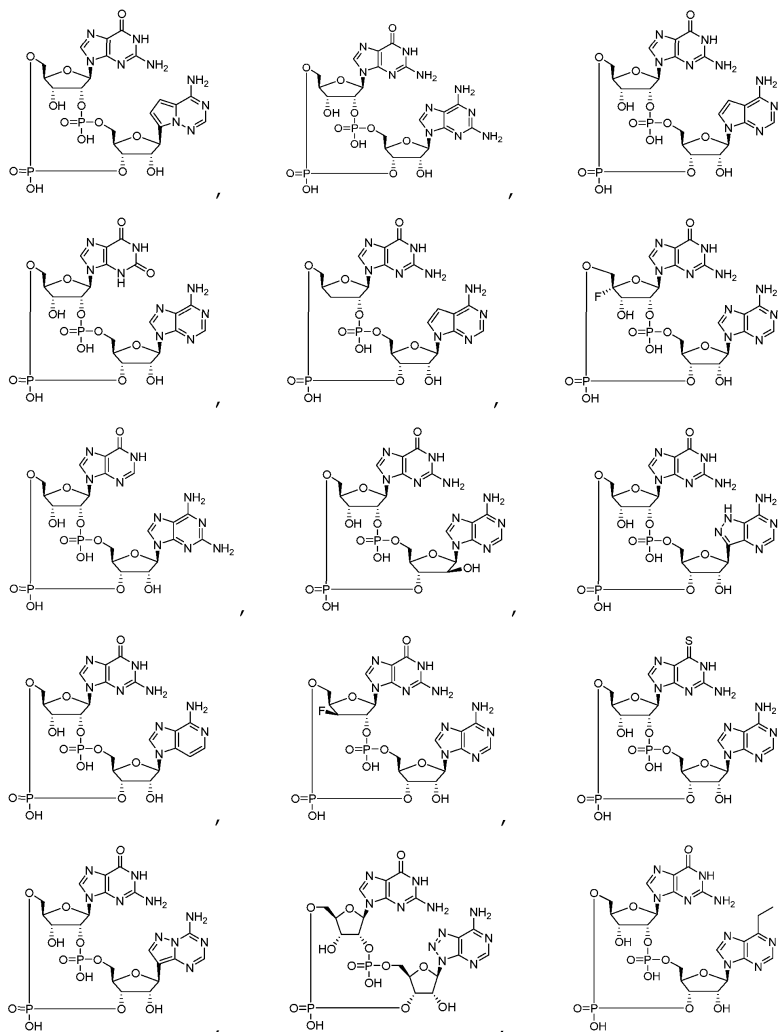
В другом варианте осуществления соединения выбирают из группы, состоящей из



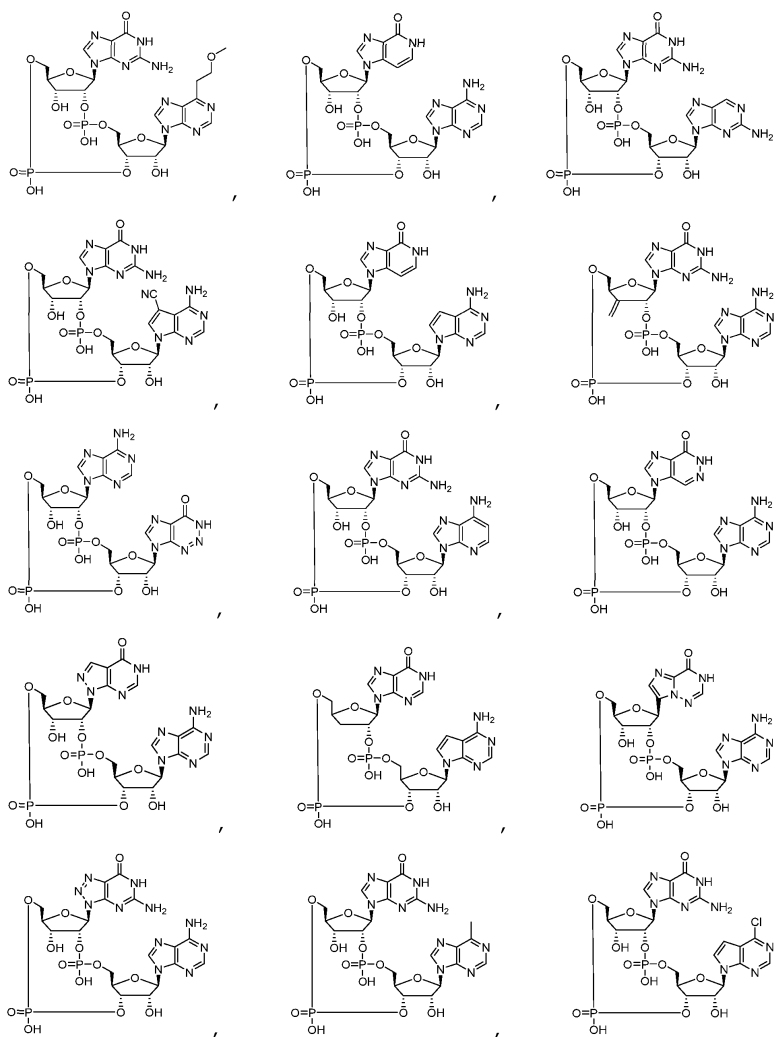
034786



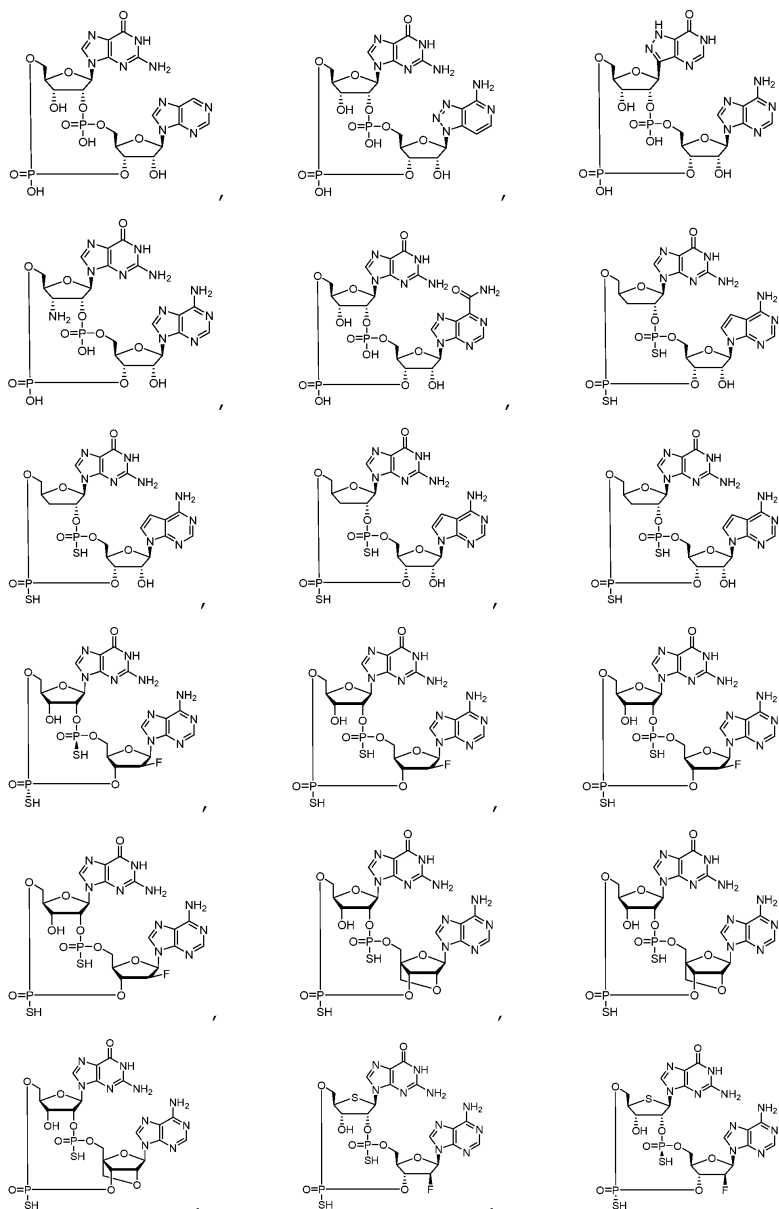
034786



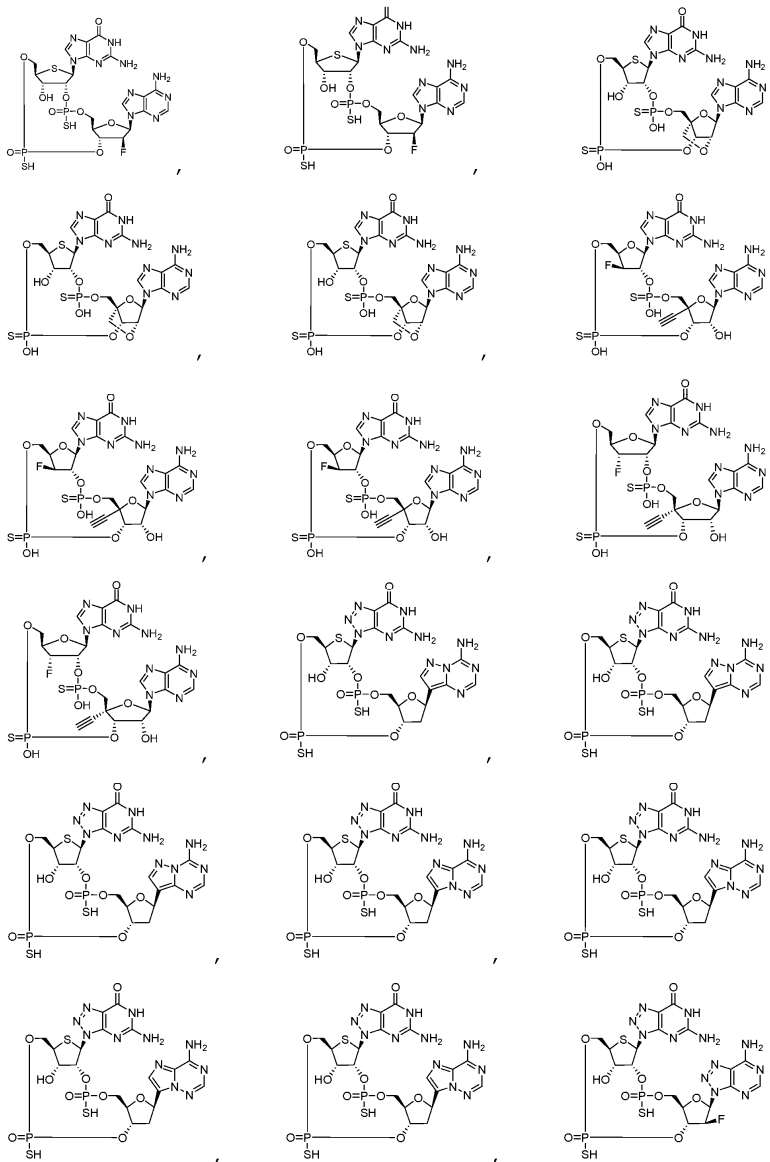
034786



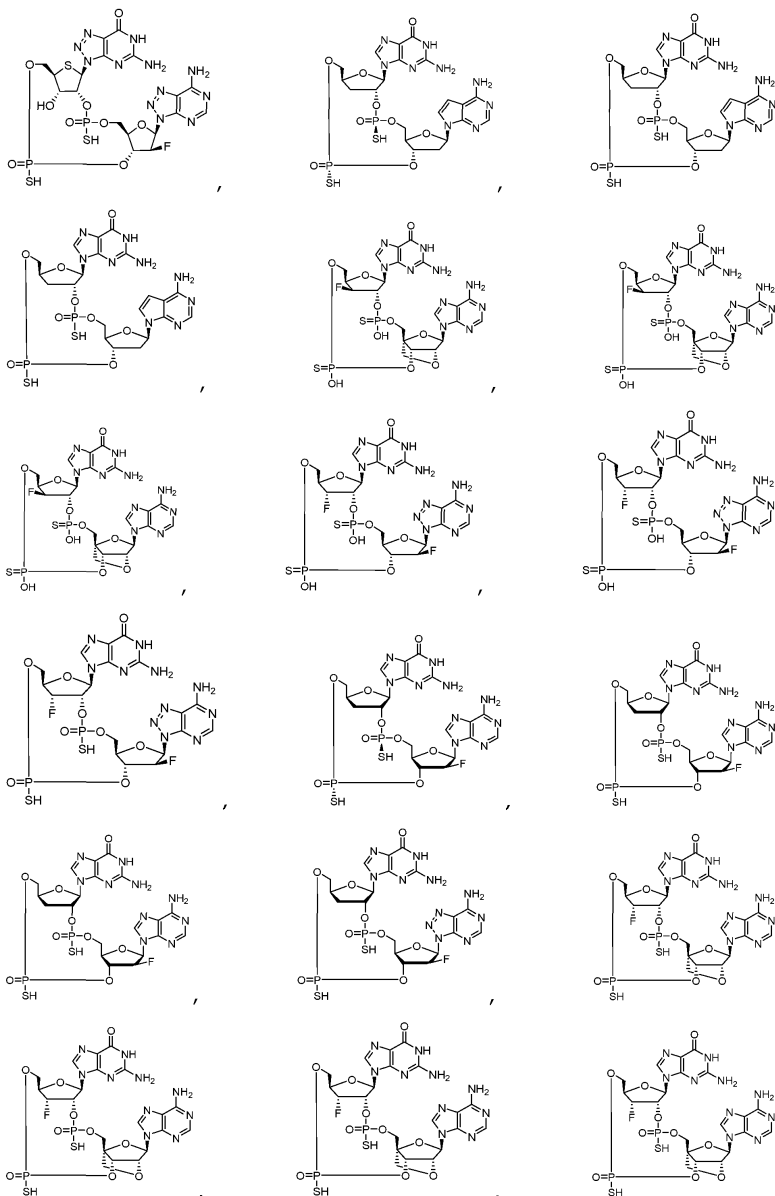
034786



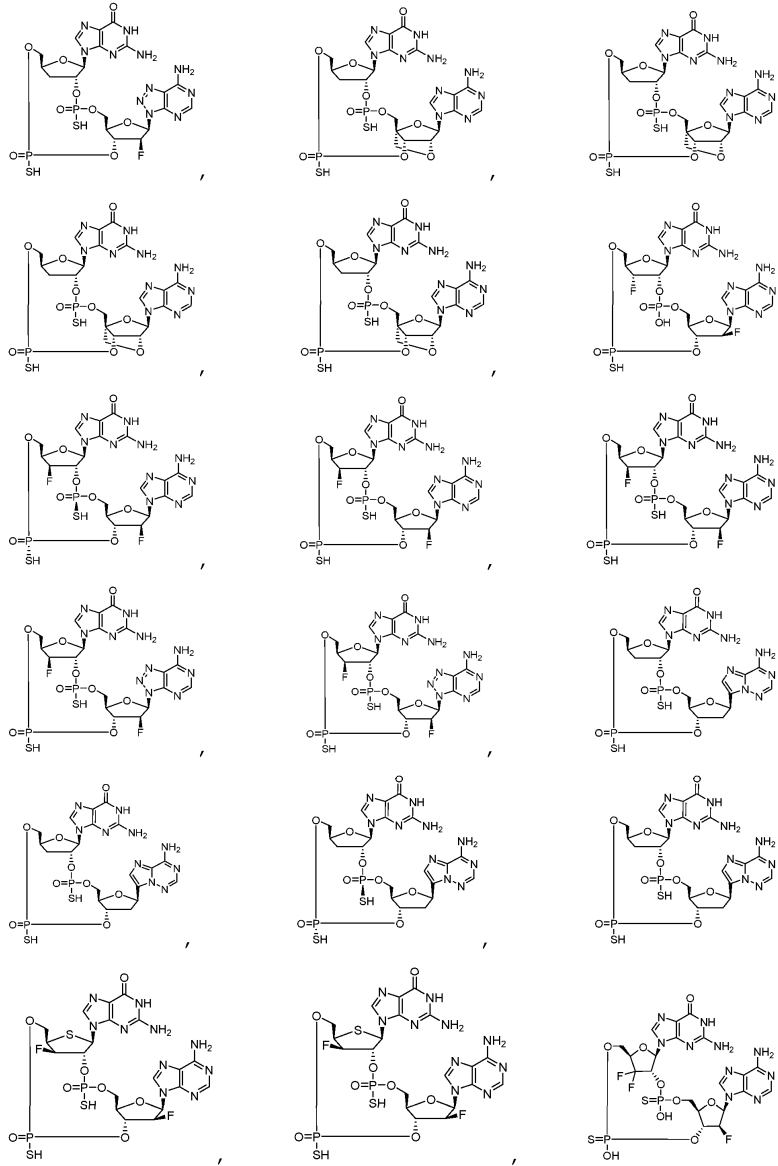
034786



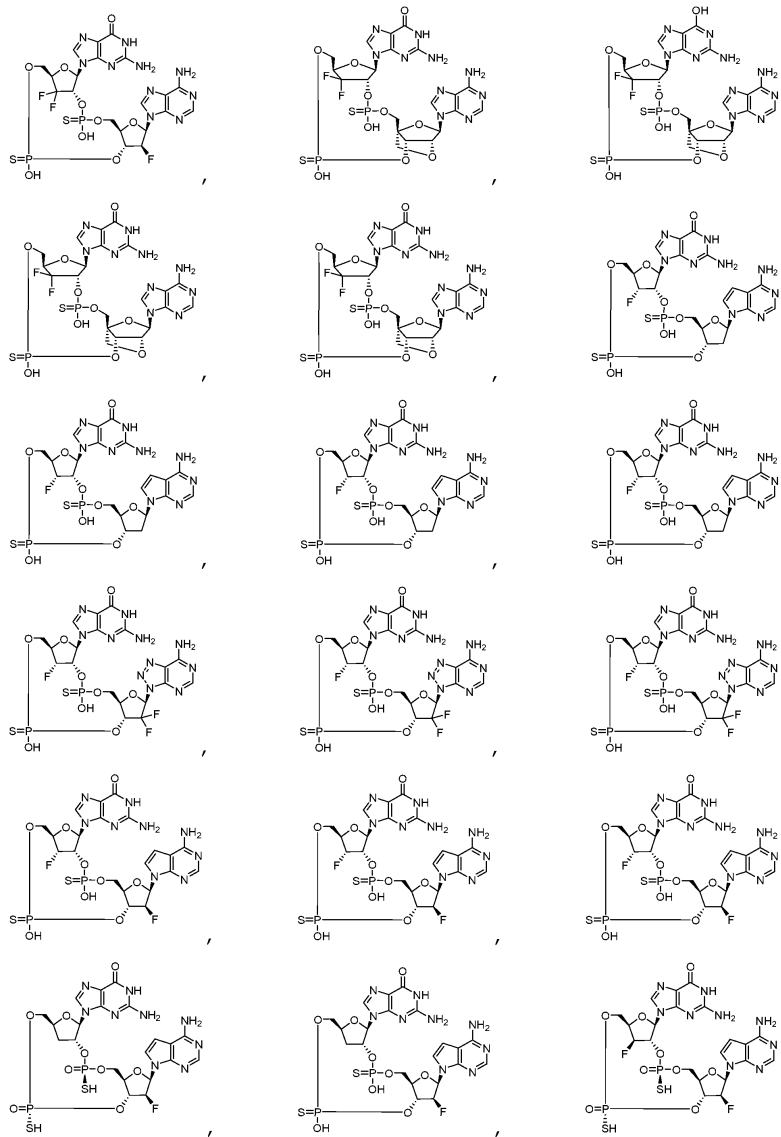
034786



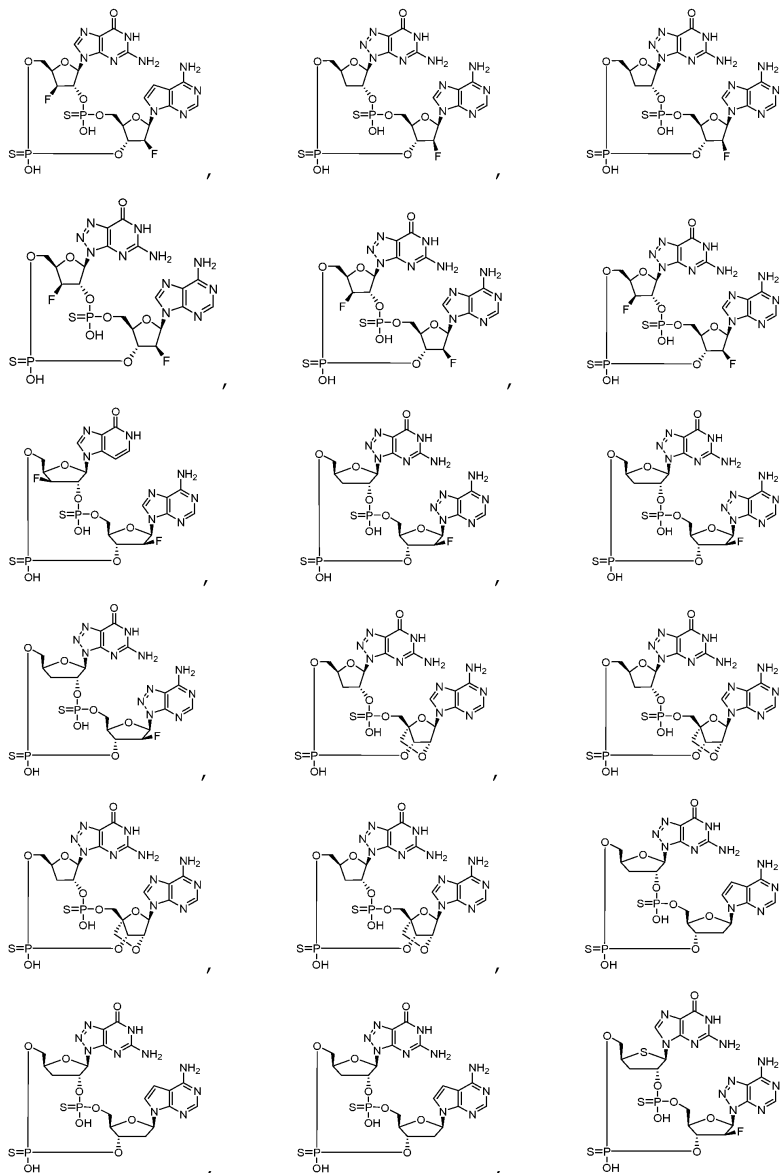
034786



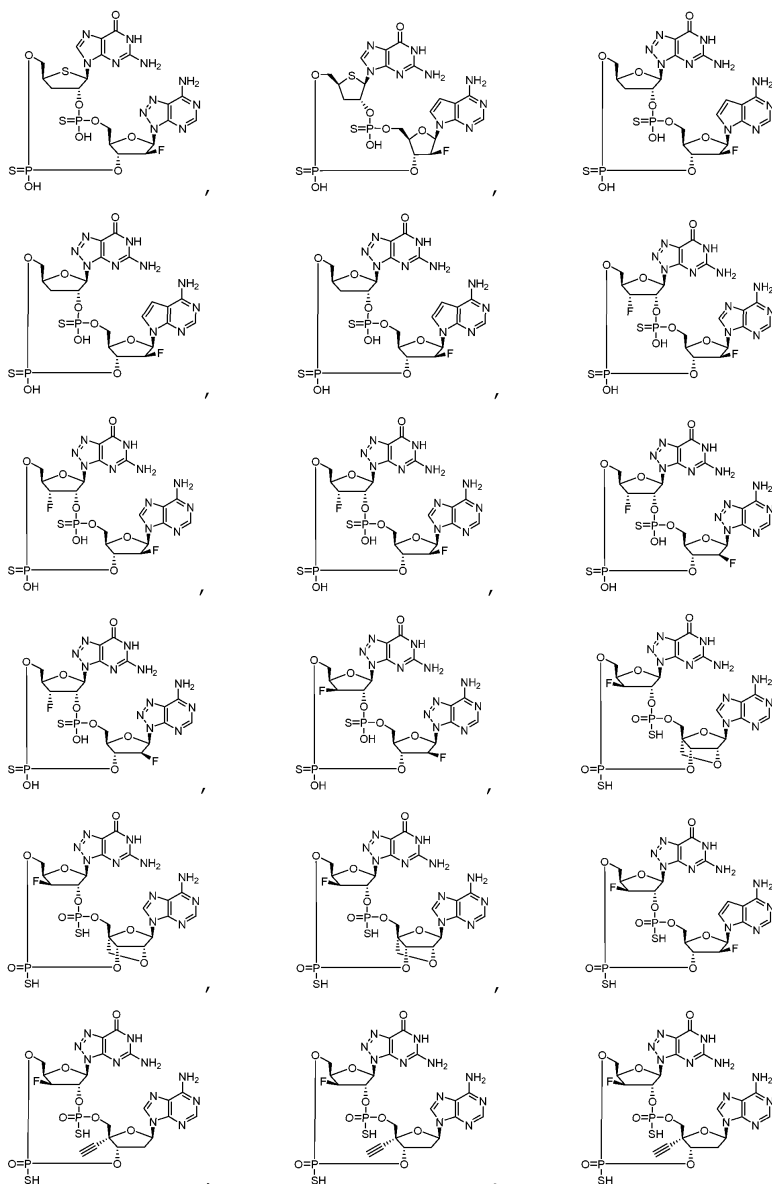
034786



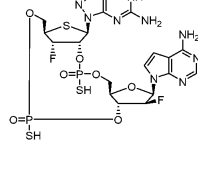
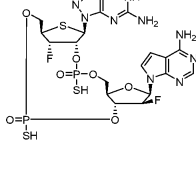
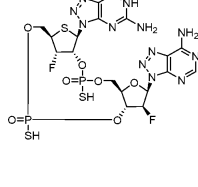
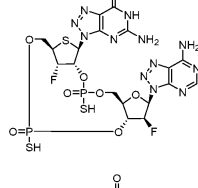
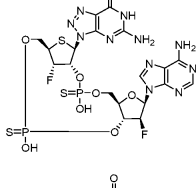
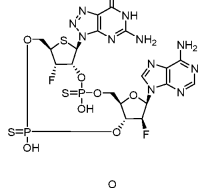
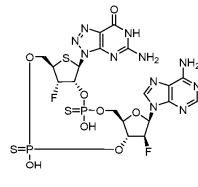
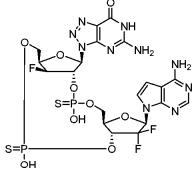
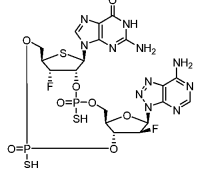
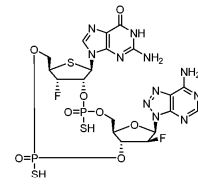
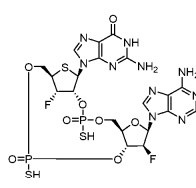
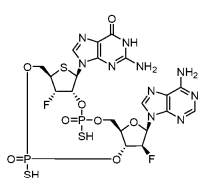
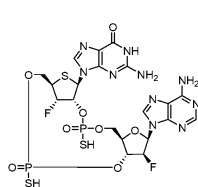
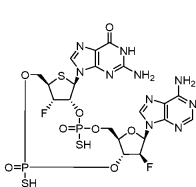
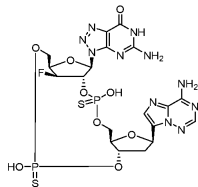
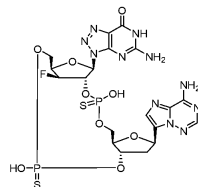
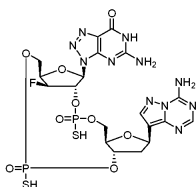
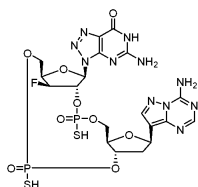
034786



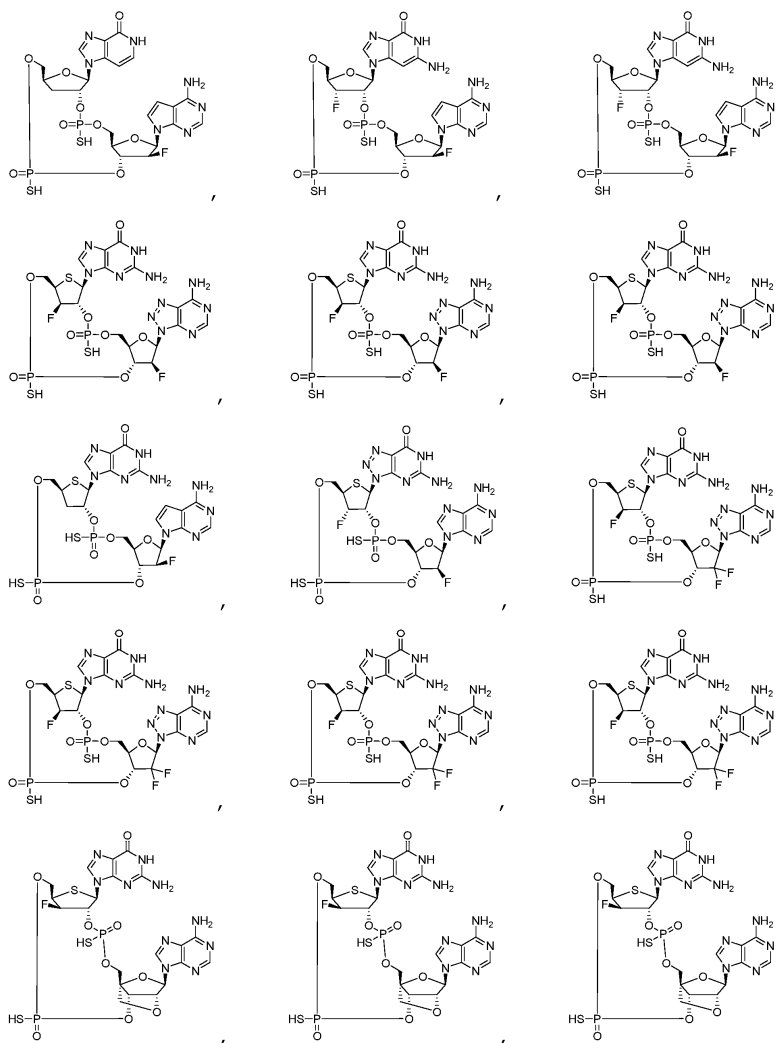
034786



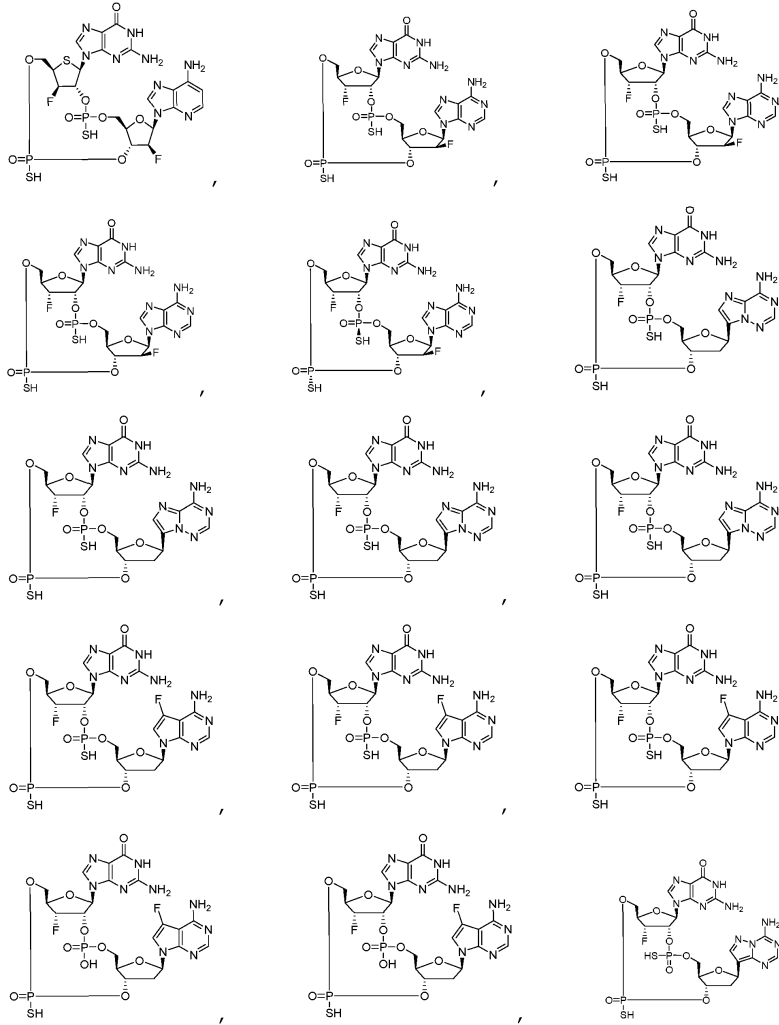
034786



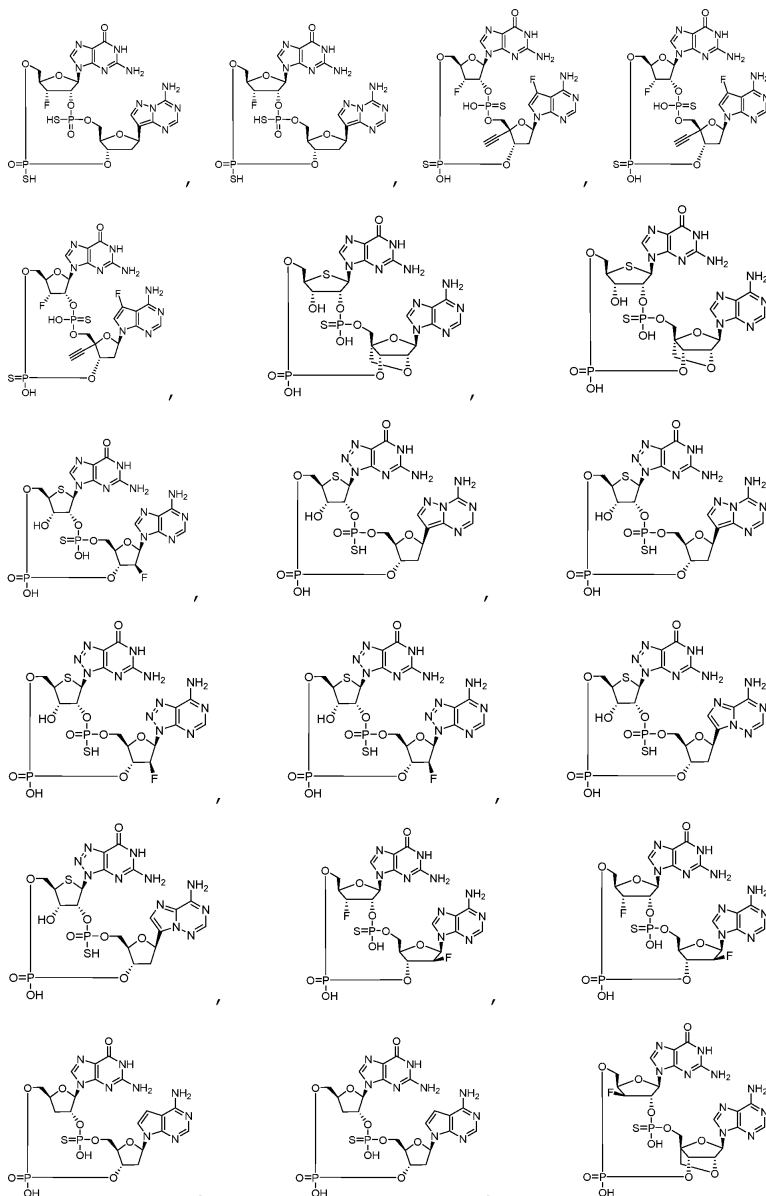
034786



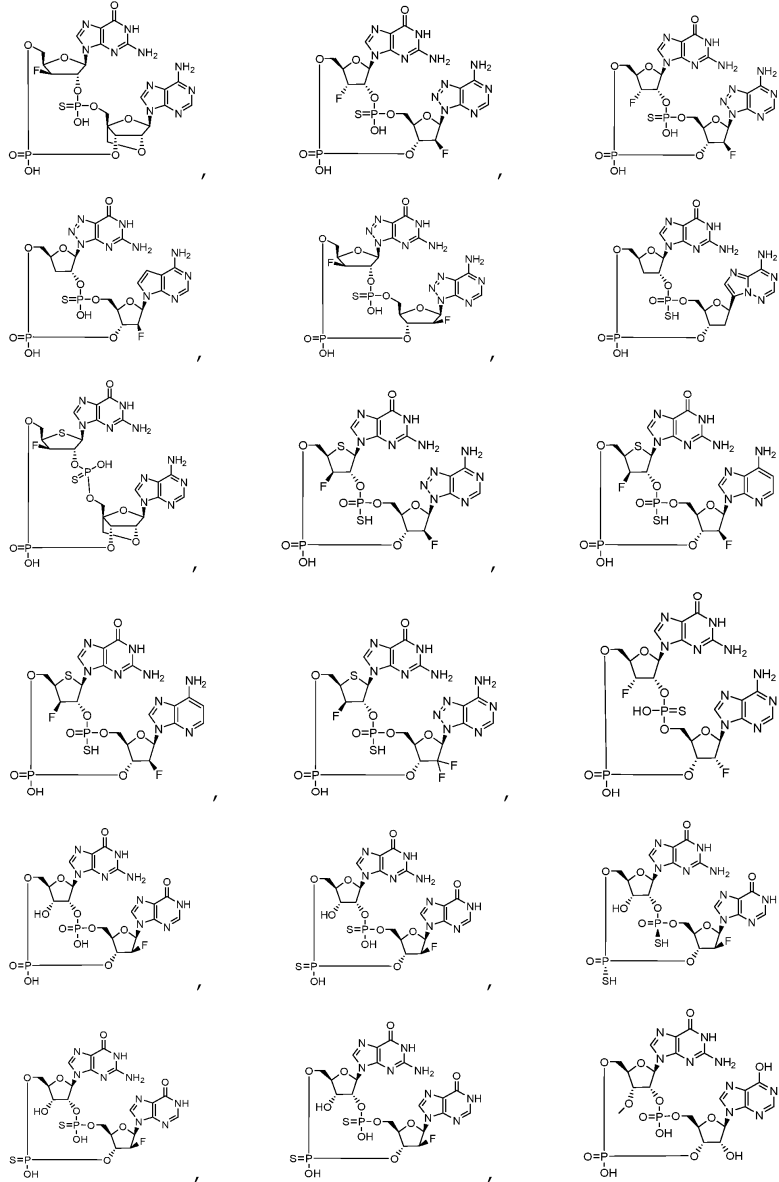
034786



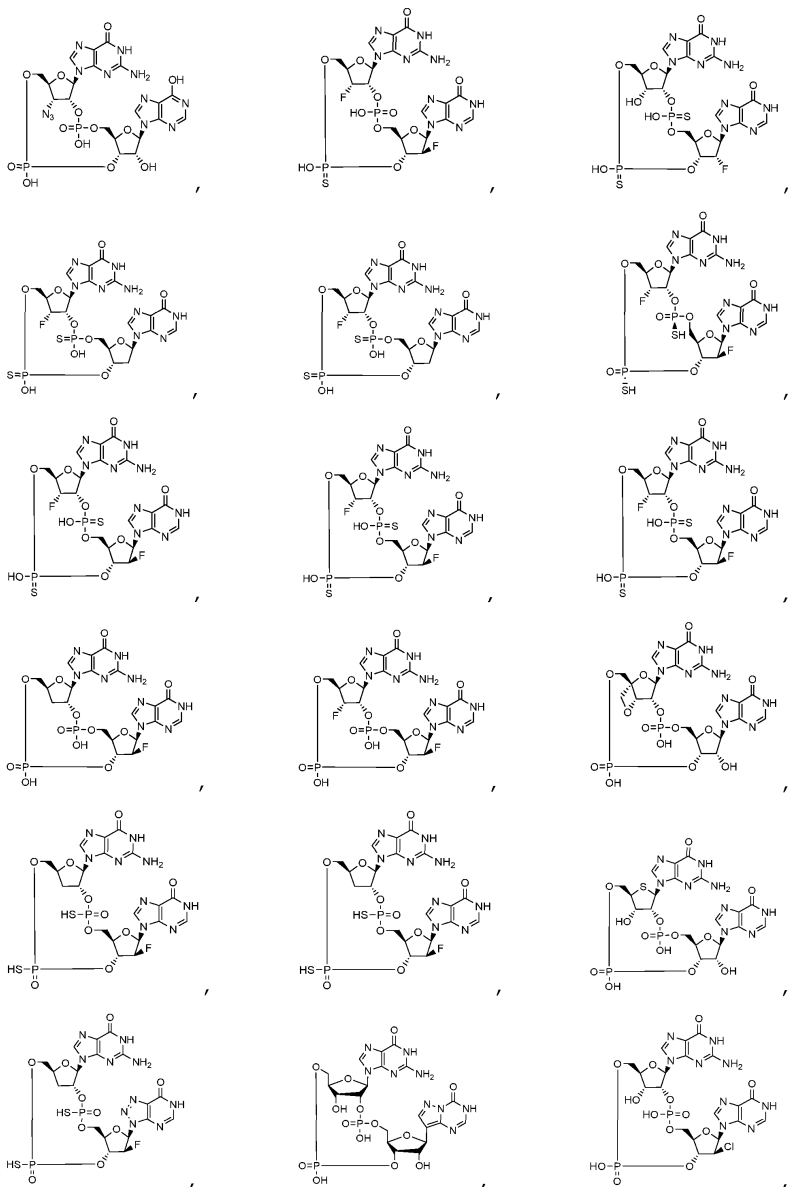
034786

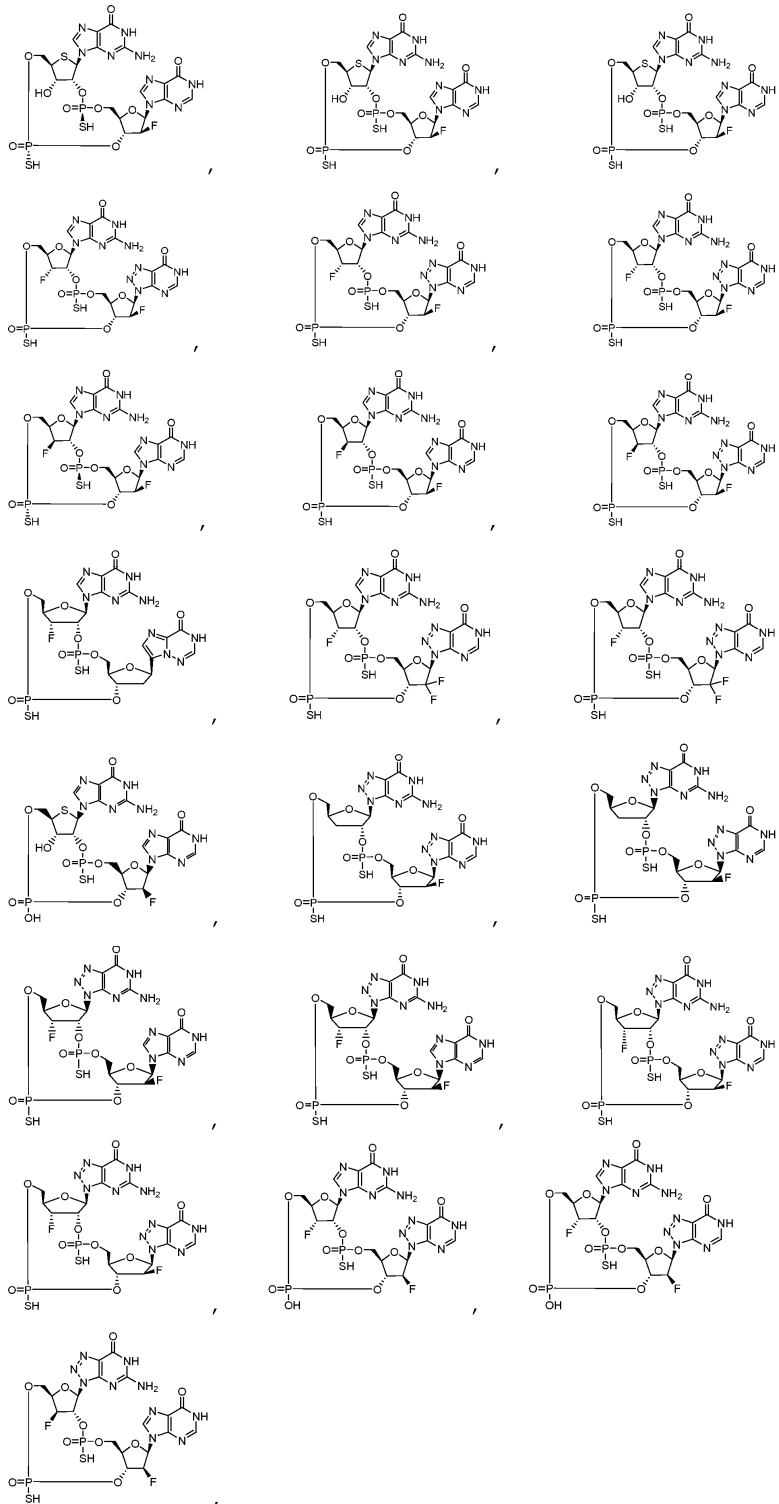


034786



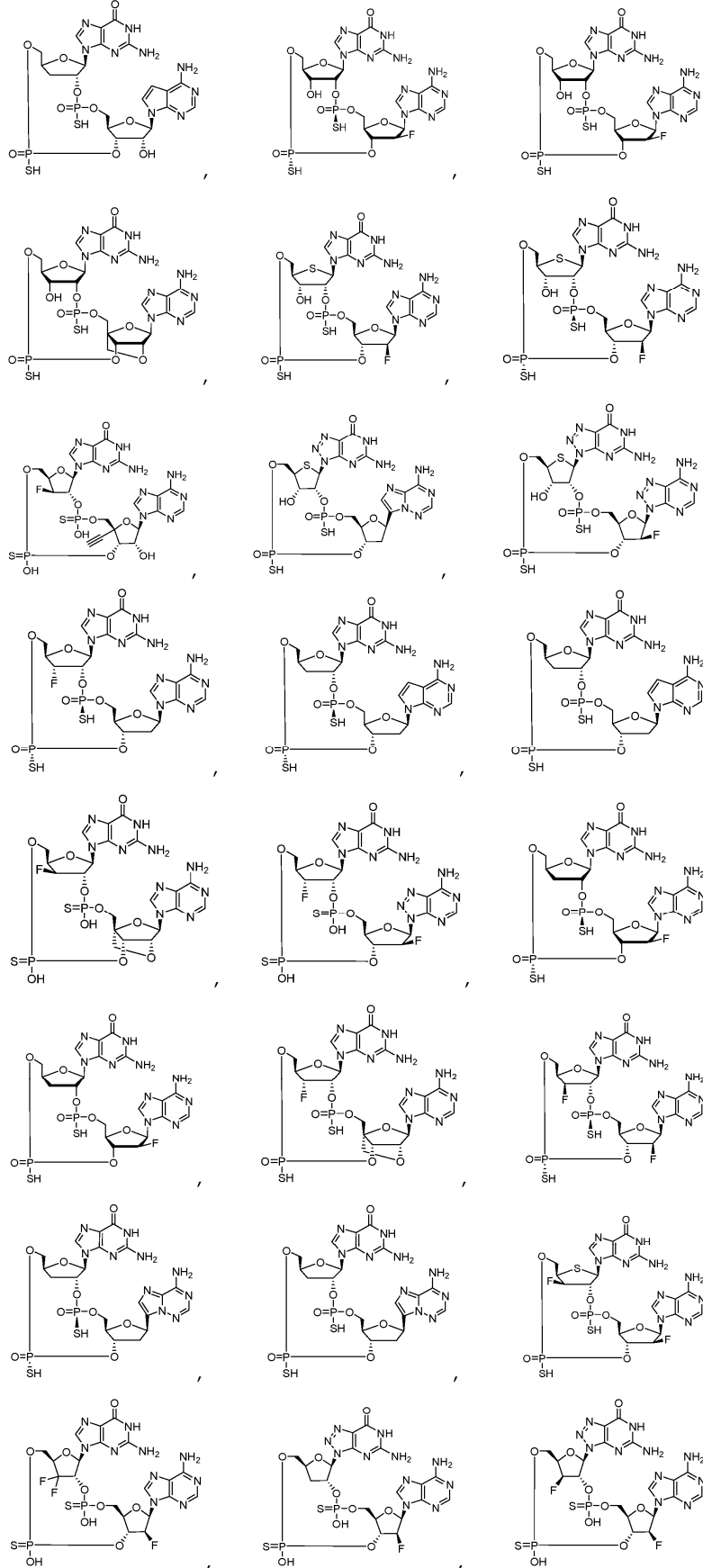
034786



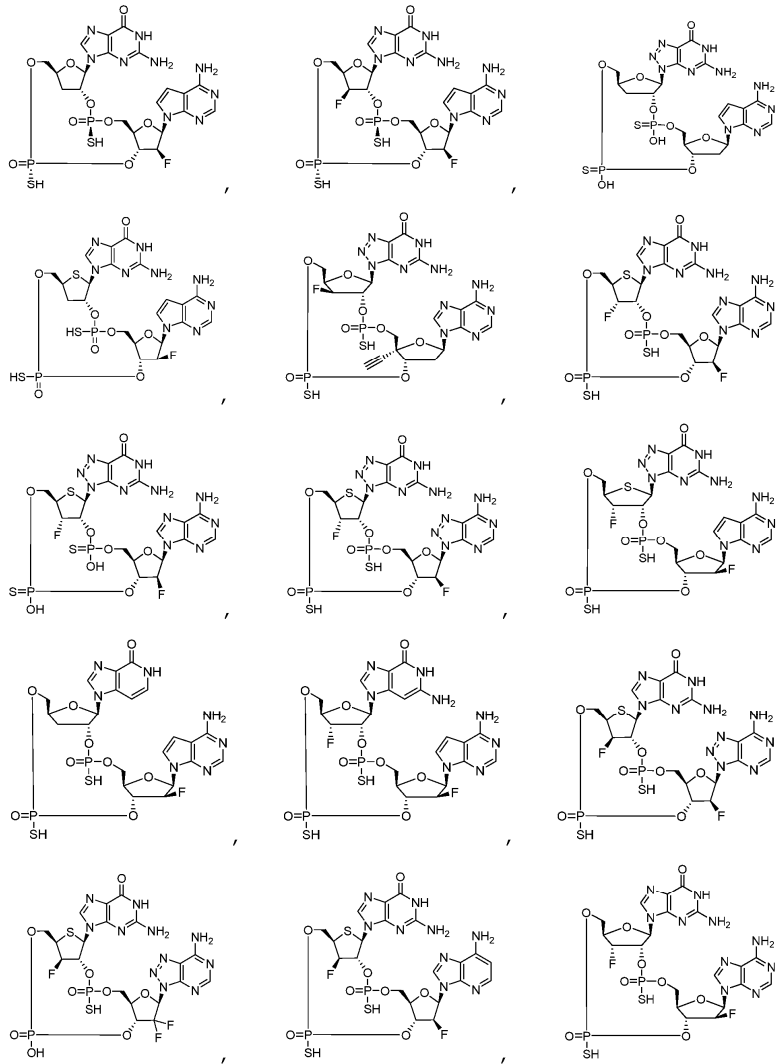


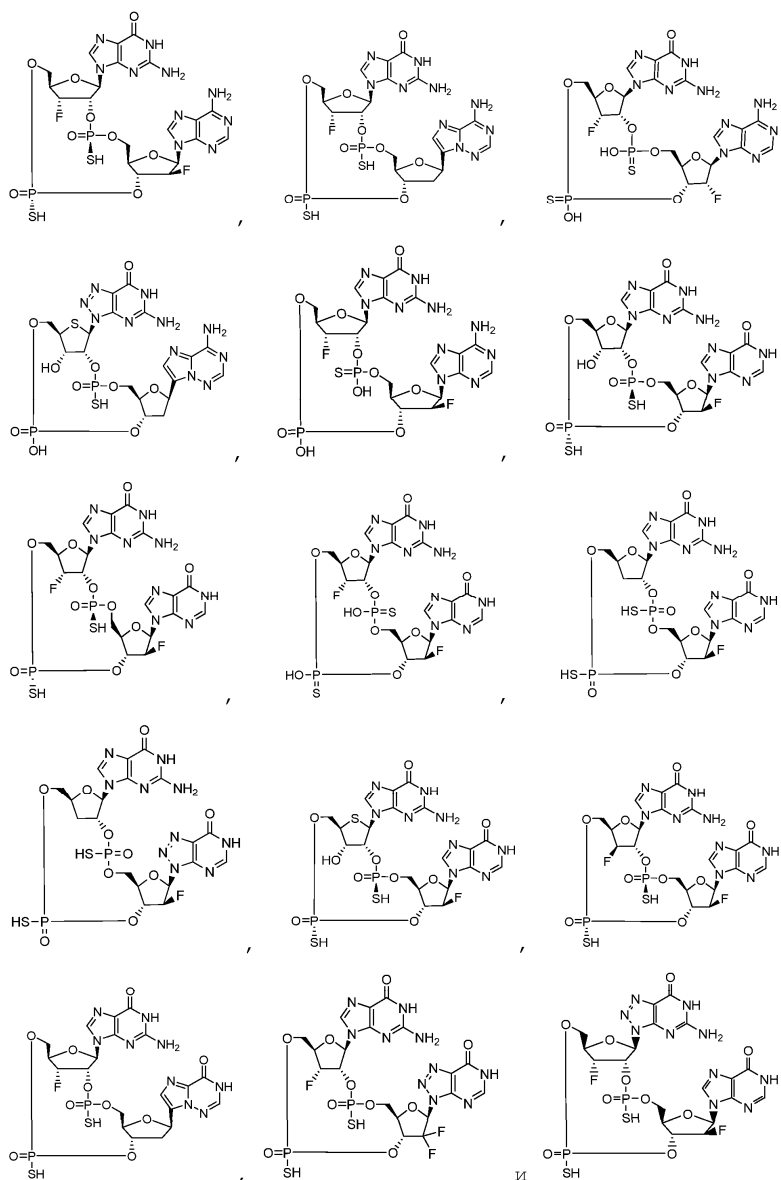
и их фармацевтически приемлемых солей.

В конкретных аспектах соединение выбирают из группы, состоящей из



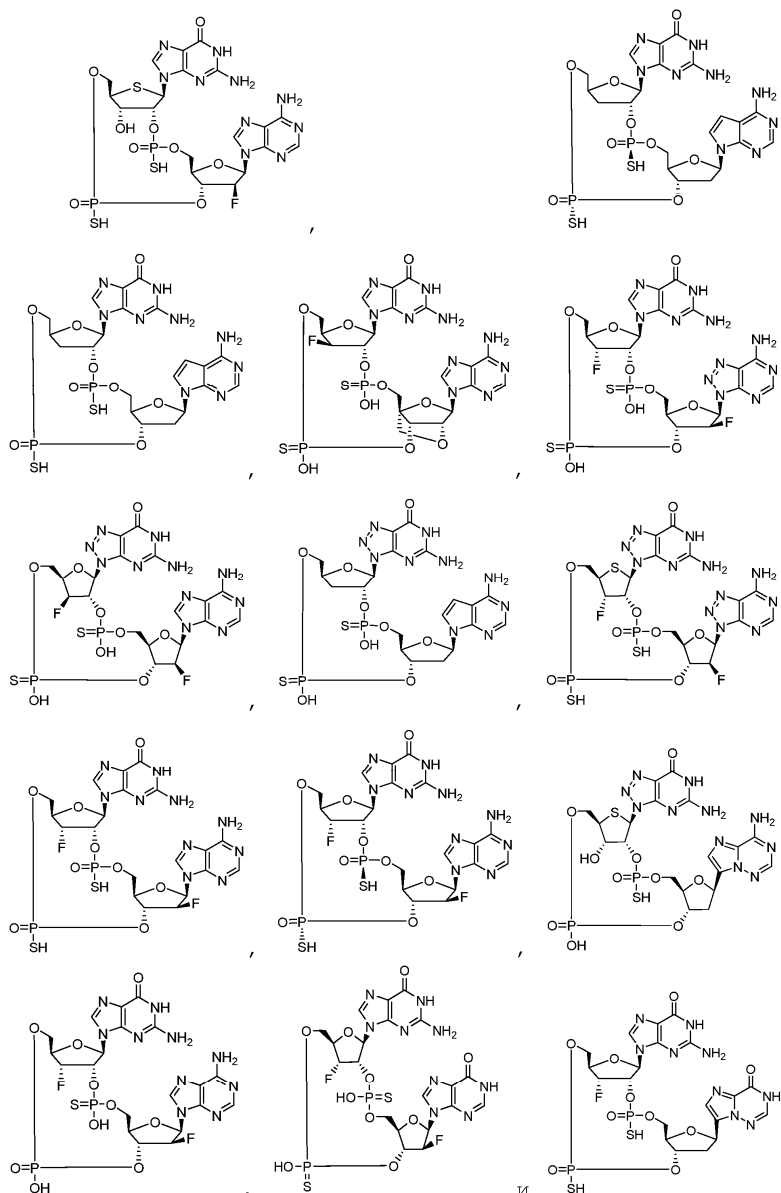
034786





и их фармацевтически приемлемых солей.

В еще более конкретных аспектах соединение выбирают из группы, состоящей из



и их фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте осуществления для соединений общей формулы (I') и соединений общей формулы (I''), каждое из значений Base¹, Base², Y, Y^a, X^a, X^{a1}, X^b, X^{b1}, X^c, X^{c1}, X^d, X^{d1}, R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ и R¹⁰ выбирают независимо друг от друга.

В другом варианте осуществления изобретения соединение по изобретению выбирают из приведенных в качестве примера соединений, изображенных ниже в примерах 1-348.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения общей формулы (I'), или соединения общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Другие дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают фармацевтические композиции, где соединение по настоящему изобретению, используемое в настоящей заявке, представляет собой соединение по одному из вариантов осуществления, аспектов, классов, подклассов или признаков описанных выше соединений. Во всех этих вариантах осуществления соединение необязательно может быть использовано в форме подходящей фармацевтически приемлемой соли.

Что касается вариантов осуществления приведенного выше соединения, следует понимать, что каждый вариант осуществления может быть объединен с одним или более другими вариантами осуществления в той степени, в которой такая комбинация обеспечивает стабильное соединение и находится в соответствии с описанием этих вариантов осуществления. Также следует понимать, что варианты осуществления композиций следует рассматривать как включающие все варианты осуществления соединений, включая такие варианты осуществления, как результат комбинаций этих вариантов осуществления.

Термин "субъект" (альтернативно упоминаемый в настоящем описании как "пациент"), как исполь-

зуются в настоящем описании, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, такому как человек, мужского или женского рода, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Субъект также может относиться к одной или более коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам и птицам. В вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Используемый в настоящем описании термин "иммунный ответ" относится к любому одному или более из следующего: специфическому иммунному ответу, неспецифическому иммунному ответу, к обоим специфическому и неспецифическому иммунным ответам, врожденному ответу, первичному иммунному ответу, приобретенному иммунитету, вторичному иммунному ответу, иммунному ответу памяти, активации иммунных клеток, пролиферации иммунных клеток, дифференциации иммунных клеток и экспрессии цитокинов.

Соединения.

Термин "алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с моновалентной линейной или разветвленной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне. Так, например, "C₁₋₆ алкил" (или "C₁-C₆ алкил") относится к любому из алкилов: изомерам гексила и пентила, а также н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу. В качестве другого примера "C₁₋₄ алкил" относится к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу.

Как используется в настоящей заявке, термин "алкилен" относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с бивалентной линейной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне.

Как используется в настоящей заявке, термин "алкенил" относится к ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу с моновалентной линейной или разветвленной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне, содержащему одну или более двойных связей.

Как используется в настоящей заявке, термин "алкинил" относится к ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу с моновалентной линейной или разветвленной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне, содержащему одну или более тройных связей.

Термин "галоген" (или "гало") относится к фтору, хлору, бромю и йоду (альтернативно обозначаемым как фторо, хлоро, бромо и йодо или F, Cl, Br и I).

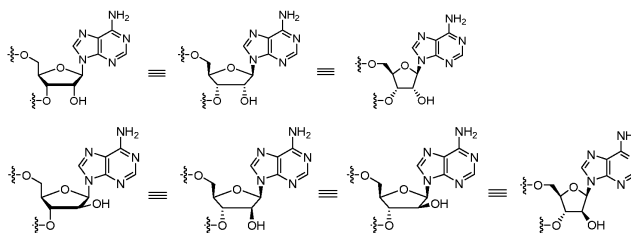
Если в явном виде не указано иное, все приведенные в настоящем описании диапазоны являются закрытыми; т.е. диапазон включает значения верхнего и нижнего пределов диапазона, а также все значения между ними. В качестве примера, диапазоны температур, процентов, диапазоны эквивалентов и т.п., описанные в настоящей заявке, включают верхний и нижний пределы диапазона и любое значение в континууме между ними. Числовые значения, приведенные в настоящем описании, и использование термина "примерно" может включать изменения $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$ и $\pm 20\%$ и их числовые эквиваленты.

Используемый в настоящем описании термин "один или более" элемент включает один элемент, выбранный из списка, а также смеси двух или более элементов, выбранных из списка.

Как показано в общих структурных формулах и структурах конкретных соединений, приведенных в настоящем описании, прямая линия в хиральном центре включает оба (R) и (S) стереоизомера и их смеси. Также, если не определено иное (например, 100% очищенное соединение), ссылка на конкретную стереохимию в определенном положении определяет соединение, имеющее указанную стереохимию, но не исключает наличия стереоизомеров, имеющих другую стереохимию в указанном положении.

Перечисление или описание конкретного соединения в формуле изобретения (т.е. ряда) без конкретного обозначения стереоконфигурации или с таким обозначением для менее чем всех хиральных центров означает включение рацематов, рацемические смеси, каждый индивидуальный энантиомер, смесь диастереоизомеров и каждый отдельный диастереомер соединения, причем такие формы возможны благодаря наличию одного или более асимметричных центров. Разделение смеси стереоизомеров может быть выполнено на промежуточной стадии синтеза соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I''), или разделение может быть выполнено после получения конечного рацемического продукта. Абсолютная стереохимия может быть определена методом рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости подвергают дериватизации реагентом, содержащим стереогенный центр известной конфигурации. Альтернативно, абсолютная стереохимия может быть определена методом спектроскопии вибрационного кругового дихроизма (VCD). Настоящее изобретение включает все такие изомеры, а также соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров и их смеси.

Специалисты в данной области поймут, что хиральные соединения и, в частности, сахара могут быть представлены несколькими различными способами, которые являются эквивалентными. Специалисты в данной области также поймут, что идентичность и региохимическое положение заместителей на рибозе могут меняться в широких пределах, и что независимо от заместителя применяются одни и те же принципы стереохимической эквивалентности. Неограничивающие примеры такой эквивалентности включают приведенные ниже примеры.



Соли.

Описанные в настоящей заявке соединения, имеющие соответствующие функциональные группы, могут быть представлены в виде солей. Примеры таких соединений описаны в настоящей заявке со ссылкой на возможные соли. Такая ссылка предназначена только для иллюстрации. Дополнительные варианты осуществления включают соли любых описанных в настоящей заявке соединений, имеющих соответствующие группы.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы с соединениями для лечения пациентов. Однако не являющиеся фармацевтическими соли могут быть полезны при получении промежуточных соединений.

Фармацевтически приемлемые соли пригодны для введения пациенту, предпочтительно человеку. Подходящие соли включают соли присоединения кислоты, которые могут быть получены, например, путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или бензойная кислота. Соединения, содержащие кислотный фрагмент, могут быть смешаны с подходящими фармацевтически приемлемыми солями для получения, например, солей щелочных металлов (например, солей натрия или калия), солей щелочно-земельных металлов (например, солей кальция или магния) и солей, образованных с подходящими органическими лигандами, такими как соли четвертичного аммония. Кроме того, в случае присутствия кислотной (-COOH) или спиртовой группы могут быть использованы фармацевтически приемлемые сложные эфиры для модификации растворимости или гидролиза соединения.

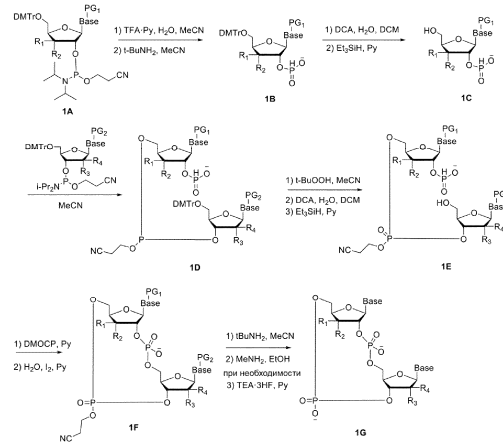
Способы получения соединений

Несколько способов получения соединений общей формулы (I') и соединений общей формулы (I'') или их фармацевтически приемлемых солей описаны в приведенных ниже схемах и примерах. Исходные материалы и промежуточные соединения получают из коммерческих источников с помощью известных процедур или проиллюстрированы иным образом. В некоторых случаях порядок выполнения этапов в реакционных схемах может быть изменен для облегчения реакции или для предотвращения образования нежелательных продуктов реакции.

Способ 1.

Один из способов получения примеров изобретения подробно показан на схеме 1. Эта процедура является соответствующей модификацией ранее описанной процедуры синтеза циклических динуклеотидов (Barbara L. Gaffney et al., *One-Flask Syntheses of c-di-GMP and the [Rp,Rp] and [Rp,Sp] Thiophosphate Analogues*, 12 *Org. Lett.* 3269-3271 (2010)). Процедура начинается с модифицированного рибонуклеозида с нуклеотидным снованием, аминогруппа которого соответствующим образом защищена алкильной или фенилкарбонильной группой, фосфорамидитной связью в положении 2'-О и DMТг эфиром в положении 5'-О. Его обрабатывали водным раствором TFA/пиридина, а затем трет-бутиламином для превращения 2'-фосфорамидитного фрагмента в Н-фосфонат. Затем DMТг эфир удаляли в кислой среде. Обеспечивали взаимодействие полученной 5'-гидроксильной группы с 3'-фосфорамидитными связями полностью защищенного второго модифицированного рибонуклеозида с получением циклизованного соединения, которое сразу окисляли трет-бутилгидропероксидом. Затем снимали защиту с 5'-гидроксильной группы второго рибонуклеозида, используя дихлоруксусную кислоту. Используя 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид в качестве реагента для реакции сочетания, Н-фосфонат в положении 2'-О первого рибонуклеозида подвергали взаимодействию с 5'-ОН второго рибонуклеозида с получением циклического продукта, который сразу окисляли водным раствором йода. Для получения требуемого циклического нуклеотида 1G использовали обработку трет-бутиламином и метиламином, а также фторид-анионом в случае использования силильной защитной группы.

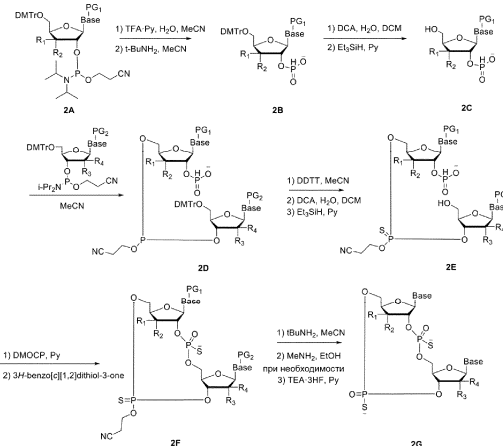
Схема 1



Метод 2.

Другой способ получения примеров изобретения подробно показан на схеме 2. Эта процедура является модификацией схемы 1. Процедура начинается с модифицированного рибонуклеозида с нуклеотидным основанием, аминогруппа которого защищена соответствующим образом алкильной или фенилкарбонильной группой, фосфорамидитной связью в положении 2'-О и DMTг эфиром в положении 5'-О. Его обрабатывали водным раствором TFA/пиридина, а затем трет-бутиламином для превращения 2'-фосфорамидитного фрагмента в Н-фосфонат. Затем DMTг эфир удаляли в кислой среде. Обеспечивали взаимодействие полученной 5'-гидроксильной группы с 3'-фосфорамидитными связями полностью защищенного второго модифицированного рибонуклеозида с получением циклизованного соединения, которое сразу превращали в тиоэфир с помощью (Е)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3Н-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамида. Затем снимали защиту с 5'-гидроксильной группы второго рибонуклеозида, используя дихлоруксусную кислоту. Используя 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид в качестве реагента для реакции сочетания, Н-фосфонат в положении 2'-О первого рибонуклеозида подвергали взаимодействию с 5'-ОН второго рибонуклеозида с получением циклического продукта, который сразу превращали в тиоэфир с помощью 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-она. Для получения требуемого циклического динуклеотида дифосфоротиоата 2G использовали обработку трет-бутиламином и метиламином, а также фторид-анионом в случае использования силильной защитной группы.

Схема 2



Способы применения

Описанные в настоящей заявке соединения, имеющие терапевтическое применение, такие как соединения общей формулы (I') и соединения общей формулы (I'') и соединения примеров 1-348, могут быть введены пациенту для индуцирования иммунного ответа, индуцирования продуцирования STING-зависимых цитокинов и/или индуцирования противоопухолевой активности. Термин "введение" и его варианты (например, "вводить" соединение) означает предоставление соединения индивидууму, нуждающемуся в лечении.

Когда соединение предоставляется в комбинации с одним или более другими активными агентами (например, противовирусными агентами, пригодными для лечения ВИЧ инфекции, или противоопухолевыми агентами для лечения рака), "введение" и его варианты следует понимать, как включающие одновременное и последовательное предоставление соединения или соли и других агентов.

Описанные в настоящей заявке соединения являются агонистами STING и ингибиторами вирусной репликации. Эти соединения потенциально полезны для лечения заболеваний или расстройств, включая,

без ограничения, нарушения клеточной пролиферации, такие как рак.

Используемый здесь термин "лечение" относится ко всем процессам, которые могут представлять собой замедление, прерывание, арест, контроль или остановку прогрессирования описанного в настоящей заявке заболевания или расстройства. Термины не обязательно указывают на полное устранение всех симптомов заболевания или расстройства.

Термин "введение" в организм соединения следует понимать как включающий предоставление субъекту описанного в настоящей заявке соединения или его фармацевтически приемлемой соли и композиций вышеперечисленного.

Количество соединения, вводимого субъекту, представляет собой количество, достаточное для индукции иммунного ответа и/или индукции STING-зависимого продуцирования интерферона типа I у субъекта. В одном из вариантов осуществления количество соединения может быть "эффективным количеством" или "терапевтически эффективным количеством", где указанное соединение вводят в количестве, которое будет вызывать соответственно биологический или медицинский (т.е. предназначенный для лечения) ответ на уровне ткани, на системном уровне у животного или человека, получение которого добивается исследователь, ветеринар, врач или клиницист. Эффективное количество необязательно определяется с учетом вопросов токсичности и безопасности, связанных с введением соединения.

Эффективное количество соединения может меняться в зависимости от конкретного выбранного соединения (например, с учетом активности, эффективности и/или периода полувыведения соединения); выбранного пути введения; состояния, подлежащего лечению; тяжести состояния, подлежащего лечению; возраста, размера, веса и физического состояния подлежащего лечению субъекта; истории болезни, подлежащей лечению; продолжительности лечения; характера параллельной терапии; требуемого терапевтического эффекта и аналогичных факторов, и обычно может быть определено квалифицированным специалистом.

Описанные в настоящей заявке соединения можно вводить любым подходящим способом, включая пероральное и парентеральное введение. Парентеральное введение обычно осуществляют путем инъекции или инфузии, что включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию.

Описанные в настоящей заявке соединения можно вводить один раз или в соответствии с режимом дозирования, при котором несколько доз вводят через различные промежутки времени в течение определенного периода времени. Например, дозы можно вводить один, два, три или четыре раза в день. Дозы можно вводить до тех пор, пока не будет достигнут требуемый терапевтический эффект или в течение неограниченного промежутка времени для сохранения желаемого терапевтического эффекта. Подходящие схемы дозирования для раскрытого в настоящей заявке соединения зависят от фармакокинетических свойств этого соединения, таких как абсорбция, распределение и период полувыведения, которые могут быть определены специалистом в данной области. Кроме того, подходящие режимы дозирования, включая продолжительность таких режимов, для введения описанных в настоящей заявке соединений зависят от заболевания или состояния, подлежащего лечению, тяжести заболевания или состояния, возраста и физического состояния подлежащего лечению субъекта, истории болезни подлежащего лечению субъекта, характера параллельной терапии, требуемого терапевтического эффекта и подобных факторов в пределах знаний и опыта квалифицированного специалиста. Специалистам в данной области техники будет понятно, что может быть возможен подбор подходящего режима дозирования с учетом реакции отдельного субъекта на режимы дозирования или с течением времени по мере изменения состояния отдельного субъекта. Типичные суточные дозы могут меняться в зависимости от конкретного выбранного способа введения.

В одном из вариантов осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение общей формулы (I') и/или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль для применения в потенциальном лечении для индукции иммунного ответа.

Композиции.

Используемый в настоящем описании термин "композиция" включает лекарственную форму, содержащую определенное соединение в определенном количестве, а также любую лекарственную форму, которую получают, прямо или опосредованно, из комбинации указанного соединения в определенном количестве. Такой термин включает лекарственную форму, содержащую соединение общей формулы (I') и/или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. Соответственно композиции по настоящему изобретению включают любую композицию, полученную путем смешивания соединения по настоящему изобретению с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что носители или наполнители совместимы с описанным в настоящей заявке соединением и с другими ингредиентами композиции.

С целью индукции иммунного ответа и/или индукции STING-зависимого продуцирования интерферона типа I соединения, необязательно в форме соли, можно вводить с помощью средств, которые обеспечивают контакт активного агента с участком воздействия этого агента. Они могут быть введены с помощью обычных средств, доступных для использования в сочетании с фармацевтическими

веществами, либо в виде отдельных терапевтических агентов, либо в комбинации терапевтических агентов. Они могут быть введены отдельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

В одном из вариантов осуществления раскрыта композиция, содержащая соединение общей формулы (I') и/или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. Композиция может быть приготовлена и упакована в объемную форму, из которой может быть экстрагировано эффективное количество соединения по изобретению, а затем предоставлено субъекту, например, в виде порошка или сиропа. Альтернативно, композиция может быть приготовлена и упакована в виде стандартной лекарственной формы, в которой каждая физически дискретная единица содержит эффективное количество соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'').

Описанные в настоящей заявке соединения и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель (наполнители), как правило, должны быть составлены в лекарственную форму, адаптированную для введения субъекту согласно требуемому способу введения. Например, лекарственные формы включают формы, адаптированные для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше и крахмальные капсулы; и (2) парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для приготовления раствора. Подходящие фармацевтически приемлемые носители или наполнители меняются в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом определенной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом их способности облегчать получение однородных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом их способности облегчать получение стабильных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом их способности облегчать перенос или транспортировку описанного в настоящей заявке соединения после введения субъекту из одного органа или части тела в другой орган или другую часть тела. Некоторые фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом их способности улучшать соблюдение пациентом режима лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители включают следующие типы наполнителей: разбавители, лубриканты, связующие вещества, разрыхлители, наполнители, глиданты, гранулирующие агенты, агенты для нанесения покрытия, смачивающие агенты, растворители, соразтворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, вкусовые добавки, вещества, корригирующие вкус лекарственного средства, красители, антикомкователи, увлажняющие агенты, хелатирующие агенты, пластификаторы, повышающие вязкость агенты, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты.

Специалист в данной области обладает знаниями и навыками в данной области для выбора подходящих фармацевтически приемлемых носителей и наполнителей в соответствующих количествах для использования в настоящем изобретении. Кроме того, имеется ряд ресурсов, доступных квалифицированному специалисту, в которых описаны фармацевтически приемлемые носители и наполнители и которые могут быть полезными при выборе подходящих фармацевтически приемлемых носителей и наполнителей. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Композиции по настоящему изобретению получают методами и способами, известными специалистам в данной области. Некоторые методы, обычно используемые в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к твердой пероральной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула, содержащая эффективное количество соединения по изобретению и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители и наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал), целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двухосновный фосфат кальция. Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать связующее. Подходящие связующие включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал) желатин, арабийскую камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу). Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать дезинтегрант. Подходящие дезинтегранты включают кросповидон, натрийкрахмалгликолят, кроскармелозу, альгиновую кислоту и натрийкарбоксиметилцеллюлозу. Твердая дозированная форма для перорального введения может дополнительно содержать лубрикант. Подходящие лубриканты включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

Если необходимо, составы для дозированных форм для перорального введения могут быть микро-капсулированы. Композиция также может быть приготовлена для пролонгированного или замедленного высвобождения, например, путем покрытия или заливки материала в виде частиц полимерами, воском и т.п.

Описанные в настоящей заявке соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по изобретению могут быть связаны с классом биodeградируемых полимеров, применяемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, поли-ε-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфиром, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианакрилатами и поперечно-связанными или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к жидкой лекарственной форме для перорального введения. Жидкости для перорального введения, такие как раствор, сиропы и эликсиры, могут быть получены в единичной дозированной форме, такой что данное количество содержит заданное количество описанного в настоящей заявке соединения. Сиропы могут быть получены путем растворения соединения по изобретению в ароматизированном подходящим образом водном растворе; в то время как эликсиры готовят путем использования нетоксичного алкогольного носителя. Суспензии могут быть составлены путем диспергирования описанного в настоящей заявке соединения в нетоксичной несущей среде. Также могут быть добавлены солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изо-стеариловые спирты и эфиры полиоксиэтиленсорбитола, консерванты, вкусовые добавки, такие как масло перечной мяты или другие натуральные подсластители или сахарин или другие искусственные подсластители и т.п.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к композициям для парентерального введения. Композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, благодаря которым композиция становится изотоничной крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Композиции могут быть представлены в контейнерах с единичной дозой или несколькими дозами, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Активность: биохимический анализ конкурентного связывания [3H] cGAMP со STING.

Отдельные соединения, раскрытые в приведенных в настоящем описании примерах, определены как агонисты STING по результатам связывания с белком STING с EC₅₀, равным 20 мкМ или менее, в биохимическом анализе конкурентного связывания [3H]cGAMP со STING и по результатам продуцирования интерферона с 20% или более индукцией люминесценции при 30 мкМ в секреции IFN-β в анализе с использованием клеток THP1.

Способность соединений связывать STING определяют количественно по способности конкурировать с обогащенным тритием лигандом cGAMP за связывание с мембраной с человеческими рецепторами STING в анализе связывания на фильтрах с радиоактивностью. В анализе связывания используют рецептор STING, полученный из клеточных мембран Hi-Five, сверхэкспрессирующих полноразмерный HAQ STING, приготовленный в местной лаборатории, и обогащенный тритием лиганд cGAMP, также очищенный в местной лаборатории.

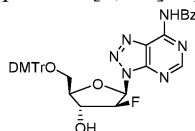
Сокращения.

^1H -ЯМР	протонная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
^{19}F -ЯМР	^{19}F ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
^{31}P -ЯМР	^{31}P ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
Å	ангстрем
D ^{Bz}	6-N-бензоиладенин
водн.	водный
Ar	аргон
АТФ	аденозин-5'-трифосфат
Bz	бензоил
CD ₃ OD	метиловый спирт, обогащенный дейтерием; метанол, обогащенный дейтерием
CHCl ₃	трихлорметан
Ки	Кюри, нестандартная единица радиоактивности; 1Ки=3,7×10 ¹⁰ Бк, где Бк представляет собой беккерель, единица радиоактивности в системе СИ, эквивалентная 1 распаду в секунду (dps)
CO ₂	диоксид углерода
д	дублет
д	день (дни)
D ₂ O	вода, обогащенная дейтерием
DCA	дихлоруксусная кислота
DCM,	дихлорметан
CH ₂ Cl ₂	
ддд	дублет дублетов дублетов
ддт	дублет дублетов триплетов
DDTT	(E)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3Н-1,2,4-дитиазол-5-ил) формамид
DMF	N,N-диметилформамид
DMOSP	2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид
DMSO	диметилсульфоксид
DMTr	4,4'-диметокситритил
DMTrCl	4,4'-диметокситритилхлорид
дкв	дублет квартетов
EC ₅₀	половина максимальной эффективной концентрации лекарственного вещества, антитела или токсического вещества, которое индуцирует ответ посередине между исходным уровнем и максимумом после определенного времени воздействия
экв.	эквиваленты
ES	электронное распыление
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ SiH	триэтилсилан
EtOAc	этилацетат

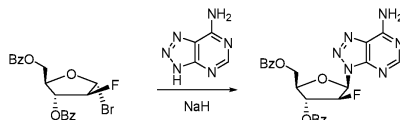
EtOH	этиловый спирт, этанол		
г	грамм		
GTP	гуанозин-5'-трифосфат		
ч	час		
H ₂ O	вода		
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота, цвиттерионный органический химический забуферивающий агент		
гепт	гептет		
Нех	гексаны		
HF-Pyr	комплекс фтористого водорода с пиридином		
HPLC	высокоэффективная	жидкостная	хроматография
Гц	Герц		
ITP	Инозин-5'-трифосфат		
J	ЯМР постоянная взаимодействия		
ЖХ-МС	жидкостная	хроматография	- масс-спектрометрия
м	мультиплет		
М	молярный, молей на литр		
мКю	милликюри		
Me	метил		
MeCN	ацетонитрил		
MeNH ₂	метиламин		
мг	миллиграмм		
MgCl ₂	хлорид магния		
МГц	мегагерц		
мин	минута (минуты)		
мл	миллилитр		
мМ	миллимолей на литр		
ммол	миллимоль		
МОI	множественность заражения		
MPLC	жидкостная	хроматография	среднего давления

MTBE	метил-трет-бутиловый эфир, третичный
	бутил-метиловый эфир
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaCl	хлорид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaHSO ₃	бисульфат натрия
NaOH	гидроксид натрия
нг	нанограмм (нанограммы)
NH ₄ HCO ₃	бикарбонат аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
нл	нанолитр
нм	нанометр
нМ	нанолярный
P ₂ O ₅	пентоксид фосфора
Pу	пиридин
кв.	квартет
об/мин	оборотов в минуту
RT, rt	комнатная температура, приблизительно
	25°C
с	синглет
нас.	насыщенный
т	триплет
TBS	t-бутилдиметилсилил
TMA	триметиламин
TEA, Et ₃ N	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
TLC	тонкослойная хроматография
TMSCl	триметилсилилхлорид
T _к	время удерживания
TrisCl	трис (гидроксиметил) аминометан хлорид
об/об	объем/объем
λ _{ем}	длина волны излучения
λ _{ex}	длина волны возбуждения
мкг	микрограмм
мкл	микролитр
мкМ	микролярный

Получение 1. N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид



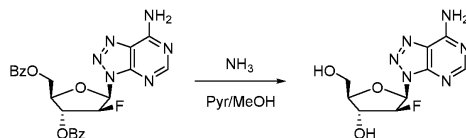
Этап 1. (2R,3R,4S,5R)-5-(7-Амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илбензоат



К смеси 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-амина (2,36 г, 17,4 ммоль) в NMP (50 мл) добавляли NaH (60%, 0,744 г, 18,6 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали, и через 1 ч полностью прекратилось образование пузырей. Эту смесь добавляли одной порцией к ((2R,3R,4S,5R)-3-(бензоилокси)-5-бром-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоату (чистый, 5,25 г, 12,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. На ЖХ-МС наблюдали несколько пиков с требуемой массой (m/e=479). В реакцион-

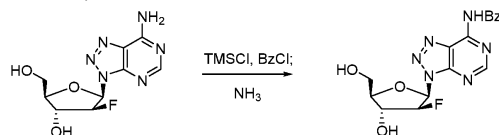
ную смесь добавляли EtOAc (70 мл) и воду (70 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали полунасыщенным солевым раствором (3×10 мл) и солевым раствором (1×10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали элюированием из колонки на силикагеле смесью 0-50% EtOAc в Hex с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 479,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10-8,04 (м, 2H), 7,97-7,90 (м, 2H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,67-7,55 (м, 3H), 7,49-7,42 (м, 2H), 6,97 (дд, J=6,5, 3,1 Гц, 1H), 6,49 (дт, J=17,6, 6,9 Гц, 1H), 6,16 (дт, J=56,6,6 Гц, 1H), 4,76-4,62 (м, 3H).

Этап 2. (2R,3R,4S,5R)-5-(7-Амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол



К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ибензоата (2,00 г, 4,18 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли NH₃ в MeOH (7 N, 20 мл, 140 ммоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС (m/e=271). Полученный продукт концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 271,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,54 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,73 (дд, J=6,5, 2,6 Гц, 1H), 6,00 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,51 (ддд, J=5,3, 7,2, 6,5 Гц, 1H), 4,93 (т, J=5, 8 Гц, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,77-3,61 (м, 2H).

Этап 3. N-(3-((2R,3S,4R,5R)-3-Фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид



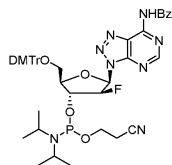
К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (1,34 г, 4,96 ммоль) в пиридине (30 мл) при 0°C добавляли TMSCl (1,46 мл, 11,4 ммоль). Раствор нагревали до rt и перемешивали в течение 1 ч. Затем его снова охлаждали до 0°C, и к нему по каплям добавляли BzCl (0,921 мл, 7,93 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до rt в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС (m/e=375, 479). Добавляли воду (3 мл). Раствор охлаждали до 0°C, и добавляли NH₃ в MeOH (7 N, 2,8 мл, 20 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали. Очистку выполняли методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 375,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11,95 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 2H), 6,91 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,59 (т, J=5,3, 6,8 Гц, 1H), 4,90 (т, J=5, 8 Гц, 1H), 4,82 (дкв, J=19,8, 7,0 Гц, 1H), 3,92 (тд, J=7,6, 2,9 Гц, 1H), 3,75 (ддд, J=12,1, 5,6, 3,0 Гц, 1H), 3,66 (дт, J=12,0, 6,6 Гц, 1H).

Этап 4. N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-фтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид

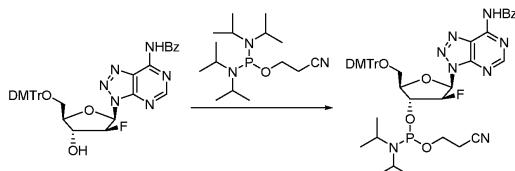


К раствору N-(3-((2R,3S,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид (1,25 г, 3,34 ммоль) в пиридине (15 мл) при 0°C добавляли DMTrCl (1,58 г, 4,68 ммоль). Раствор перемешивали при rt в течение 1 ч. На ЖХ-МС наблюдали пик с требуемой массой (m/e=677). После частичной концентрации (до 5 мл) добавляли EtOAc (20 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-60% EtOAc в Hex с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 675,5 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,13-8,07 (м, 2H), 7,69 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 6H), 6,97 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,81-6,74 (м, 2H), 6,74-6,67 (м, 2H), 6,07 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,62 (дт, J=5,3, 7,0 Гц, 1H), 4,91-4,79 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,44 (дд, J=10,4, 8,0 Гц, 1H), 3,21 (дд, J=10,3, 2,4 Гц, 1H).

Получение 2. (2R,3R,4S,5R)-5-(7-Бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло [4,5-пиримидин-3-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит

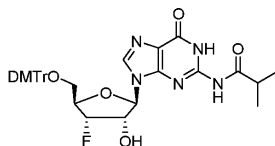


Этап 1. (2R,3R,4S,5R)-5-(7-Бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит

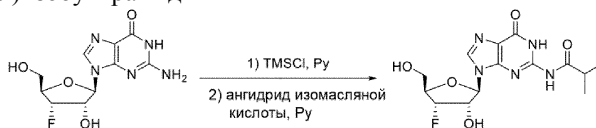


К раствору 3-((бис-(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил (8,02 г, 26,6 ммоль) в ACN (90 мл) при rt добавляли пиридин-1-иума 2,2,2-трифторацетат (3,85 г, 19,95 ммоль) и раствор N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид (9 г, 13,30 ммоль) в ACN (90 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем ее концентрировали, и осадок растворяли в CH₂Cl₂ (1000 мл), промывали водн. NaHCO₃ (1%, 2×300 мл), водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в воде с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 877,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,01 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,66 (дт, J=42,3, 7,5 Гц, 3H), 7,32 (тд J=7,2, 6,6, 2,9 Гц, 2H), 7,22-7,00 (м, 9H), 6,83-6,63 (м, 4H), 5,86 (ддт, J=52,8, 17,6, 6,9 Гц, 1H), 5,16 (тд, J=17,7, 17,2, 8,8 Гц, 1H), 3,78-3,63 (м, 7H), 3,59-3,35 (м, 5H), 2,74 (т, J=5,9 Гц, 1H), 2,63 (т, J=5,9 Гц, 1H), 1,23-0,99 (м, 10H), 0,91 (д, J=6,7 Гц, 2H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, DMSO-d₆): δ 150,26, 149,60 (2с, 1P).

Получение 3. N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)изобутирамид

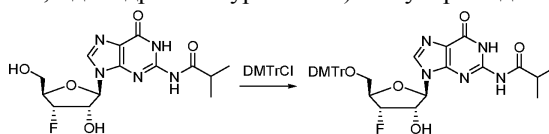


Этап 1. N-(9-((2R,3S,4S,5R)-4-Фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)изобутирамид



К суспензии 2-амино-9-((2R,3S,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Carbosynth, кат. № ND10826, 1,50 г, 5,26 ммоль) в пиридине (30 мл) при 0-5°C добавляли TMSCl (2,86 г, 26,3 ммоль), и смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (2,50 г, 15,8 ммоль) и снова перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли MeOH (5,3 мл). Спустя 5 мин по каплям добавляли NH₄OH (10,5 мл) и продолжали перемешивать в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и добавляли MeOH (2 мл) в CH₂Cl₂ (18 мл) до выпадения осадка. Нерастворимые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией смесью 2-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 356,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,11 (с, 1H), 11,68 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 5,98 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,4 Гц, 1H), 5,14 (д, J=4,1 Гц, 0,5H), 5,01 (д, J=4,2 Гц, 0,5H), 4,87-4,69 (м, 1H), 4,26 (т, J=4,4 Гц, 0,5H), 4,19 (т, J=4,4 Гц, 0,5H), 3,61 (т, J=4,9 Гц, 2H), 2,77 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 6H). ¹⁹F-НМР: (376 МГц, DMSO-d₆): δ -197,5 (с).

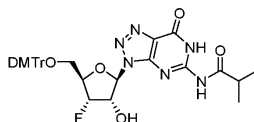
Этап 2. N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



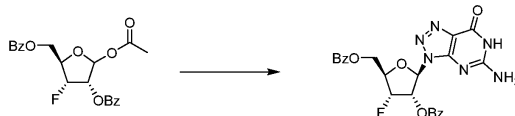
Осуществляли совместное испарение N-(9-((2R,3S,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (1,30 г, 3,66 ммоль) и пиридина (3×10 мл) и снова растворяли в пиридине (26 мл). К раствору при 0-5°C добавляли DMTrCl (1,36 г, 4,02 ммоль). Затем перемешивали при rt в течение 3 ч, после чего концентрировали. Добавляли CH₂Cl₂ (40 мл, с 1% Et₃N), промывали нас. водн. NaHCO₃ (15 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический раствор сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле смеси 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ (1% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 656,2 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,10 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 7H), 6,89-6,78 (м, 4H), 6,08 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,87 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,23 (дд, J=4,1, 1,8 Гц, 0H), 5,10 (д, J=4,4 Гц, 0H), 4,96 (дкв, J=22,4, 5,9 Гц, 1H), 4,30 (дт, J=26,1, 4,6 Гц, 1H), 3,74 (д, J=1,1 Гц, 6H), 3,39 (дд, J=10,6, 5,7 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=10,6, 3,8 Гц, 1H), 2,76 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 6H). ¹⁹F-NMR: (376 МГц, DMSO-d₆): δ -198,1 (с, 1F).

Продукт получения 3 необязательно может быть обработан согласно процедуре, описанной на этапах 4 и 5 приготовления 22 (ниже) с получением (2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфата. ЖХ-МС (ES, m/z): 720 [M-H]⁻.

Получение 4. N-(3-((2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид

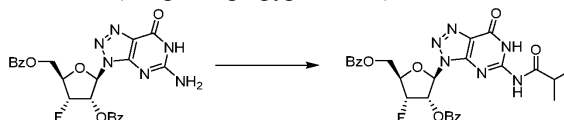


Этап 1. ((2R,3R,4S,5R)-5-(5-Амино-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К суспензии 8-азагуанина (5,14 г, 33,8 ммоль) в безводном CH₃CN (100 мл) при rt по каплям добавляли (Е)-триметилсилил N-(триметилсилил)ацетимидат (16,53 мл, 67,6 ммоль), затем смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, и добавляли раствор ((2R,3R,4S)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (6,8 г, 16,90 ммоль) в безводном CH₃CN (20 мл), после чего по каплям добавляли хлорид олова(IV) (67,6 мл, 67,6 ммоль). Гомогенный раствор перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и концентрировали. Осадок растворяли в EtOAc (1000 мл) и нейтрализовали, выливая ее в нас. водн. NaHCO₃ (500 мл). Органический слой отделяли, и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×500 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×700 мл), соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 495,3 [M+H]⁺.

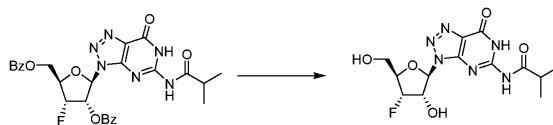
Этап 2. ((2R,3R,4S,5R)-4-(Бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К раствору ((2R,3R,4S,5R)-5-(5-амино-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (8 г, 16,18 ммоль) из этапа 1 в безводном DMA (40 мл) при rt по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (4,02 мл, 24,27 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали и разбавляли EtOAc (600 мл), промывали нас. водн. NH₄Cl (4×500 мл), соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом MPLC (220 г силикагеля, элюирование в градиенте 100% гексанов-100% этилацетата) с получением ((2R,3R,4S,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-

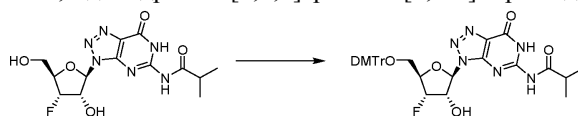
ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата. ЖХ-МС (ES, m/z): 565,3 [M+H]⁺.

Этап 3. N-(3-((2R,3S,4S,5R)-4-Фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид



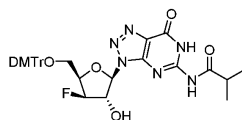
К раствору ((2R,3R,4S,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (6 г, 10,63 ммоль) в THF (20 мл), CH₃OH (16 мл) и воды (4 мл) при 0°C добавляли 5 N водный NaOH (4,89 мл, 24,45 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали муравьиной кислотой (1,223 мл, 31,9 ммоль). Растворитель удаляли, и осадок очищали с помощью MPLC (120 г, силикагель, элюирование в градиенте 100% CH₂Cl₂-20% CH₃OH/CH₂Cl₂) с получением N-(3-((2R,3S,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамида. ЖХ-МС (ES, m/z): 357,2 [M+H]⁺.

Этап 4. N-(3-((2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-1-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид



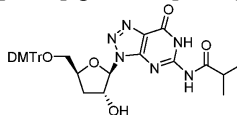
К раствору N-(3-((2R,3S,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамида (3 г, 8,42 ммоль) в безводном пиридине (40 мл) при 0°C добавляли 4,4'-диметокситритил хлорид (3,42 г, 10,10 ммоль). Водяную баню убирали, и реакционную смесь оставляли нагреваться до RT и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (400 мл), промывали нас. водн. NaHCO₃ (100 мл), водой (3×100 мл), соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом MPLC (120 г силикагеля, элюирование в градиенте 100% CH₂Cl₂-15% CH₃OH/CH₂Cl₂) с получением N-(3-((2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамида. ЖХ-МС (ES, m/z): 659,3 [M+H]⁺.

Получение 5. N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид



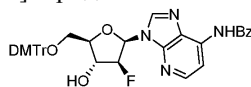
N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид получали согласно процедуре, аналогичной процедуре, описанной для получения 4, с использованием соответствующим образом замещенной рибозы на этапе 1. ЖХ-МС (ES, m/z): 659,4 [M+H]⁺.

Получение 6. N-(3-((2R,3R,5S)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-6-ил)изобутирамид



N-(3-((2R,3R,5S)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид получали согласно процедуре, аналогичной процедуре, описанной для получения 4 с использованием соответствующим образом замещенной рибозы на этапе 1. ЖХ-МС (ES, m/z): 641,2 [M+H]⁺.

Получение 7. 3-{5-О-[бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метил]-2-деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил}-N-(фенилкарбонил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиримидин-7-амин

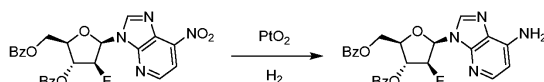


Этап 1. 3-[2-Деокси-2-фтор-3,5-бис-О-(фенилкарбонил)-β-D-арабинофуранозил]-7-нитро-3Н-имидазо[4,5-b]пиримидин



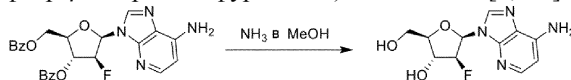
К перемешиваемой смеси свежеразмолотого КОН (308 мг, 5,48 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли трис-(2-(2-метоксиэтокси)этил)амин (0,070 мл, 0,219 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в течение 15 мин при температуре окружающей среды с последующим добавлением одной порцией 7-нитро-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин (600 мг, 3,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. По каплям добавляли раствор 2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- α -*D*-арабинофуранозил бромид (1700 мг, 4,02 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), и полученную смесь интенсивно перемешивали при RT в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли нас. водн. хлоридом аммония (80 мл) и экстрагировали DCM (3×150 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем; 120 г упакованной, (0-70% этилацетат/гексаны) с получением 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -*D*-арабинофуранозил]-7-нитро-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина. MS: 507 (M+H)⁺.

Этап 2. 3-[2-Деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -*D*-арабинофуранозил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин



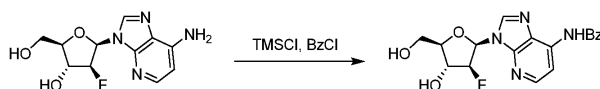
К перемешиваемому раствору 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -*D*-арабинофуранозил]-7-нитро-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (1380 мг, 2,72 ммоль) в метаноле (55 мл) при RT добавляли оксид платины(IV) (61,9 мг, 0,272 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение 72 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (80 г) ((0-40% (3:1, этилацетат:этанол)/гексаны) с получением 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -*D*-арабинофуранозил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин. MS: 477 (M+H)⁺.

Этап 3. 3-(2-Деокси-2-фтор- β -*D*-арабинофуранозил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин



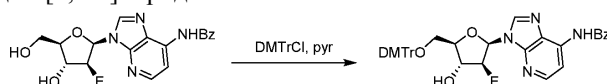
К перемешиваемому раствору 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -*D*-арабинофуранозил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин (995 мг, 2,09 ммоль) в метаноле (36 мл) при температуре окружающей среды добавляли аммиак (7 N в метаноле, 12 мл, 84,0 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок суспендировали в смеси метанол/дихлорметан и обрабатывали ультразвуком до выпадения из раствора осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием через стеклянную фритту с получением 3-(2-деокси-2-фтор- β -*D*-арабинофуранозил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин. MS: 269 (M+H)⁺.

Этап 4. 3-(2-Деокси-2-фтор- β -*D*-арабинофуранозил)-*N*-(фенилкарбонил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин



К перемешиваемому раствору 3-(2-деокси-2-фтор- β -*D*-арабинофуранозил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин (550 мг, 2,05 ммоль) в пиридине (6,5 мл) при RT добавляли TMSCl (2,62 мл, 20,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч с последующим добавлением бензоилхлорида (0,357 мл, 3,08 ммоль). После перемешивания в течение еще 1 ч к реакционной смеси добавляли воду (2,15 мл), а затем перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли водный аммиак (28% в/в) (0,370 мл, 4,79 ммоль). Реакционную смесь снова нагревали до RT и перемешивали в течение 45 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок помещали в воду (20 мл) и экстрагировали этиловым спиртом (3×40 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (120 г) (0-7% метанол/дихлорметан) с получением 3-(2-деокси-2-фтор- β -*D*-арабинофуранозил)-*N*-(фенилкарбонил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин. MS: 373 (M+H)⁺.

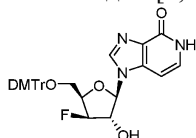
Этап 5. 3-{5-*O*-[бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метил]-2-деокси-2-фтор- β -*D*-арабинофуранозил}-*N*-(фенилкарбонил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин



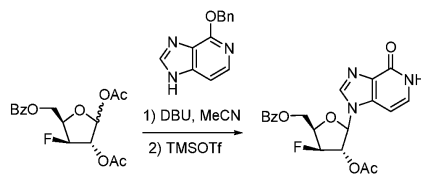
К перемешиваемой смеси 3-(2-деокси-2-фтор- β -*D*-арабинофуранозил)-*N*-(фенилкарбонил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин (185 мг, 0,497 ммоль) и 4 Å молекулярным ситам в пиридине (3 мл) при 0°C добавляли одной порцией 4,4'-диметокситригил хлорид (253 мг, 0,745 ммоль). Реакционную смесь

оставляли нагреваться до RT и перемешивали в течение 18 ч. Сита удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок помещали в смесь метанол/эфир и добавляли в воду. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали эфиром (3 раза). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, предварительно упакованный) ((0-40% (3:1, этилацетат:этанол)/гексаны) с получением 3-{5-O-[бис-(4-метоксифенил)(фенил)метил]-2-деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил}-N-(фенилкарбонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин. MS: 675 (M+H)⁺.

Получение 8. 1-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-он

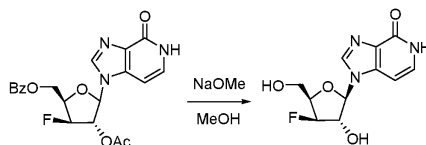


Этап 1. ((2R,3S,4S)-4-Ацетокси-3-фтор-5-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



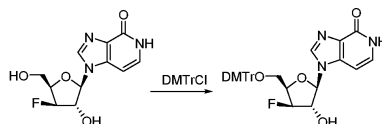
К суспензии 4-(бензилокси)-1H-имидазо[4,5-c]пиридина (0,795 г, 3,53 ммоль) и (3S,4S,5R)-5-((бензилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-2,3-диил диацетата (1 г, 2,94 ммоль) в ACN (20 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (1,34 г, 8,815 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем к раствору добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (3,92 г, 17,65 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, и добавляли нас. водн. NaHCO₃ (10 мл) и воду (30 мл). Проводили экстракцию с EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над (Na₂SO₄), концентрировали, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-10% MeOH в CH₂Cl₂ получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 416,3 [M+H]⁺.

Этап 2. 1-((2R,3S,4R,5R)-4-Фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-он



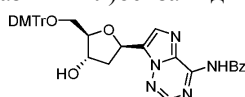
К раствору ((2R,3S,4S)-4-ацетокси-3-фтор-5-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (2,5 г, 5,3 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метанолат натрия (3,47 г, 21,2 ммоль). Раствор перемешивали при rt в течение 1 ч, затем нейтрализовали AcOH, и концентрировали. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (AQ C18) элюированием смесью 0-30% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 mM) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 270,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,37 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,22-4,98 (м, 2H), 4,54 (д, J=17,7 Гц, 1H), 4,28 (дтд, J=29,6, 6,0, 3,1 Гц, 1H), 3,93-3,62 (м, 2H).

Этап 3. 1-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-он

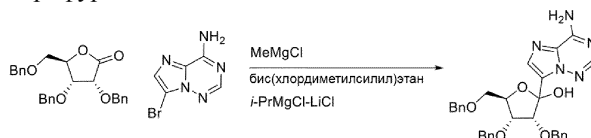


К перемешиваемому раствору 1-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4(5H)-она (340 мг, 1,26 ммоль) в пиридине (3 мл) при rt добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метил)-бис-(метоксибензол) (426 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-10% MeOH в CH₂Cl₂ (0.5% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 572,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,32 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,37-7,15 (м, 8H), 6,86 (дд, J=10,5, 8,6 Гц, 4H), 6,60 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,50-6,36 (м, 1H), 5,92 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,27-5,06 (м, 1H), 4,65-4,42 (м, 2H), 3,73 (д, J=2,6 Гц, 6H), 3,30-3,24 (м, 1H).

Получение 9. N-(7-((2R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид

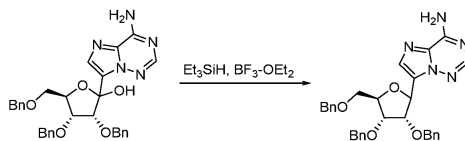


Этап 1. (3R,4R,5R)-2-(4-Аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)-3,4-бис-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол



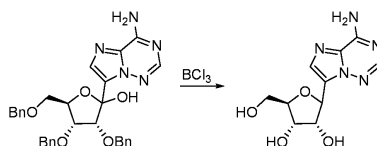
К перемешиваемой смеси 7-бромимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (41 г, 0,19 моль) в THF (0,50 л) при 0°C добавляли по каплям MeMgBr (3,0 М в THF, 66 мл, 0,19 моль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Добавляли одной порцией бис-(хлордиметилсилил)этан (41 г, 190 ммоль). Затем по каплям добавляли MeMgBr (3,0 М в диэтиловом эфире, 66 мл, 0,19 моль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Добавляли i-PrMgCl-LiCl (1,3 М в THF, 0,16 л, 0,21 моль), поддерживая при этом внутреннюю температуру ниже 10°C. Смесь (3R,4R,5R)-3,4-бис-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)дигидрофуран-2(3R)-она (160 г, 0,38 моль) в THF добавляли по каплям при 0°C, и смесь оставляли нагреваться до rt и перемешивали в течение 12 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором аммония хлорида (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (высота колонки: 2500 мм, диаметр: 1000 мм, градиент 25-75% этилацетата в гексанах) с получением (3R,4R,5R)-2-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол.

Этап 2. 7-((3S,4R,5R)-3,4-бис-(Бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



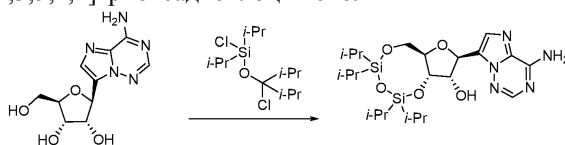
К перемешиваемой смеси (3R,4R,5R)-2-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола (64 г, 0,12 ммоль) в DCM (1,3 л) при 0°C добавляли триэтилсилан (81 г, 0,69 моль), а затем диэтиловый эфир трифторид бора (21 г, 0,15 моль). Затем смесь оставляли нагреваться до 25°C, после чего перемешивали в течение 1 ч. Добавляли еще диэтиловый эфир трифторид бора (57 г, 0,40 моль), после чего смесь нагревали до 35°C в течение 4 ч. При охлаждении до rt, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната (200 мл), и выполняли экстракцию этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (градиент 15-75% этилацетата в гексанах) с получением 7-((3S,4R,5R)-3,4-бис-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина. MS (ES, m/z)=538 [M+H]⁺.

Этап 3. (3R,4S,5R)-2-(4-Аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол



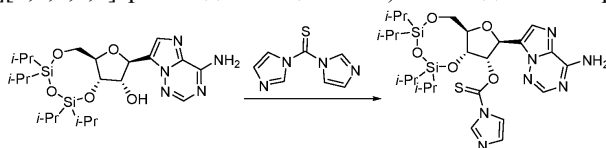
К перемешиваемой смеси 7-((3S,4R,5R)-3,4-бис-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (12 г, 22 ммоль) в DCM (850 мл) при -78°C добавляли по каплям трихлорид бора (18 г, 0,16 моль). После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Спустя 3 ч реакцию останавливали добавлением метанола (50 мл) при -78°C, и оставляли смесь нагреваться до температуры 25°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (градиент 9-25% метанола в дихлорметане) с получением (3R,4S,5R)-2-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола.

Этап 4. (6aR,8S,9S,9aS)-8-(4-Аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ол



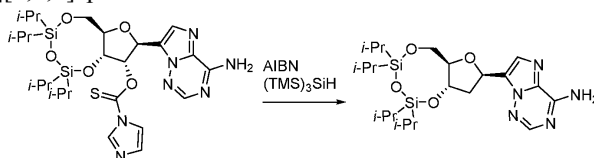
К перемешиваемой смеси (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (4,0 г, 15 ммоль) в пиридине (0,10 л) добавляли 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисиоксан (5,8 мл, 18 ммоль). Через 3 ч смесь разбавляли толуолом (50 мл) и затем концентрировали. Полученную смесь помещали в DCM и метанол, а затем добавляли силикагель (40 г). Смесь концентрировали, держали под вакуумом в течение 1 ч и затем очищали колоночной хроматографией (градиент 0-80% этилацетата в гексанах) с получением (6aR,8S,9S,9aS)-8-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ола. MS (ES, m/z)=510 [M+H]⁺.

Этап 5. O-((6aR,8S,9S,9aR)-8-(4-Аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил)1H-имидазол-1-карботиоат



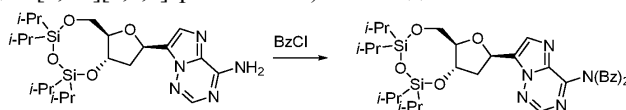
К смеси (6aR,8S,9S,9aS)-8-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ола (6,45 г, 12,7 ммоль) в ацетонитриле (63,0 мл) и пиридине (63,0 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдимидазол (2,71 г, 15,2 ммоль). Через 90 мин добавляли еще 1,1'-тиокарбонилдимидазол (2,71 г, 15,2 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи. После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент 0-100% этилацетата в гексанах) с получением O-((6aR,8S,9S,9aR)-8-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил)1H-имидазол-1-карботиоата. MS (ES, m/z)=620 [M+H]⁺.

Этап 6. 7-((6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-Тetraизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



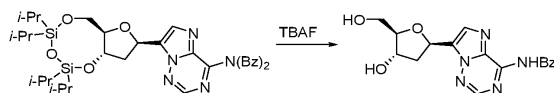
К смеси O-((6aR,8S,9S,9aR)-8-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил) (5,65 г, 9,11 ммоль) в толуоле (91,0 мл) добавляли 2,2'-азобис-(2-метилпропионитрил) (0,300 г, 1,82 ммоль) и трис-(триметилсилил)силан (4,22 мл, 13,7 ммоль). Смесь нагревали до 85°C в течение 30 мин. Через 30 мин смесь оставляли охлаждаться до rt и помещали сразу в колонку и очищали (градиент 0-80% этилацетата в гексанах) с получением 7-((6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин. MS (ES, m/z)=494 [M+H]⁺ 494.

Этап 7. N-Бензоил-N-(7-((6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид



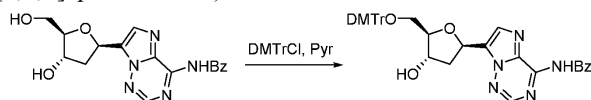
К смеси 7-((6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (15,7 г, 31,8 ммоль) в пиридине (64,0 мл) добавляли бензоилхлорид (11,0 мл, 95,0 ммоль), и смесь нагревали до 50°C в течение 45 мин. Через 45 мин смесь оставляли охлаждаться до rt. После охлаждения выпал осадок, который был отфильтрован. Фильтрат разбавляли DCM (50 мл) и толуолом (50 мл). Смесь концентрировали до примерно 50 мл. Смесь фильтровали, и твердые вещества промывали DCM. Фильтрат и смывы объединяли, помещали в колонку и очищали (градиент 0-50% этилацетата в гексанах) с получением N-бензоил-N-(7-((6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензида. MS (ES, m/z)=702 [M+H]⁺.

Этап 8. N-(7-((2R,4S,5R)-4-Гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид



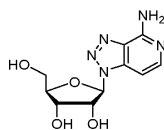
К смеси N-бензоил-N-(7-((6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-8-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамида (10 г, 14 ммоль) в тетрагидрофуране (0,14 л) добавляли TBAF ((1,0 М в THF, 29 мл, 29 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Через 1 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением N-(7-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамида. MS (ES, m/z)=356 [M+H]⁺.

Этап 9. N-(7-((2R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид

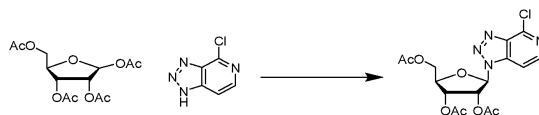


К смеси N-(7-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид (6,1 г, 17 ммоль) в пиридине (86 мл) при 0°C добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метил)-бис-(метоксибензол) (5,8 г, 17 ммоль), и смесь оставляли нагреваться до RT течение ночи. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли толуолом и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% этилацетата в гексанах) с получением N-(7-((2R,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамида. MS (ES, m/z)=658 [M+H]⁺.

Получение 10. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Амино-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол

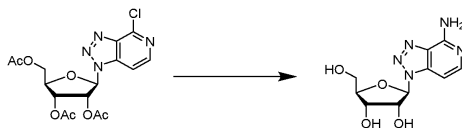


Этап 1. (2R,3R,4R,5R)-2-(Ацетоксиметил)-5-(4-хлор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диил диацетат



К суспензии 4-хлор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин (1,0 г, 6,5 ммоль) и (3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил триацетата (3,1 г, 9,7 ммоль) в нитрометане (50 мл) добавляли BF₃·Et₂O (1,23 мл, 9,7 ммоль), и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, разбавляли 100 мл DCM и промывали нас. водн. NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Отделенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-100% EtOAc:EtOH (3:1)/гексан. ЖХ-МС (ES, m/z): 413,07 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J=4,1 Гц, 1H), 6,17 (дд, J=5,3, 4,1 Гц, 1H), 5,74 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,58 (ддд, J=5,3, 3,9, 2,9 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=12,5, 3,9 Гц, 1H), 2,17 (д, J=18,8 Гц, 6H), 2,03 (с, 3H).

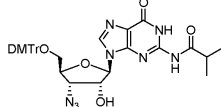
Этап 2. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Амино-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол



К раствору (2R,3R,4R,5R)-2-(ацетоксиметил)-5-(4-хлор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диил диацетата (1,2 г, 2,9 ммоль) в MeOH (8,3 мл) добавляли 7 N раствор аммиака в MeOH (8,3 ммоль, 58,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в герметичном трубчатом реакторе высокого давления Q-Tube™ в течение 18 ч. Избыток растворителя удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали на колонке с обращенной фазой на силикагеле элюированием смесью 0-10% ацетонитрил/H₂O, содержащая 0,05% TFA. ЖХ-МС (ES, m/z): 268,17 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,87 (с, 2H), 9,34 (с, 4H), 7,89 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,42 (с, 4H), 7,32 (с, 6H), 7,22 (с, 5H), 6,69 (с, 2H), 6,30 (д, J=4,9 Гц, 2H), 5,72 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 4,75-4,67 (м, 0H),

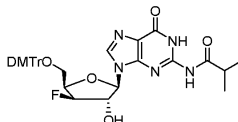
4,65 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,27 (т, J=4,6 Гц, 2H), 4,07 (кв, J=4,2 Гц, 2H), 3,86-3,67 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 2H), 3,54 (дд, J=12,0, 4,7 Гц, 2H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,28 (с, 1H), 3,23 (с, 0H), 1,76 (д, J=0,5 Гц, 5H), 1,11 (дт, J=26,0, 7,1 Гц, 1H).

Получение 11. 9-{3-Азидо-5-О-[бис-(4-метоксифенил)(фенил)метил]-3-деокси-β-D-рибофуранозил}-2-[(2-метилпропаноил)амино]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



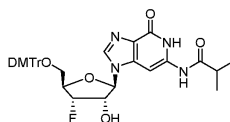
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2005, 24(10-12), 1707-1727).

Получение 12. 9-{5-О-[бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метил]-3-деокси-3-фтор-β-D-ксилофуранозил}-2-[(2-метилпропаноил)амино]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



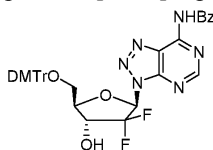
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Tetrahedron Letters, 1989, 30(24), 3171-3174).

Получение 13. 1-{5-О-[бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метил]-3-деокси-3-фтор-β-D-рибофуранозил}-6-[(2-метилпропаноил)амино]-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-с]пиримидин-4-он

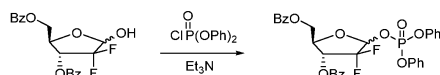


Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2002057425).

Получение 14. N-(3-((2R,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид

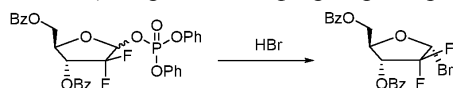


Этап 1. (((2R,3R)-3-(Бензоилокси)-5-((дифеноксифосфорил)окси)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



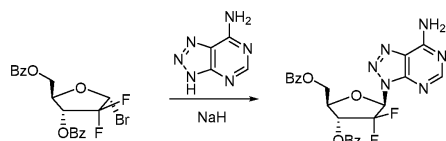
К ((2R,3R)-3-(бензоилокси)-4,4-дифтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоату (20,0 г, 52,9 ммоль) в толуоле (150 мл) при 0°C добавляли по каплям Et₃N (7,74 мл, 55,5 ммоль) и дифенилфосфорилхлорид (12,1 мл, 58,2 ммоль) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 3 ч. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС (m/e=611). Добавляли воду (30 мл) и водн. HCl (1 М, 5 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенный органический раствор промывали нас. водн. NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-30% EtOAc в Hex с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 611,3 [M+H]⁺.

Этап 2. ((2R,3R,5R)-3-(Бензоилокси)-5-бром-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



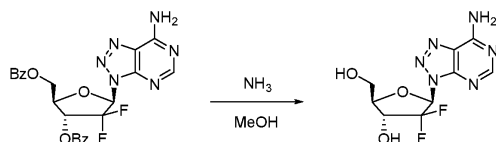
К ((2R,3R)-3-(бензоилокси)-5-((дифеноксифосфорил)окси)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоату (23,8 г, 39,0 ммоль) при 0°C добавляли HBr в уксусной кислоте (33%, 51,2 мл, 292 ммоль). После того как смесь нагрелась до rt, ее перемешивали. Через 6 ч результаты ЖХ-МС показали завершение реакции (m/e=441 и 443). CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли, и органический слой промывали водой (2×50 мл), нас. водн. NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 441,1, 443,1 [M+H]⁺.

Этап 3. (2R,3R,5R)-5-(7-Амино-3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил бензоат



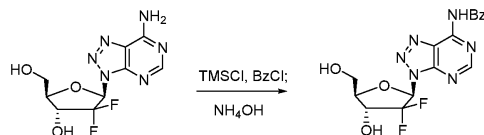
К смеси 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-амина (3,21 г, 23,6 ммоль) в NMP (60 мл) добавляли NaH (60%, 0,979 г, 24,5 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали, и через 1 ч образование пузырей полностью завершилось. К этой смеси добавляли ((2R,3R,5R)-3-(бензоилокси)-5-бром-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (чистый, 8,00 г, 18,1 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до 90°C в течение 5 ч. После охлаждения до rt к ней добавляли CH₂Cl₂ (300 мл) и воду (150 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу промывали водой (8×150 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-30% EtOAc с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 497,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (с, 1H), 8,15-8,08 (м, 2H), 8,08-7,99 (м, 2H), 7,63 (ддт, J=8,7, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 3H), 7,40-7,32 (м, 2H), 6,79-6,68 (м, 2H), 6,04 (уш.с, 2H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4, 80-4, 72 (м, 2H).

Этап 4. (2R,3R,5R)-5-(7'-Амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол



К (2R,3R,5R)-5-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил бензоату (1,05 г, 2,11 ммоль) добавляли аммиак в MeOH (7 N, 9,0 мл, 63 ммоль), и смесь перемешивали в течение 24 ч. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС (m/e=289). Смесь концентрировали, и осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-15% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 289,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,65 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,65 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,40 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,03 (дд, J=6,4, 5,3 Гц, 1H), 4,83 (дкв, J=16,5, 8,9 Гц, 1H), 4,00 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,77 (ддд, J=12,3, 5,2, 2,5 Гц, 1H), 3,68 (дт, J=12,5, 6,3 Гц, 1H).

Этап 5. N-(3-((2R,4R,5R)-3,3-Дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид



К раствору (2R,3R,5R)-5-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (0,57 г, 2,0 ммоль) в пиридине (15 мл) при 0°C добавляли TMSCl (0,55 мл, 4,3 ммоль). Смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 1 ч, после чего охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли BzCl (0,34 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до rt в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС (m/e=393, 497). Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли гидроксид аммония (28%, 1,1 мл, 7,9 ммоль). Через 30 мин смесь концентрировали, и осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 393,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,02 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 6,86 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,46 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,01 (дд, J=6,3, 5,4 Гц, 1H), 4,86 (дт, J=16,7, 8,3 Гц, 1H), 4,04 (ддд, J=8,8, 6,2, 2,6 Гц, 1H), 3,78 (ддд, J=12,3, 5,4, 2,7 Гц, 1H), 3,68 (дт, J=12,4, 6,2 Гц, 1H).

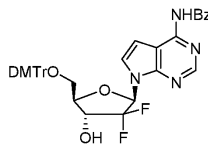
Этап 6. N-(3-((2R,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид



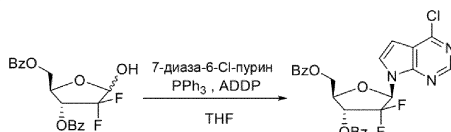
К раствору N-(3-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид (0,68 г, 1,7 ммоль) в пиридине (15 мл) при 0°C добавляли DMTrCl (0,65 г, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 1 ч. На ЖХ-МС присутствовал пик требуемой массы (m/e=695). После частичной концентрации (до 5 мл) добавляли EtOAc (20 мл) и воду (10 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические

слои промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-60% $EtOAc$ в Hex с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 695,2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12,05 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,60 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,25-7,13 (м, 7H), 6,96 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 6,84-6,73 (м, 4H), 6,48 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,97 (дкв, $J=16,7$, 8,3 Гц, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H).

Получение 15. N-(7-((2R,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид

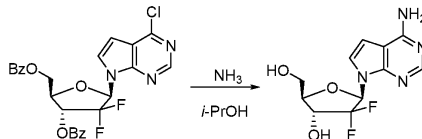


Этап 1. ((2R,3R,5R)-3-(Бензоилокси)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



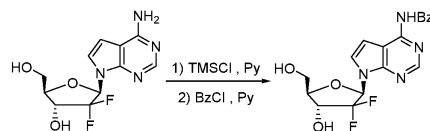
К раствору 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (4,06 г, 26,4 ммоль) и ((2R,3R)-3-(бензоилокси)-4,4-дифтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (10,0 г, 26,4 ммоль) и трифенилфосфина (20,80 г, 79 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по каплям (E)-диазен-1,2-диилбис-(пиперидин-1-илметанон) (20,01 г, 79 ммоль). Полученный раствор медленно нагревали до rt . После перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью 0-20% $EtOAc$ в петролейном эфире с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 514,3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,71 (с, 1H), 8,08-7,87 (м, 5H), 7,76-7,42 (м, 6H), 6,98 (дд, $J=10,3$, 7,9 Гц, 1H), 6,84 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,29 (ддд, $J=10,0$, 6,0, 3,8 Гц, 1H), 5,44 (кв, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,79-4,60 (м, 2H).

Этап 2. (2R,3R,5R)-5-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол



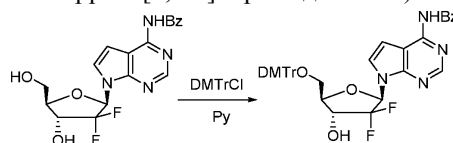
Раствор ((2R,3R,5R)-3-(бензоилокси)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (1,9 г, 3,70 ммоль) в $NH_3/2$ -пропанол (насыщенный при $-78^\circ C$, 100 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч, затем охлаждали до rt , концентрировали, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью 0-10% $MeOH$ в CH_2Cl_2 с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 287,1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,06 (с, 1H), 7,40-7,25 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 6,82 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,34 (дд, $J=16,2$, 2,1 Гц, 1H), 4,88 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,27 (ддд, $J=9,9$, 6,2, 3,6 Гц, 1H), 4,08 (дкв, $J=6,8$, 4,1, 3,5 Гц, 1H), 3,78 (дт, $J=11,1$, 5,4 Гц, 1H), 3,62 (дт, $J=11,4$, 5,8 Гц, 1H).

Этап 3. N-(7'-(2R,4R,5R)-3,3-Дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид



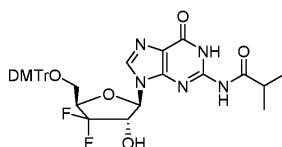
К раствору (2R,3R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (900 мг, 3,14 ммоль) в пиридине (15 мл) при $0^\circ C$ добавляли хлортриметилсилан (3,42 г, 31,4 ммоль). Смесь охлаждали до rt в течение 1 ч, и по каплям добавляли бензоилхлорид (663 мг, 4,72 ммоль). Через 2 ч добавляли NH_4OH (28%, 15,00 мл), и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Полученную смесь концентрировали, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью 0-10% $MeOH$ в CH_2Cl_2 с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 391,1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,61 (с, 1H), 8,08-7,98 (м, 2H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,67-7,51 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 1H), 6,70 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,56 (дд, $J=15,6$, 1,5 Гц, 1H), 4,32 (дд, $J=9,4$, 3,6 Гц, 1H), 4,16 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,80 (дд, $J=11,5$, 5,2 Гц, 1H), 3,66 (дд, $J=11,5$, 6, 5 Гц, 1H), 3,12 (с, 2H).

Этап 4. N-(7-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидроксипиридино-2-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид



К раствору N-(7-((2S,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидроксипиридино-2-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид (1,1 г, 2,82 ммоль) в пиридине (12 мл) при 0°C добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метил)-бис-(метоксибензол) (0,955 г, 2,82 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 693,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,25 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 3H), 7,33-7,18 (м, 7H), 6,91-6,78 (м, 4H), 6,75-6,57 (м, 3H), 5,76 (с, 1H), 4,55-4,33 (м, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,35 (с, 1H).

Получение 16. N-(9-((2R,3S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)изобутирамид

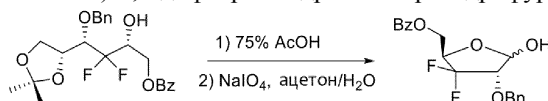


Этап 1. (2R,4S)-4-(Бензоилокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-3,3-дифтор-2-гидрокси-бутилбензоат



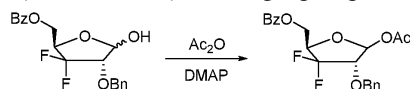
К раствору (2R,4S)-4-(бензоилокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-3,3-дифторбутан-1,2-диола (3,50 г, 10,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (52 мл) и пиридине (26 мл) при -70°C добавляли по каплям бензоилхлорид (1,48 г, 10,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (11 мл) в течение 50 мин. Через 2 ч добавляли метанол (150 мл). Смесь перемешивали при RT в течение 0,5 ч. Добавляли воду (200 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали эфиром (4×150 мл). Объединенные органические слои промывали водн. HCl (1 N, 2×150 мл), нас. водн. NaHCO₃ (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл), затем сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/10) с получением продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,11-8,01 (м, 2 H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,48-7,31 (м, 7H), 4,89-4,53 (м, 4H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,40-4,29 (м, 1H), 4,17-4,02 (м, 2H), 3,98-3,84 (м, 0,5H), 3,74-3,66 (м, 0,5H), 1,46 (с, 3H), 1,28 (с, 3H). ¹⁹F-ЯМР: (376 МГц, CDCl₃): δ -106,8 (д, J=270,7 Гц, 1F), -119,2 (д, J=270,7 Гц, 1F).

Этап 2. ((2R,4S)-4-(Бензоилокси)-3,3-дифтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



(2R,4S)-4-(Бензоилокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-3,3-дифтор-2-гидроксибутилбензоат (3,00 г, 6,87 ммоль) растворяли в водн. AcOH (75%, 66 мл). Раствор перемешивали при 50°C в течение 3 ч, частично концентрировали. Осадок повторно растворяли в ацетоне (33 мл). В этот раствор при rt добавляли периодат натрия (1,20 г, 5,61 ммоль) в воде (33 мл). Через 1,5 ч твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали. Добавляли воду и CH₂Cl₂, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (4×150 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/5) с получением продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,05-8,01 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 7H), 5,49-5,42 (м, 1H), 4,99-4,72 (м, 1H), 4,67-4,47 (м, 4H), 4,11-3,80 (м, 1H). ¹⁹F-NMR: (376 МГц, CDCl₃): δ -117,1 (д, J=240,6 Гц, 1F), -117,9 (д, J=251,9 Гц, 1F).

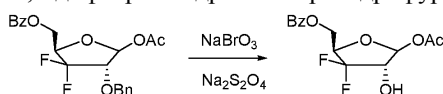
Этап 3. ((2R,4S)-5-Ацетокси-4-(бензоилокси)-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К раствору ((2R,4S)-4-(бензоилокси)-3,3-дифтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (2,40 г, 6,59 ммоль) в CH₂Cl₂ (66 мл) при rt добавляли по каплям N,N-диметилпиримидин-4-амина (0,080 г, 0,659 ммоль) и уксусный ангидрид (4,03 г, 39,5 ммоль). Через 6 ч реакцию останавливали добавлением нас. водн. NaHCO₃ (30 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×150 мл) и соевым раствором (2×100 мл), сушили (Na₂SO₄),

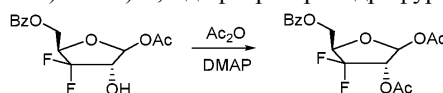
концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/7) с получением продукта. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,08-7,89 (м, 2H), 7,61-7,48 (м, 1H), 7,47-7,25 (м, 7H), 6,15 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,89-4,75 (м, 1H), 4,73-4,40 (м, 4H), 4,18-4,02 (м, 1H), 1,98 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР: (282 МГц, CDCl_3): δ -116,5 (д, $J=248,2$ Гц, 1F), -120,9 (д, $J=248,2$ Гц, 1F).

Этап 4. ((2R,4S)-5-Ацетокси-3,3-дифтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



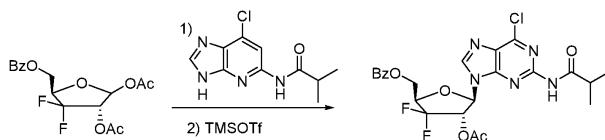
К раствору ((2R,4S)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (2,50 г, 6,15 ммоль) в EtOAc (60 мл) добавляли бромат натрия (5,57 г, 36,9 ммоль) в воде (46 мл). Смесь интенсивно перемешивали, и к ней по каплям добавляли дитионит натрия (6,43 г, 36,9 ммоль) в воде (92 мл) в течение 1 ч. Через 5 ч слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (5×150 мл). Объединенные органические слои промывали нас. водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/5) с получением продукта. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,10-7,89 (м, 2H), 7,63-7,50 (м, 1H), 7,48-7,30 (м, 2H), 6,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,71-4,42 (м, 3H), 4,36-4,26 (м, 1H), 2,04 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР: (282 МГц, CDCl_3): δ -119,5 (д, $J=248,2$ Гц, 1F), -122,0 (д, $J=248,2$ Гц, 1F).

Этап 5. (3S,5R)-5-((Бензоилокси)метил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2,3-диил диацетат



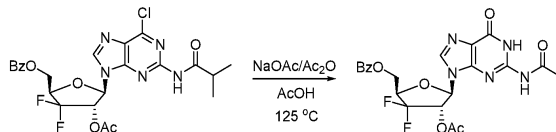
К раствору ((2R,4S)-5-ацетокси-3,3-дифтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (2,00 г, 6,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (84 мл) при rt по каплям добавляли DMAP (0,08 г, 0,632 ммоль) и уксусный ангидрид (3,87 г, 37,9 ммоль). Через 6 ч реакцию останавливали добавлением нас. водн. NaHCO_3 (30 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×140 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×140 мл) и соевым раствором (2×140 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/6) с получением продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,11-8,01 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 6,20 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,69-4,48 (м, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, CDCl_3): δ -117,6 (д, $J=251,9$ Гц, 1F), -119,5 (д, $J=251,9$ Гц, 1F).

Этап 6. ((2R,4S,5R)-4-Ацетокси-5-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К раствору (3S,5R)-5-((бензоилокси)метил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2,3-диил диацетата (2,20 г, 6,14 ммоль) и N-(6-хлор-9H-пурин-2-ил)изобутирамида (1,77 г, 7,37 ммоль) в CAN (80 мл) при 0°C добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (2,80 мл, 18,4 ммоль). Через 0,5 ч к реакционной смеси добавляли по каплям триметилсилил трифторметансульфонат (6,82 мл, 36,8 ммоль) при 0°C . Через 0,5 ч смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Затем реакцию останавливали путем добавления воды (150 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали нас. водн. NaHCO_3 (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/1) с получением продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (с, 1H), 8,08-7,98 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 6,25 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,98-5,93 (м, 1H), 4,85-4,53 (м, 3H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,28 (д, $J=4,0$ Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, CDCl_3): δ -116,7 (д, $J=248,2$ Гц, 1F), -118,1 (д, $J=248,2$ Гц, 1F).

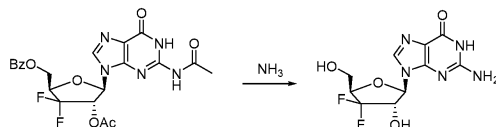
Этап 7. ((2R,4S,5R)-5-(2-Ацетамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-ацетокси-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К раствору ((2R,4S,5R)-4-ацетокси-5-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (1,80 г, 3,35 ммоль) в AcOH (29 мл) добавляли ацетат натрия (1,37 г, 16,7 ммоль) и уксусный ангидрид (29 мл). Реакционную смесь перемешивали при 125°C в течение 2,5 ч, затем охлаждали до rt , и добавляли MeOH (50 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок выпаривали совместно с этилом (2×50 мл). Добавляли DCM (150 мл) и воду (150 мл), и слои разделяли.

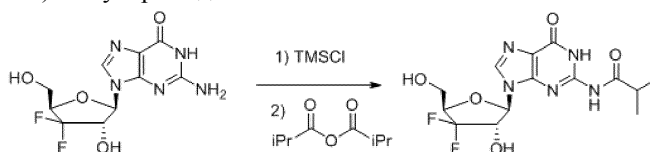
ли. Органическую фазу промывали нас. водн. NaHCO_3 (2×150 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 492,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 8. 2-Амино-9-((2R,3S,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



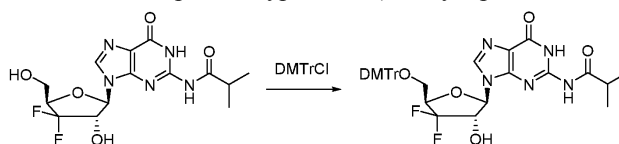
К ((2R,4S,5R)-5-(2-ацетидамо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-4-ацетокси-3,3-дифлортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (чистый, 1,80 г, 3,66 ммоль) добавляли NH_3 в MeOH (7 М, 90 мл, MeOH). Смесь перемешивали при rt в течение 60 ч, затем концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 5-20% MeCN в водн. NH_4HCO_3 (5 мМ) с получением продукта. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,7 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,56-6,44 (м, 3H), 5,62 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,32 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,90-4,77 (м, 1H), 4,23-4,08 (м, 1H), 3,68-3,52 (м, 2H). ^{19}F -НМР: (282 МГц, DMSO-d_6): δ -113,1 (д, $J=234,1$ Гц, 1F), -121,8 (д, $J=234,1$ Гц, 1F).

Этап 9. N-(9-((2R,3S,5R)-4,4-Дифтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)изобутирамид



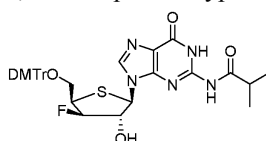
2-Амино-9-((2R,3S,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (800 мг, 2,64 ммоль) выпаривали совместно с пиридином (3×3 мл), затем снова ресуспендировали в пиридине (13 мл). К смеси при 0°C по каплям добавляли хлортриметилсилан (1,686 мл, 13,19 ммоль). Смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (0,656 мл, 3,96 ммоль). Смесь нагревали до rt, перемешивали в течение 2 ч, и затем в реакционную смесь добавляли воду (4 мл) и NH_4OH (8 мл). Через 30 мин смесь концентрировали. Осадок очищали колоночной флэш-хроматографией с помощью 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,58 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,74 (дд, $J=9,0, 3,0$ Гц, 1H), 5,33 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,96-4,83 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 2H), 2,80-2,71 (м, 1H), 1,11 (д, $J=9,0$ Гц, 6H).

Этап 10. N-(9-((2R,3S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)изобутирамид

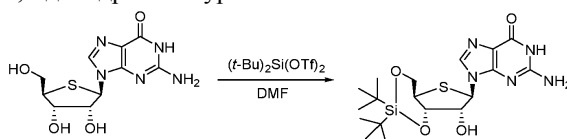


N-(9-((2R,3S,5R)-4,4-Дифтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)изобутирамид (640 мг, 1,714 ммоль) выпаривали совместно с пиридином (3×3 мл) и затем повторно ресуспендировали в пиридине (5,7 мл). К суспензии добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метил)-бис-(метоксибензол) (639 мг, 1,886 ммоль), и смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем ее концентрировали, после чего выпаривали совместно с толуолом (3×20 мл). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-30% MeOH в CH_2Cl_2 (содержащем 1% Et_3N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 676,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,34 ($J=6,0, 3,0$ Гц, 2H), 7,28-7,19 (м, 7H), 6,85-6,80 (м, 4H), 6,71 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 1,11 (д, $J=9,0$ Гц, 6H).

Получение 17. N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)изобутирамид

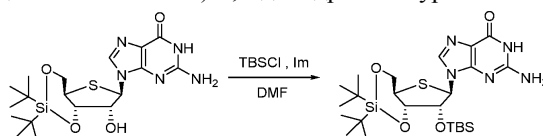


Этап 1. 2-Амино-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2,2-ди-трет-бутил-7-гидрокситетрагидро-4H-тиено[3,2-d][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



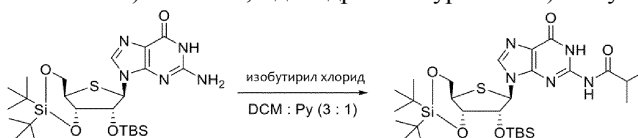
В перемешиваемую суспензию 2-амино-9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофен-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-она (15 г, 50,1 ммоль) в DMF (150 мл) при 0°C в атмосфере Ar вводили ди-трет-бутилсиландиил бис-(трифторметансульфонат) (26,5 г, 60,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали при rt в течение 1 ч. Его использовали на следующем этапе реакции сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 440,2 [M+H]⁺.

Этап 2. 2-Амино-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2,2-ди-трет-бутил-7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-4H-тиено[3,2-d][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



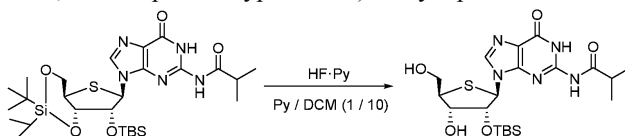
К реакционной смеси из предыдущего этапа при 0°C добавляли одной порцией 1H-имидазол (17,05 г, 251 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 0,5 ч. К смеси добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (15,10 г, 100 ммоль) добавляли, и перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Затем летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество суспендировали в холодном метаноле (75 мл), фильтровали и промывали холодным метанолом (2×30 мл). Твердое вещество держали при пониженном давлении с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 554,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,80 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,49 (с, 2H), 5,53 (с, 1H), 4,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,42 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=9,9, 4,7 Гц, 1H), 4,21 (т, J=10,5 Гц, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 1,04 (с, 9H), 1,00 (с, 9H), 0,92 (с, 9H), 0,19 (с, 3H), 0,11 (с, 3H).

Этап 3. N-(9-((4aR,6R,7R,7aR)-2,2-Ди-трет-бутил-7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-4H-тиено[3,2-d][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



2-Амино-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2,2-ди-трет-бутил-7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-4H-тиено[3,2-d][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-1H-пурин-6(9H)-он (29,1 г, 52,5 ммоль) выпаривали совместно с сухим пиридином (3×50 мл) и повторно растворяли в пиridине (70 мл) и дихлорметане (210 мл). Смесь наполняли Ar и охлаждали до 0°C. В смесь добавляли изобутирил хлорид (11,20 г, 105 ммоль) и перемешивали при rt в течение 4 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество суспендировали в холодном метаноле (100 мл), фильтровали и промывали холодным метанолом (3×50 мл). Твердое вещество выдерживали при пониженном давлении с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 624,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,13 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,66 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,48 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,21 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,06 (с, 9H), 1,01 (с, 9H), 0,91 (с, 9H), 0,16 (с, 3H), 0,11 (с, 3H).

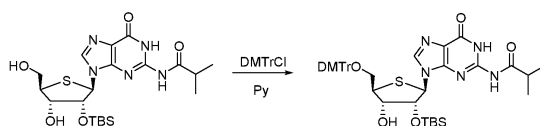
Этап 4. N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



HF-Пиридин (26,6 г, 188 ммоль) при 0°C разбавляли пиридином (29 мл). Полученный раствор медленно добавляли к перемешиваемой суспензии N-(9-((4aR,6R,7R,7aR)-2,2-ди-трет-бутил-7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-4H-тиено[3,2-d][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (29,3 г, 47,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (290 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (500 мл), промывали водой (500 мл) и нас. водн. NaHCO₃ (500 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 484,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,05 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 5,89 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,34 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,27 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=8,1, 3,2 Гц, 1H), 4,19-4,17 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,68 (с, 9H), -0,06 (с, 3H), -0,29 (с, 3H).

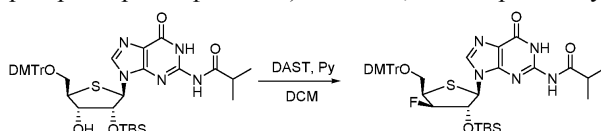
Этап 5. N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидропирифуен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пуриу-2-ил)изобутирамид



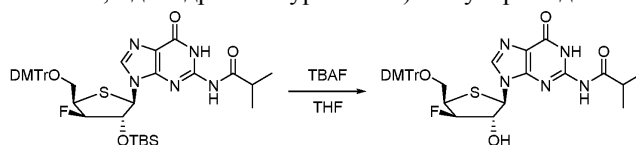
N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокси-5-(гидроксиетил)тетрагидропирифуен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пуриу-2-ил)изобутирамид (21 г, 43,4 ммоль) выпаривали совместно с пиридином (3×50 мл) и растворяли в пиридине (210 мл). Добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метилеу)-бис(метоксибензол) (16,2 г, 47,8 ммоль), и смесь перемешивали при rt в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (3×50 мл). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикогеле элюированием смесью 0-40% EtOAc в CH₂Cl₂ (содержащем 0,1% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 786,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12,06 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,37-7,22 (м, 7H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 4H), 5,87 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,44 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=7,3, 3,3 Гц, 1H), 4,19 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,54-3,35 (м, 2H), 3,34-3,28 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,70 (с, 9H), -0,08 (с, 3H), -0,29 (с, 3H).

Этап 6. N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-фтортетрагидропирифуен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пуриу-2-ил)изобутирамид



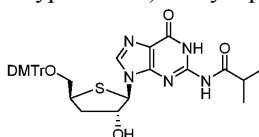
К раствору N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокси-тетрагидропирифуен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пуриу-2-ил)изобутирамида (22 г, 28,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (220 мл) при 0°C добавляли по каплям пиридин (18,11 мл, 224 ммоль) и DAST (14,79 мл, 112 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до rt и перемешивали в течение 7 ч, затем ее охлаждали до 0°C, и реакцию останавливали медленным добавлением нас. водн. NaHCO₃ (500 мл). Дополнительно добавляли CH₂Cl₂ (500 мл), и фазы разделяли. Органическую фазу промывали нас. водн. NaHCO₃ (3×200 мл) и соевым раствором (300 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 45-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 788,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,06 (с, 1H), 11,56 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,34-7,23 (м, 7H), 6,92-6,89 (м, 4H), 5,71 (д, J=4,9 Гц, 1H), 5,14 (дт, J=51,0, 5,6 Гц, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,57 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=10,0, 5,3 Гц, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,77 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,16 (с, 3H). F-ЯМР: (376 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ -193,99 (с, 1F).

Этап 7. N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидропирифуен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пуриу-2-ил)изобутирамид

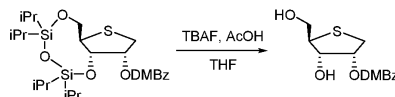


К раствору N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-фтортетрагидропирифуен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пуриу-2-ил)изобутирамида (7,2 г, 6,85 ммоль) в THF (70 мл) при rt добавляли по каплям TBAF (1,0М в THF, 8,22 мл, 8,22 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 30 мин, раствор концентрировали, и добавляли CH₂Cl₂ (300 мл). Смесь промывали NaHCO₃ (3×200 мл) и соевым раствором (200 мл), и органическую фазу отделяли, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 674,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,02 (ш, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,36-7,24 (м, 7H), 6,94-6,90 (м, 4H), 6,33 (уш.с, 1H), 5,78 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,19 (дт, J=50,2, 4,0 Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 3,55 (дд, J=9,3, 5,6 Гц, 1H), 3,44 (т, J=8,9 Гц, 1H), 2,79-2,71 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 6H). F-ЯМР: (376 МГц, DMSO-d₆) δ -194,75 (с).

Получение 18. N-(9-((2R,3R,5S)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-гидрокси-тетрагидропирифуен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пуриу-2-ил)изобутирамид

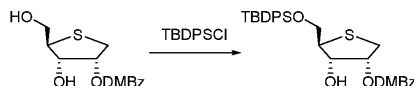


Этап 1. (3R,4S,5R)-4-Гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат



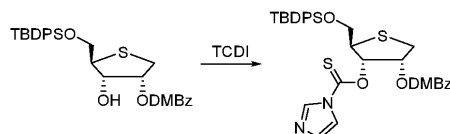
К раствору (6aR,9R,9aS)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-тиено[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксади-силоцин-9-ил-2,4-диметоксибензоата (60 г, 108 ммоль) в THF (500 мл) добавляли AcOH (13,59 г, 226 ммоль) и TBAF в THF (1 М, 226 мл, 226 ммоль). Через 1 ч раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-20% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 315,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,58-6,46 (м, 2H), 5,51 (дт, J=5,0, 3,7 Гц, 1H), 4,31 (тд, J=6,9, 3,7 Гц, 1H), 3,88 (д, J=12,0 Гц, 8H), 3,58 (дт, J=7,1, 4,7 Гц, 1H), 3,26 (дд, J=12,2, 5,0 Гц, 1H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,31 (с, 1H).

Этап 2. (3R,4S,5R)-5-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-гидрокси-тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат



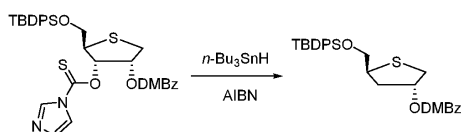
К раствору (3R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоата (33 г, 105 ммоль) в пиридине (300 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (43,3 г, 157 ммоль). Раствор перемешивали при rt в течение 4 ч. Затем добавляли воду (300 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-10% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 575,3 [M+Na]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,68 (т, J=5,5 Гц, 5H), 7,54-7,38 (м, 6H), 6,69-6,60 (м, 2H), 5,40 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,35-5,29 (м, 1H), 4,12 (с, 1H), 4,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,85 (д, J=7,2 Гц, 6H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=11,0, 5,0 Гц, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 1,03 (с, 9H).

Этап 3. (3R,4S,5R)-4-((1H-Имидазол-1-карбонотиоил)окси)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат



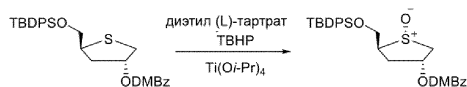
К раствору (3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-гидрокси-тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат (48 г, 87 ммоль) в дихлорэтане (500 мл) добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона (20,12 г, 113 ммоль). Раствор нагревали при 85°C в атмосфере Ar в течение 1 ч. Затем его концентрировали и использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 663,2 [M+H]⁺.

Этап 4. (3R,5S)-5-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат



К раствору (3R,4S,5R)-4-((1H-имидазол-1-карбонотиоил)окси)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоата (неочищен., 57,6 г, 87 ммоль) в THF (40 мл) и толуоле (200 мл) добавляли трибутилстаннан (139 г, 478 ммоль). Раствор нагревали при 95°C, и добавляли 2,2'-(диазен-1,2-диил)-бис-(2-метилпропаннитрил) (1,427 г, 8,69 ммоль) в толуоле (200 мл) в течение 30 мин. Через 1 ч полученную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-10% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 537,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 4H), 7,50-7,36 (м, 6H), 6,58-6,48 (м, 2H), 5,70 (п, J=3,8 Гц, 1H), 3,95-3,74 (м, 10H), 3,28 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 1,92 (ддд, J=13,3, 8,6, 4,1 Гц, 1H), 1,09 (с, 9H).

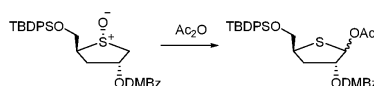
Этап 5. (1R,3R,5S)-5-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-оксидотetraгидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат



К раствору Ti(OiPr)₄ (23,29 мл, 78 ммоль) в CH₂Cl₂ (130 мл) в атмосфере Ar добавляли по каплям диэтил-(L)-тарtrat (38,3 мл, 224 ммоль). Через 10 мин смесь охлаждали до -20°C, и затем добавляли по каплям TBHP в декане (~5,5 М, 27,1 мл, 149 ммоль). Через 5 мин к реакционной смеси добавляли при -20°C раствор (3R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-

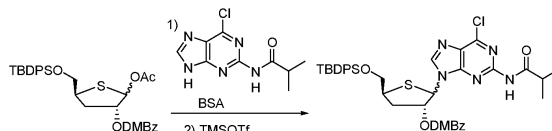
диметоксибензоата (40 г, 74,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (130 мл). Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали добавлением ледяной воды (300 мл), и раствор оставляли нагреваться до *rt*. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали EtOAc (3×300 мл). Фильтрат промывали водой (3×200 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (400 мл). Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией элюированием смесью 0-70% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (смесь двух изомеров). ЖХ-МС (ES, m/z): 553,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 4H), 7,54-7,39 (м, 6H), 6,67-6,56 (м, 2H), 5,66 (кв, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,12 (дт, $J=10,5, 4,4$ Гц, 1H), 3,92-3,79 (м, 8H), 3,58-3,42 (м, 1H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,97 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,05 (ддд, $J=14,5, 10,5, 4,3$ Гц, 1H), 1,02 (с, 9H).

Этап 6. (3R,5S)-2-Ацетокси-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат



Раствор (1R,3R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-оксидотетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоата (21 г, 34,2 ммоль) в уксусном ангидриде (210 мл) нагревали при 110°C . После перемешивания в течение 3,5 ч реакционную смесь охлаждали до *rt* и концентрировали. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле путем элюирования смесью 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 535,3 $[\text{M}-\text{OAc}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76-7,61 (м, 5H), 7,46 (дкв, $J=7,6, 4,5, 3,7$ Гц, 6H), 6,68-6,58 (м, 2H), 6,22 (д, $J=4,3$ Гц, 0,65H), 5,94 (с, 0,28H), 5,51-5,46 (м, 0,33H), 5,38 (ддд, $J=11,1, 7,2, 4,3$ Гц, 0,65H), 3,96-3,61 (м, 9H), 2,40-2,21 (м, 2H), 2,03 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 1,01 (с, 9H).

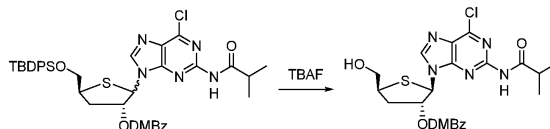
Этап 7. (3R,5S)-5-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(6-хлор-2-изобутиламида-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат



К раствору N-(6-хлор-9H-пурин-2-ил)изобутирамид (10,27 г, 42,9 ммоль) в толуоле (600 мл) при 0°C добавляли триметилсилил N-(триметилсилил)ацетимидат (23,26 г, 114 ммоль). Раствор нагревали при 80°C в течение 1 ч и снова охлаждали до 0°C . Затем к реакционной смеси добавляли раствор (3R,5S)-2-ацетокси-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоата (17 г, 28,6 ммоль) в толуоле (600 мл) и триметилсилил трифторметансульфонат (19,06 г, 86 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в атмосфере Ar в течение 12 ч. В это время реакционную смесь охлаждали до *rt*, и добавляли нас. водн. NaHCO_3 (400 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (4×1000 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 10-40% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (смесь α и β изомеров).

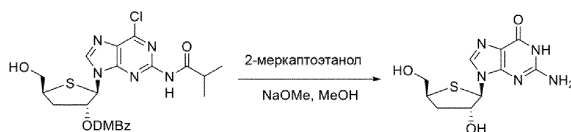
ЖХ-МС (ES, m/z): 774,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (с, 0,32H), 8,35 (с, 0,69H), 7,97-7,83 (м, 1,67H), 7,70 (дкв, $J=8,4, 1,5$ Гц, 4H), 7,54 (д, $J=8,7$ Гц, 0,33H), 7,49-7,36 (м, 6H), 6,57-6,36 (м, 2,5H), 6,18 (д, $J=2,4$ Гц, 0,7H), 5,87-5,80 (м, 0,35H), 5,73 (кв, $J=3,3$ Гц, 0,75H), 4,23-4,01 (м, 1,2H), 3,98-3,74 (м, 7,8H), 3,11 (с, 0,73H), 2,95 (с, 0,37H), 2,57-2,36 (м, 1,75H), 2,30-2,20 (м, 0,34H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 2,19H), 1,19 (дд, $J=6,8, 3,5$ Гц, 4,38H), 1,09 (д, $J=1,7$ Гц, 9H).

Этап 8. (2R,3R,5S)-2-(6-Хлор-2-изобутирамида-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоат



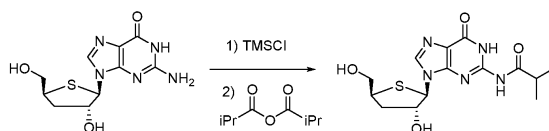
К раствору (3R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(6-хлор-2-изобутирамида-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоата (20 г, 25,8 ммоль) в THF (135 мл) добавляли по каплям TBAF в THF (1 M, 31 мл, 31 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией, используя 1-10% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве элюента с получением смеси двух изомеров. Эту смесь повторно очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 10-45% ACN в водн. NH_4CO_3 (5 mM) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 536,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,65-6,55 (м, 2H), 6,18 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,80 (кв, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,22 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,93-3,67 (м, 9H), 2,85 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=13,4, 8,5, 4,5$ Гц, 1H), 2,36 (дт, $J=14,1, 5,0$ Гц, 1H), 1,06 (дд, $J=6,8, 3,3$ Гц, 6H).

Этап 9. 2-Амино-9-((2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



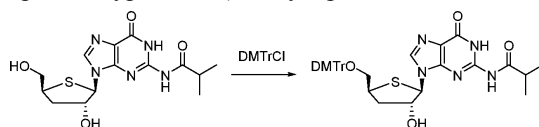
К раствору (2R,3R,5S)-2-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-3-ил-2,4-диметоксибензоата (6,0 г, 11,19 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли 2-меркаптоэтанол (3,50 г, 44,8 ммоль) и NaOMe (10,08 г, 56 ммоль, 30% в MeOH). Раствор нагревали при 60°C в течение 16 ч, охлаждали до rt и добавляли концентрированную HCl (4 мл). Полученную смесь концентрировали, и добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Водный слой подщелачивали, используя NaHCO₃ (твердый), до ~pH 8 и перемешивали при rt в течение 1 ч. Выпавший осадок фильтровали и выдерживали при пониженном давлении с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 284,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,46 (с, 2H), 5,57 (дд, J=10,9, 3,9 Гц, 2H), 5,12 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,48 (п, J=4,1 Гц, 1H), 3,78-3,53 (м, 3H), 2,11-1,99 (м, 2H).

Этап 10. N-(9-((2R,3R,5S)-3-Гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



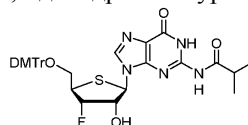
2-Амино-9-((2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (580 мг, 2,047 ммоль) выпаривали совместно с пиридином (3×20 мл) и снова растворяли в пиridине (20 мл). Смесь охлаждали до 0°C и затем обрабатывали хлортриметилсиланом (1557 мг, 14,33 ммоль). Затем ее нагревали до rt и перемешивали в течение 2 ч. После этого реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (486 мг, 3,07 ммоль). Смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали добавлением метанола (5 мл). Через 5 мин добавляли NH₄OH (приблизительно 29%, 10 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 30 мин, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 10-20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 354,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (с, 1H), 5,83-5,82 (м, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 3,79-3,74 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Этап 1. N-(9-((2R,3R,5S)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-гидрокси-тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид

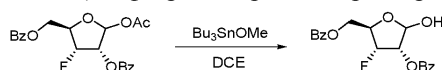


N-(9-((2R,3R,5S)-3-Гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (510 мг, 1,443 ммоль) выпаривали совместно с пиридином (3×5 мл) и снова суспендировали в пиridине (7 мл). К суспензии добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метилен)-бис-(метоксибензол) (538 мг, 1,587 ммоль), и смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. В это время смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-4% MeOH в CH₂Cl₂ (содержащим 1% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 656,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,02 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,40-7,17 (м, 7H), 6,91-6,82 (м, 4H), 5,85-5,84 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,59-4,57 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,52-3,34 (м, 3H), 2,72-2,68 (м, 1H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Получение 19. N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



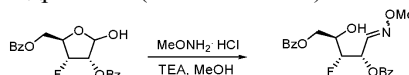
Этап 1. ((2R,3R,4S)-4-(Бензоилокси)-3-фтор-5-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К перемешиваемому раствору ((2R,3R,4S)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (20,0 г, 49,7 ммоль) в сухом 1,2-дихлорметане (200 мл) добавляли три-N-бутилин ме-

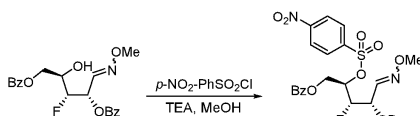
токсид (28,8 мл, 99 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли 500 мл этилацетата и промывали нас. водн. NH₄Cl (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-40% EtOAc/гексан. ЖХ-МС (ES, m/z): 343,2 [M+H-H₂O]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,18-8,00 (м, 7H), 7,68-7,57 (м, 3H), 7,61-7,35 (м, 7H), 5,73 (дд, J=8,3, 4,6 Гц, 1H), 5,65 (дт, J=3,9, 2,0 Гц, 1H), 5,54 (т, J=4,7 Гц, 0H), 5,50-5,40 (м, 2H), 5,36-5,24 (м, 1H), 4,87 (дтд, J=25,5, 4,0, 1,5 Гц, 1H), 4,74-4,46 (м, 4H), 4,15 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,39 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,30 (дд, J=8,6, 3,4 Гц, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,41-1,23 (м, 3H).

Этап 2. (2R,3R,4S)-3-Фтор-2-гидрокси-5-(метоксиимино)пентан-1,4-диил дибензоат



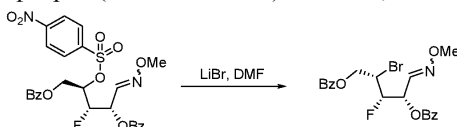
К перемешиваемому раствору ((2R,3R,4S)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (17,9 г, 49,7 ммоль) в сухом MeOH (100 мл) добавляли О-метилгидроксиламин гидрохлорид (6,23 г, 74,6 ммоль), с последующим добавлением триэтиламина (10,39 мл, 74,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли 500 мл этилацетата и промывали нас. водн. NH₄Cl (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок сразу использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 390,2 [M+H]⁺.

Этап 3. (2R,3S,4S)-3-Фтор-5-(метоксиимино)-2-(((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пентан-1,4-диил дибензоат



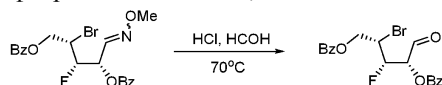
К перемешиваемому раствору (2R,3R,4S)-3-фтор-2-гидрокси-5-(метоксиимино)пентан-1,4-диил дибензоата (19,4 г, 49,7 ммоль) в сухом EtOAc (100 мл) добавляли 4-нитробензолсульфонил хлорид (16,5 г, 74,6 ммоль), с последующим добавлением триэтиламина (10,4 мл, 74,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч и затем разбавляли 200 мл этилацетата, промывали водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-30% EtOAc/гексан. ЖХ-МС (ES, m/z): 575,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,25-7,99 (м, 7H), 7,94-7,80 (м, 2H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,50-7,38 (м, 3H), 6,55 (дд, J=17,2, 5,3, 2,8 Гц, 0H), 5,89 (ддд, J=17,7, 6,2, 4,1 Гц, 1H), 5,46-5,37 (м, 1H), 5,40-5,28 (м, 1H), 5,21 (т, J=4,3 Гц, 0H), 4,84 (ддд, J=12,8, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 4,53 (ддд, J=23,1, 13,0, 7,0, 1,8 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=36,3 Гц, 4H), 2,06 (с, 2H), 1,44-1,23 (м, 2H).

Этап 4. (2S,3S,4S)-2-Бром-3-фтор-5-(метоксиимино)пентан-1,4-диил дибензоат



К перемешиваемому раствору (2R,3S,4S)-3-фтор-5-(метоксиимино)-2-(((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пентан-1,4-диил дибензоата (21,3 г, 37,1 ммоль) в сухом DMF (100 мл) добавляли свежесодержимый порошок бромида лития (16,1 г, 185 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли 300 мл этилацетата и промывали водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-25% EtOAc/гексан с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 452,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,15-8,03 (м, 11H), 7,69-7,56 (м, 8H), 7,56-7,41 (м, 12H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,45 (ддд, J=14,7, 5,9, 4,7 Гц, 0H), 5,93 (ддд, J=11,8, 6,7, 5,9 Гц, 2H), 5,32 (с, 1H), 5,29-5,10 (м, 3H), 4,89-4,77 (м, 3H), 4,80-4,67 (м, 3H), 4,60-4,40 (м, 3H), 3,95 (д, J=16,9 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 1,32-1,22 (м, 1H).

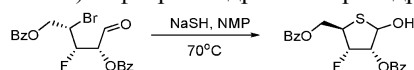
Этап 5. (2S,3S,4S)-2-Бром-3-фтор-5-оксопентан-1,4-диил дибензоат



К перемешиваемому раствору (2S,3S,4S)-2-бром-3-фтор-5-(метоксиимино)пентан-1,4-диил дибензоат (20,0 г, 44,2 ммоль) в THF (200 мл) добавляли 37% водный раствор формальдегида (32,9 мл, 442 ммоль) и 1 N HCl (44,2 мл, 44,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления как можно большего количества THF. Осадок разбавляли 300 мл этилацетата и промывали водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

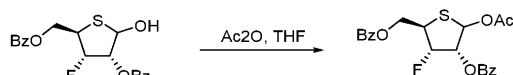
Осадок использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 423,2 [M+H]⁺.

Этап 6. ((2R,3S,4R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-гидрокситетрагидро-тиофен-2-ил)метилбензоат



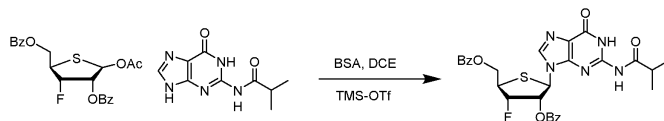
К перемешиваемому раствору ((2S,3S,4S)-2-бром-3-фтор-5-оксопентан-1,4-диил дибензоат (18,7 г, 44,2 ммоль) в NMP (150 мл) при 0°C добавляли гидросульфид натрия (5,0 г, 89,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при rt в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 300 мл этилацетата и промывали водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 359,2 [M+H₂O]⁺.

Этап 6. ((2R,3S,4R)-5-Ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидро-тиофен-2-ил)метилбензоат



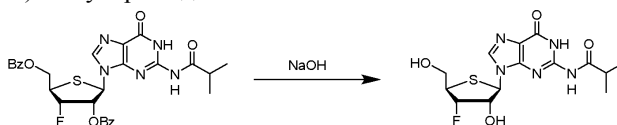
К перемешиваемому раствору ((2R,3S,4R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-гидрокситетрагидро-тиофен-2-ил)метилбензоата (16,6 г, 44,2 ммоль) в сухом THF (150 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (8,3 мл, 133 ммоль) и триметиламин (18,5 мл, 133 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при rt в течение 2 ч. Реакцию останавливали добавлением MeOH, и реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления как можно большего количества THF. Осадок разбавляли 300 мл этилацетата и промывали водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-25% EtOAc/гексан с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 441,2 [M+Na]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,15-8,02 (м, 4H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,55-7,42 (м, 4H), 6,02 (т, J=2,4 Гц, 1H), 5,88 (ддд, J=6,1, 3,6, 2,4 Гц, 1H), 5,50-5,42 (м, 0H), 5,35 (дд, J=7,3, 3,6 Гц, 0H), 5,32 (с, 0H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,56 (дд, J=11,6, 5,9 Гц, 1H), 4,26-4,10 (м, 2H), 2,25-2,11 (м, 1H), 2,08 (д, J=10,0 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 1H).

Этап 7. ((2R,3S,4R,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(2-изобутиламида-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидро-тиофен-2-ил)метилбензоат



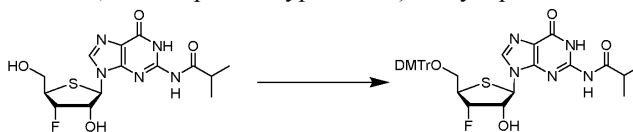
К суспензии N-(6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (15,86 г, 71,7 ммоль) в ClCH₂CH₂Cl (300 мл) добавляли (Z)-триметилсилил N-(триметилсилил)ацетимидат (35,1 мл, 143 ммоль). Суспензию перемешивали при 70°C в течение ночи и затем охлаждали до -15°C. К этой смеси добавляли ((2R,3S,4R)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидро-тиофен-2-ил)метилбензоат (10 г, 23,90 ммоль), с последующим добавлением TMS-OTf (8,64 мл, 47,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 2 ч, а затем при rt в течение 5 ч и, наконец, при 70°C в течение 5 дней. Реакционную смесь оставляли остывать до RT и затем фильтровали. Фильтрат промывали нас. водн. NaHCO₃, соевым раствором и затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем элюированием смесью 0-60% EtOAc/гексан. Затем кристаллизовали из EtOAc с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 580,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 12,19 (с, 0H), 9,56 (с, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,66 (с, 0H), 7,71-7,58 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,54-7,42 (м, 1H), 6,59 (ддд, J=25,3, 7,4, 3,1 Гц, 1H), 6,20 (д, J=7,4 Гц, 0H), 5,68-5,59 (м, 1H), 4,87 (ддд, J=11,7, 7,7, 1,5 Гц, 1H), 4,26-4,11 (м, 1H), 2,96 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 1,38 (дд, J=19,0, 6,9 Гц, 3H).

Этап 8. N-(9-((2R,3R,4S,5R)-4-Фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидро-тиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



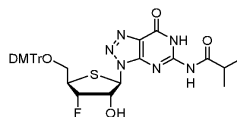
К раствору ((2R,3S,4R,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(2-изобутирамида-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидро-тиофен-2-ил)метилбензоата (0,96 г, 1,66 ммоль) в THF (5 мл)/MeOH (4 мл)/H₂O (1 мл) при 0°C добавляли 2 N гидроксид натрия (1,8 мл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем нейтрализовали уксусной кислотой (0,38 мл, 6,6 ммоль). Продукт собирали фильтрованием и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 372,3 [M+H]⁺.

Этап 9. N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד



К раствору N-(9-((2R,3R,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד (0,62 г, 1,66 ммоль) в пиридине (25 мл) при 0°C добавляли 4,4'-диметокситритил хлорид (0,84 г, 2,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали добавлением H₂O (1 мл), и смесь концентрировали. Осадок разбавляли 100 мл этилацетата и промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-100% EtOAc/гексан, содержащий 0,1% Et₃N, с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 674,6 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 11,96 (с, 0H), 8,35 (с, 0H), 7,70 (с, 0H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,38-7,24 (м, 1H), 6,93-6,85 (м, 2H), 5,92 (д, J=8,3 Гц, 0H), 5,35-5,23 (м, 1H), 4,15 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,85-3,69 (м, 3H), 3,46 (дд, J=10,2, 5,4 Гц, 0H), 3,35 (дд, J=10,2, 5,2 Гц, 0H), 2,09 (д, J=19,4 Гц, 2H), 1,34-1,22 (м, 2H), 1,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 0,91 (д, J=6,9 Гц, 1H).

Получение 20. N-(3-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидротиофен-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутираמיד

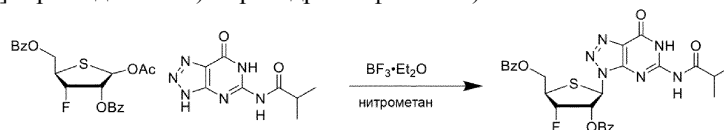


Этап 1. N-(7-Оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутираמיד



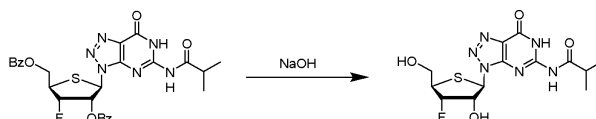
К суспензии 5-амино-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-она (5,0 г, 32,9 ммоль) в безводном DMF (60 мл) по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (12,5 мл, 76,0 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 150°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением MeOH (6,6 мл, 164 ммоль) и концентрировали под вакуумом. Осадок помещали в DCM (50 мл)/гексан (100 мл) и интенсивно перемешивали при rt в течение 15 мин. Продукт собирали фильтрованием. ЖХ-МС (ES, m/z): 223,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 16,04 (с, 1H), 12,19 (с, 1H), 11,78 (с, 1H), 2,78 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Этап 2. ((2R,3S,4R,5R)-4-(Бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамино-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидротиофен-2-ил)метилбензоат



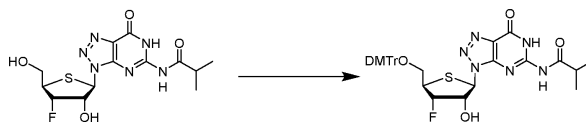
К смеси ((2R,3S,4R)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидротиофен-2-ил)метилбензоата (1,5 г, 3,6 ммоль) и N-(7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамида (0,96 г, 4,3 ммоль) в нитрометане (20 мл) добавляли BF₃·Et₂O (0,54 мл, 4,3 ммоль), и полученную смесь нагревали при 100°C в условиях СВЧ-облучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли 100 мл этилацетата и промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-35% EtOAc/гексан. ЖХ-МС (ES, m/z): 581,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 12,27 (с, 2H), 9,73 (с, 2H), 8,19-7,93 (м, 8H), 7,86-7,80 (м, 0H), 7,71-7,55 (м, 4H), 7,57-7,39 (м, 8H), 7,40-7,33 (м, 0H), 6,76 (д, J=6,7 Гц, 2H), 6,62-6,48 (м, 2H), 5,79 (т, J=2,9 Гц, 1H), 5,69 (т, J=2,9 Гц, 1H), 5,62-5,54 (м, 2H), 4,89 (ддд, J=11,6, 7,8, 1,3 Гц, 2H), 4,78-4,65 (м, 1H), 4,31-4,18 (м, 2H), 4,15 (кв, J=7,1 Гц, 3H), 2,95 (гепт, J=6,9 Гц, 2H), 2,81-2,68 (м, 1H), 2,07 (с, 4H), 1,39 (дд, J=17,5, 6,9 Гц, 10H), 1,34-1,24 (м, 8H).

Этап 3. N-(3-((2R,3R,4S,5R)-4-Фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-1-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутираמיד



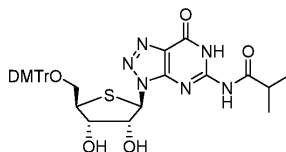
К раствору ((2R,3S,4R,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]пиримидин-3-ил)тетрагидротиофен-2-ил)метилбензоата (4,5 г, 7,8 ммоль) в THF (35 мл)/MeOH (28 мл)/H (7 мл) при 0°C добавляли 2 N гидроксид натрия (8,6 мл, 17,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем нейтрализовали уксусной кислотой (2,3 мл, 39,0 ммоль). Продукт собирали фильтрованием и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 373,3 [M+H]⁺.

Этап 1. N-(3-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)-1-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]пиримидин-5-ил)изобутирамид

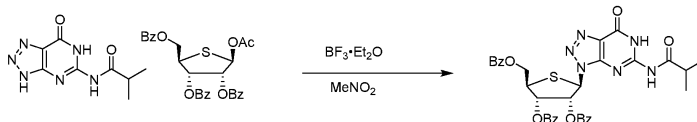


К раствору N-(3-((2R,3R,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]пиримидин-5-ил)изобутирамид (1,8 г, 4,8 ммоль) в пиридине (30 мл) при 0°C добавляли 4,4'-диметокситрилит хлорид (1,8 г, 5,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением H₂O (1 мл), и смесь концентрировали. Осадок разбавляли 100 мл этилацетата и промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-100% EtOAc/гексан, содержащий 0,1% Et₃N, с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 675,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 12,16 (с, 1H), 8,48 (с, 0H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,49-7,37 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 0H), 7,31 (с, 1H), 7,32-7,14 (м, 1H), 6,91-6,81 (м, 2H), 6,22-6,16 (м, 0H), 5,42-5,31 (м, 1H), 3,77 (д, J=36,0 Гц, 7H), 3,46 (дд, J=10,2, 5,6 Гц, 0H), 3,36 (дд, J=10,2, 5,4 Гц, 0H), 2,17 (р, J=6,9 Гц, 0H), 1,06 (дд, J=26,1, 6,9 Гц, 3H).

Получение 21. N-(3-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидротиофен-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]пиримидин-5-ил)изобутирамид

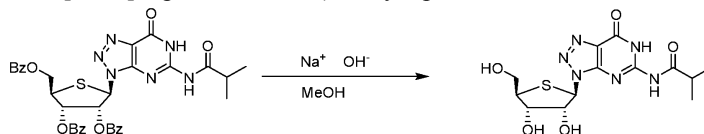


Этап 1. (2R,3S,4R,5R)-2-((Бензоилокси)метил)-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]пиримидин-3-ил)тетрагидротиофен-3,4-диилдibenзоат



BF₃·OEt₂ (3,65 мл, 28,8 ммоль) добавляли по каплям к смеси (2R,3R,4S,5R)-2-ацетокси-5-((бензоилокси)метил)тетрагидротиофен-3,4-диилдibenзоата (10,0 г, 19,2 ммоль) и N-(7-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]пиримидин-5-ил)изобутирамида (5,98 г, 26,9 ммоль) в MeNO₂ (180 мл) при температуре окружающей среды. После добавления смесь нагревали при 120°C в СВЧ-реакторе в течение 45 мин. Образец охлаждали до rt и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной флэш-хроматографией элюированием смесью EtOAc/изогексан (10-90%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 683,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 12,24 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,08-7,95 (м, 4H), 7,94-7,87 (м, 2H), 7,70-7,35 (м, 9H), 6,84 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=5,9, 3,9 Гц, 1H), 6,49 (т, J=3,7 Гц, 1H), 5,52 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 5,04 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 2,97 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 1,42 (дд, 6,9 Гц, 6H).

Этап 2. N-(3-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-1-оксо-6,7-дигидро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]пиримидин-5-ил)изобутирамид



К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 1 (5,3 г, 7,8 ммоль), растворенного в пиридине (8 мл) и MeOH (32 мл), при 25°C добавляли одной порцией гидроксид натрия (1,24 г, 31,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин до добавления уксусной кислоты (1,8 мл, 31,1 ммоль). Смесь концентрировали под вакуумом, и осадок очищали колоночной флэш-хроматографией элюированием смесью EtOAc/изогексан (70-100%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 371,3

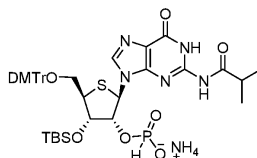
$[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,24 (с, 1H), 11,96 (с, 1H), 5,91 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,73 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,43 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,12 (м, 1H), 4,81 (м, ш, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 1,14 (дд, $J=6,7, 1,2$ Гц, 6H).

Этап 3. N-(3-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрохитетрагидро-тиофен-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид



К продукту, полученному на этапе 2 (2,3 г, 6,2 ммоль), добавляли пиридин (62 мл) при температуре окружающей среды. К этой смеси добавляли DMTrCl (2,3 г, 6,8 ммоль). Через 1 ч добавляли воду (2 мл), и смесь концентрировали под вакуумом. Добавляли этилацетат (15 мл), воду (5 мл) и солевой раствор (1 мл). Слои разделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией элюированием смесью 0-80% EtOAc в гексане с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 673,4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,24 (с, 1H), 11,96 (с, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 7,35-7,10 (м, 9H), 6,96-6,82 (м, 4H), 5,88 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,66 (кв, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,45 (тд, $J=5,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,81-3,69 (6H), 3,65 (ддд, $J=8,4, 6,0, 4,3$ Гц, 1H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,19 (дд, $J=9,4, 7,9$ Гц, 1H), 2,78 (г, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,22-1,05 (м, 6H).

Получение 22. (2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидро-тиофен-3-илфосфонат аммония

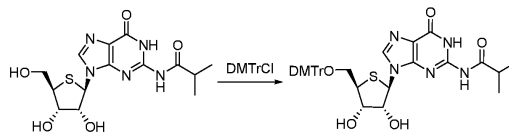


Этап 1. N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидро-тиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



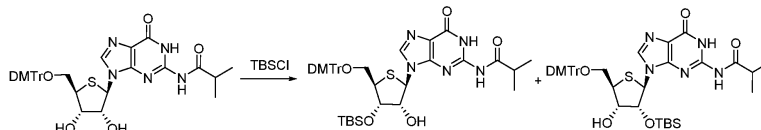
2-Амино-9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидро-тиофен-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (1,7 г, 5,7 ммоль) выпаривали совместно с пиридином (3 \times 5 мл) и затем повторно растворяли в пиridине (34 мл). К смеси при 0 $^{\circ}$ C добавляли по каплям хлортриметилсилан (4,32 г, 39,8 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 1 ч и затем снова охлаждали до 0 $^{\circ}$ C. По каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (1,348 г, 8,52 ммоль), и смесь перемешивали при rt в течение 3 ч. Реакцию останавливали добавлением воды (8,5 мл). Через 5 мин добавляли NH_4OH (приблизительно 29%, 17 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией элюированием смесью 1-30% MeOH в CH_2Cl_2 с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 396,9 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,52 (уш.с, 2H), 8,39 (с, 1H), 5,79 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,55 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,77 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,30 (дт, $J=6,4, 3,3$ Гц, 1H), 2,78 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,13 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Этап 2. N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрохитетрагидро-тиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



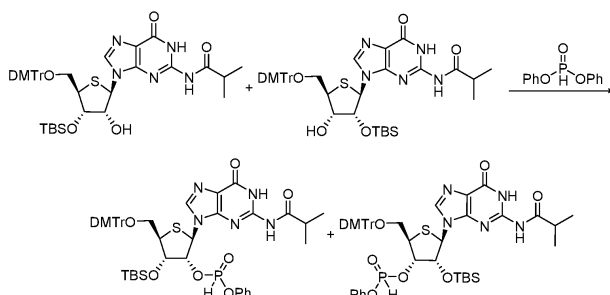
К смеси N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидро-тиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (480 мг, 1,299 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метил)-бис-(метоксибензол) (484 мг, 1,43 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 16 ч и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-30% MeOH в CH_2Cl_2 (содержащим 1% Et_3N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 672,2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6+D_2O): δ 8,08 (с, 1H), 7,39 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,26 (дт, $J=9,1, 3,3$ Гц, 5H), 6,94-6,87 (м, 4H), 5,75 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,39 (дд, $J=5,9, 3,5$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,74 (с, 6H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,33 (дд, $J=14,5, 7,3$ Гц, 1H), 2,87-2,67 (м, 1H), 1,11 (дд, $J=6,8, 1,6$ Гц, 6H).

Этап 3. N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокситетрагидропиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид и N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидропиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



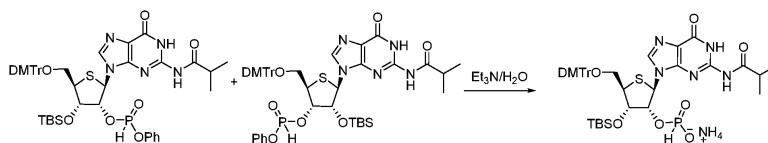
К раствору N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокси-тетрагидропиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (580 мг, 0,863 ммоль) в DMF (5 мл) при *rt* добавляли 1H-имидазол (147 мг, 2,16 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (156 мг, 1,04 ммоль). Через 6 ч смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали нас. водн. NaHCO₃ (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл), затем сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в воде с получением продуктов. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 786,3 [M+H]⁺.

Этап 4. (2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидропиофен-3-илфенилфосфонат и (2R,3S,4R,5R)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидропиофен-3-илфенилфосфонат



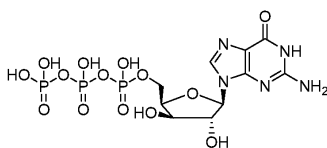
К раствору смеси N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокситетрагидропиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида и N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидропиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (220 мг, 0,280 ммоль) в пиридине (2 мл) при 0°C добавляли дифенилфосфонат (98 мг, 0,420 ммоль). Полученную смесь перемешивали при *rt* в течение 20 мин. Ее использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 926,2 [M+H]⁺.

Этап 5. (2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидропиофен-3-илфосфонат аммония

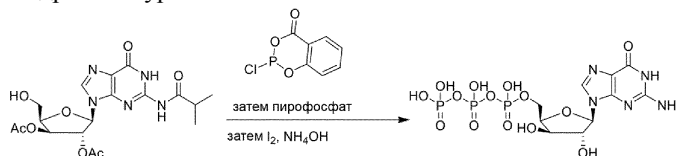


К реакционной смеси, полученной на этапе 4, при 0°C добавляли Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль) и воду (0,28 мл). Смесь перемешивали при *rt* в течение 30 мин, затем концентрировали, и остаток разделяли между CH₂Cl₂ (40 мл) и водн. NaHCO₃ (5%, 30 мл). Органический слой промывали водн. NaHCO₃ (5%, 2×30 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-10% MeOH в CHCl₃, содержащем 1% Et₃N, с получением смеси. Смесь дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм) элюированием смесью 46-79% ACN в водн. NH₄HCO₃ (10 mM) в течение 7 мин с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 850,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,18 (с, 1H), 7,68 (с, 0,5H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,45-7,36 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 4H), 6,16-6,07 (м, 2H), 4,88-4,87 (м, 1H), 4,69 (дд, J=7,3, 3,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,51 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 2,67 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,21 (дд, J=6,9, 0,9 Гц, 6H), 0,77 (с, 9H), 0,01 (с, 3H), -0,28 (с, 3H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆): δ -0,74 (с, 1P).

Получение 23. 2-Амино-9-[5-О-(гидрокси{[гидрокси(фосфонокси)фосфорил]окси} фосфорил)-β-D-ксилофуранозил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

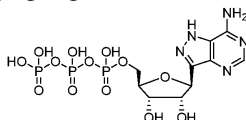


Этап 1. 2-Амино-9-[5-О-(гидрокси{[гидрокси(фосфонокси)фосфорил]окси} фосфорил)-β-D-ксилофуранозил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

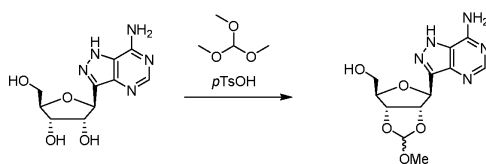


К перемешиваемому раствору 9-(2,3-ди-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-2-[(2-метилпропаноил)амино]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-она (100 мг, 0,229 ммоль) в пиридине (0,25 мл) и 1,4-диоксане (0,75 мл) добавляли свежеприготовленный раствор 2-хлор-4Н-1,3,2-бензодиоксафосфорин-4-она (50 мг, 0,247 ммоль) в 1,4-диоксане (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, и затем добавляли раствор трибутиламина пиррофосфат (189 мг, 0,344 ммоль) в DMF (0,69 мл) с последующим добавлением трибутиламина (0,23 мл, 0,968 ммоль) одной порцией при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды, а затем добавляли раствор йода (29,0 мг, 0,114 ммоль) в пиридине (0,50 мл) и воду (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, избыток йода убирали добавлением 5% водн. NaHSO₃ (3 мл), и реакцию смесь выпаривали до получения сухого остатка. Остаток растворяли в 10 мл H₂O, и после выдерживания при rt в течение 30 мин добавляли 28% водн. гидроксид аммония (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Полное превращение с получением продукта отслеживали по ЖХ-МС, и смесь отфильтровывали, а осадок лиофилизировали. Продукт очищали масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой с препаративной колонкой Waters SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19×150 мм, [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворов с MeCN и 100 mM водн. триэтиламина ацетат. Лиофилизация фракций продукта дала в результате 2-амино-9-[5-О-(гидрокси{[гидрокси(фосфонокси)фосфорил]окси} фосфорил)-β-D-ксилофуранозил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он в виде соли тетра-триэтиламина. ЖХ-МС (ES, m/z): 522 [M-H].

Получение 24. ((2R,3S,4R,5S)-5-(7-Амино-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфата

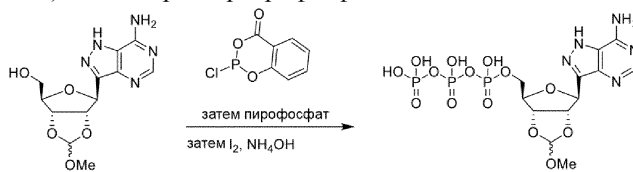


Этап 1. ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(7-Амино-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол



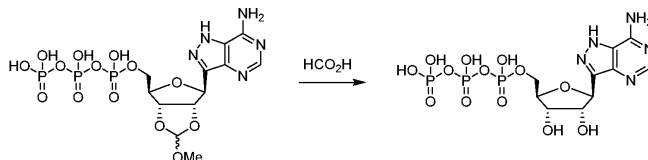
К перемешиваемой суспензии ((2S,3R,4S,5R)-2-(7-амино-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (30 мг, 0,105 ммоль) в 1,4-диоксане (0,3 мл) добавляли три-метил ортоформат (0,22 мл, 2,011 ммоль) одной порцией при температуре окружающей среды с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (22 мг, 0,116 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. ЖХ-МС показала значительную степень превращения в требуемый продукт, и реакцию смесь, содержащую неочищенный продукт, осторожно нейтрализовали добавлением триэтиламина (0,05 мл) при 0°C. После концентрирования осадок очищали колоночной флэш-хроматографией с 12 г силикагеля, используя градиентную систему растворителей с MeOH и CH₂Cl₂. Концентрирование фракций продукта привело к получению ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(7-амино-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола. ЖХ-МС (ES, m/z): 310 [M+H]⁺.

Этап 2. ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(7-Амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилтетрагидротрифосфата



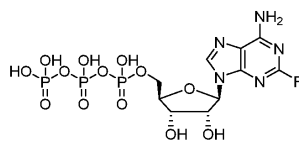
К перемешиваемой суспензии ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (16 мг, 0,052 ммоль) в пиридине (0,05 мл) и 1,4-диоксане (0,15 мл) добавляли DMF (0,05 мл) с образованием гомогенного раствора. К этому раствору добавляли свежеприготовленный раствор 2-хлор-4Н-1,3,2-бензодиоксафосфорин-4-она (12 мг, 0,059 ммоль) в 1,4-диоксане (0,05 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, а затем добавляли раствор трибутиламмония пирофосфата (43 мг, 0,078 ммоль) в DMF (0,10 мл) с последующим добавлением трибутиламина (0,052 мл, 0,219 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, а затем добавляли раствор йода (6,58 мг, 0,026 ммоль) в пиридине (0,10 мл) и воду (0,01 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, и избыток йода убирали добавлением 5% водного NaHSO₃ (0,5 мл). ЖХ-МС показала значительную степень превращения в продукт, и реакционную смесь концентрировали получением ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилтетрагидротрифосфата, который сразу использовали в следующем этапе реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 548 [М-Н].

Этап 3. ((2R,3S,4R,5S)-5-(7-Амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат

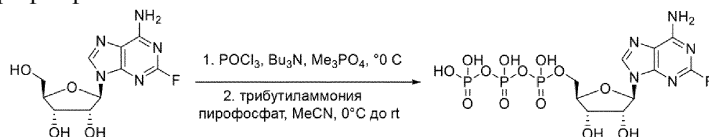


К перемешиваемому раствору неочищенного ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилтетрагидротрифосфата (49,4 мг, 0,090 ммоль) в воде (0,15 мл) и DMF (0,15 мл) одной порцией добавляли муравьиную кислоту (0,4 мл, 10,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. ЖХ-МС показала значительную степень превращения в продукт, и смесь фильтровали и лиофилизировали. Продукт очищали, используя масс-направленную ВЭЖХ с обращенной фазой с препаративной колонкой Waters SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19×150 мм, [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворов с MeCN и 100 мМ водный триэтиламмония ацетат. Лиофилизация фракций продукта дала ((2R,3S,4R,5S)-5-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат. ЖХ-МС (ES, m/z): 506 [М-Н].

Получение 25. ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат



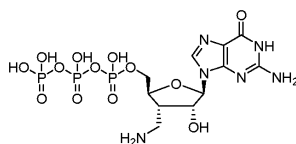
Этап 1. ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат



К смеси 2-фтораденозина (200 мг, 0,701 ммоль) в триметилфосфате (1,948 мл, 16,83 ммоль) добавляли трибутиламин (0,500 мл, 2,104 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при rt, а затем охлаждали на водяной/солевой бане. Затем по каплям добавляли POCl₃ (0,137 мл, 1,472 ммоль), поддерживая температуру бани на уровне -5-0°C. Через 1,25 ч добавляли 0°C смесь трибутиламмония пирофосфата (327 мг, 0,596 ммоль), MeCN (2,8 мл) и трибутиламина (1,000 мл, 4,21 ммоль), и смесь оставляли нагреваться до rt, а затем перемешивали в течение 16 ч при rt. Смесь сразу очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиент 1-20% MeCN с 100 мМ водным триэтиламмоний ацетата с получением ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагид-

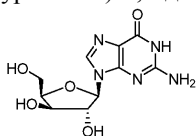
ротрифосфата. ЖХ-МС (ES, m/z): 524 [M-H].

Получение 26. 3'-(Аминометил)-3'-дексигуанозин 5'-(тетрагидротрифосфат)



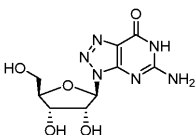
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованной процедуре (WO2015161137). Приведенные ниже получения использовали как показано или были дополнительно модифицированы синтетическими реакциями, аналогичными описанным в получениях 1-26.

Получение 27. 2-Амино-9-(β-D-ксилофуранозил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



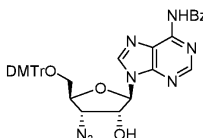
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30(6), 982-991).

Получение 28. 5-Амино-3-(β-D-рибофуранозил)-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он



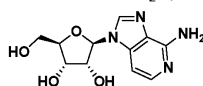
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Journal of Organic Chemistry 2007, 72(1), 173-179).

Получение 29. 9-{3-Азидо-5-О-[бис-(4-метоксифенил)(фенил)метил]-3-деокси-β-D-рибофуранозил}-N-(фенилкарбонил)-9Н-пурин-6-амин



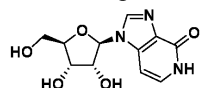
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Bulletin of the Korean Chemical Society 2004, 25(2), 243-248 and Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2005 24(10-12), 1707-1727).

Получение 30. 1-(β-D-Рибофуранозил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин



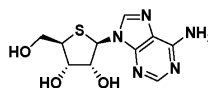
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Tetrahedron 1993, 49(3), 557-570).

Получение 31. 1-(β-D-Рибофуранозил)-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он



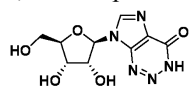
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Tetrahedron 1993, 49(3), 557-570).

Получение 32. 4'-Тиаденозин



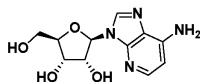
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Journal of Medicinal Chemistry 2006, 49(5), 1624-1634).

Получение 33. 7-(β-D-Рибофуранозил)-3,7-дигидро-4Н-имидазо[4,5-d][1,2,3]триазин-4-он



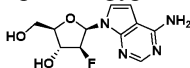
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Organic & Biomolecular Chemistry 2014, 12(23), 3813-3815).

Получение 34. 3-(β-D-Рибофуранозил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин



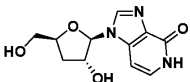
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Biochemistry 2005, 44(37), 12445-12453).

Получение 35. 7-(2-Деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



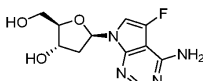
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1995(12), 1543-50).

Получение 36. 1-(3-Деокси-β-D-эритро-пентофуранозил)-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он



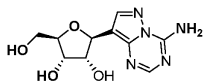
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1996, 44(2), 288-295).

Получение 37. 7-(2-Деокси-β-D-эритро-пентофуранозил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



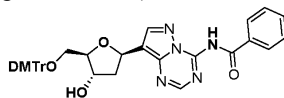
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Synthesis 2006 (12), 2005-2012).

Получение 38. (2S,3R,4S,5R)-2-(4-Аминопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол



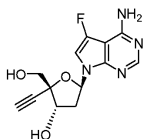
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2015148746).

Получение 39. N-(8-((2R,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)бензамид



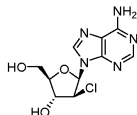
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2015148746).

Получение 40. 7-(2-Деокси-4-этинил-β-D-эритро-пентофуранозил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



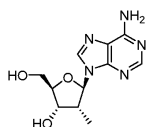
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2015148746).

Получение 41. 9-(2-Хлор-2-деокси-β-D-арабинофуранозил)-9Н-пурин-6-амин



Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Journal of the American Chemical Society 1996, 118(46), 11341-11348).

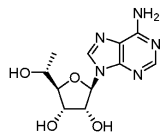
Получение 42. 2'-Деокси-2'-метиладенозин



Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Synthesis 2005

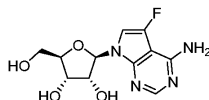
(17), 2865-2870).

Получение 43. (2R,3R,4S,5R)-2-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)-5-((R)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол



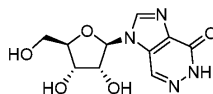
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Bioorganicheskaya Khimiya 1989, 15(7), 969-975).

Получение 44. 5-фтор-7-(β-D-Рибофуранозил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



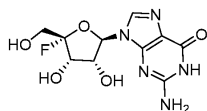
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Nucleosides, Nucleotides, & Nucleic Acids 2004, 23(1-2), 161-170).

Получение 45. 1-(β-D-Рибофуранозил)-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-d]пиридазин-4-он



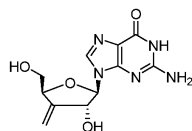
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1989 (10), 1769-1774).

Получение 46. 2-Амино-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-фтор-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



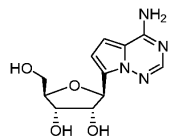
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2014099941).

Получение 47. 2-Амино-9-((2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35, 2283-2293).

Получение 48. (2S,3R,4S,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол

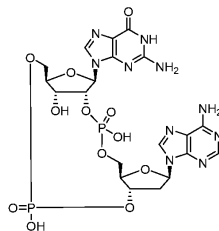


Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (Tetrahedron Letters 1994, 35(30), 5339).

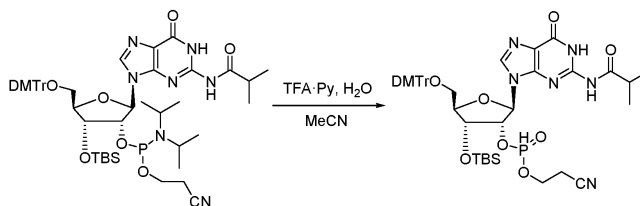
В приведенных ниже экспериментальных процедурах подробно показано получение конкретных примеров настоящего изобретения. Соединения в примерах показаны в процедурах и в приведенных ниже таблицах в их нейтральных формах. В некоторых случаях соединения изолировали в виде солей, в зависимости от методов, используемых для их конечной очистки, и/или характерных молекулярных свойств. Примеры представлены только с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо способом.

Примеры

Пример 1. (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-гидроксиктагидро-12H-5,8-метанофура[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид

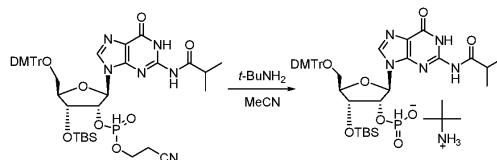


Этап 1. (2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)фосфонат



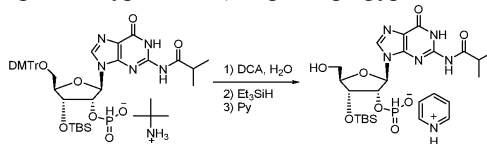
К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидита (3 г, 3,09 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли воду (0,111 мл, 6,18 ммоль) и пиридин-1-иум 2,2,2-трифторацетат (0,717, 3,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при RT, и за ходом реакции следили по результатам ЖХ-МС/TLC. После того как фосфорамидит был израсходован, реакционную смесь, содержащую продукт, использовали в следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 887,4 [M+H]⁺.

Этап 2. 2-Метилпропан-2-аминия (2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



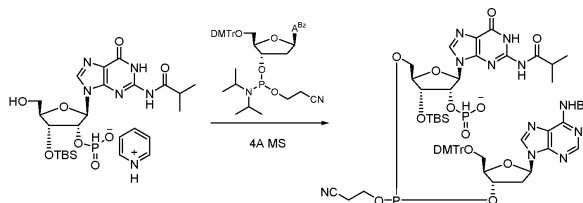
К реакционной смеси с этапа 1 (предположительно, содержащей 3,09 ммоль (2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил-2-цианоэтилфосфонат) добавляли одной порцией трет-бутиламин (15,0 мл, 142 ммоль), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 40 мин. Смесь концентрировали, и осадок выпаривали совместно с ACN (2×15 мл) с получением продукта, который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 832,3 [M-H]⁻.

Этап 3. Пиридин-1-иум (2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



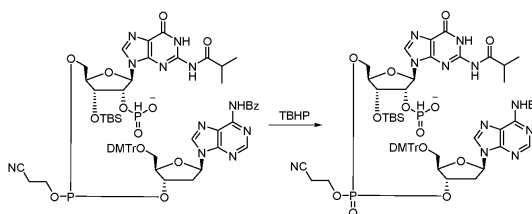
К перемешиваемому раствору неочищенного 2-метилпропан-2-аминия (2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (~4,2 г, ~3,09 ммоль, с этапа 2) в CH₂Cl₂ (37 мл) добавляли воду (0,558 мл, 31,0 ммоль) и дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (6%, 37 мл, 31,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин. Затем добавляли триэтилсилан (60 мл), и раствор перемешивали в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли пиридин (4,5 мл). Ее концентрировали. Осадок растирали с МТВЕ (50 мл) и гексаном (50 мл), и супернатант декантировали. Этот процесс повторяли дважды. Неочищенную смесь держали над P₂O₅ при пониженном давлении в течение 20 ч с получением неочищенной смеси, содержащей продукт. ЖХ-МС (ES, m/z): 532,2 [M+H]⁺.

Этап 4. (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфанил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



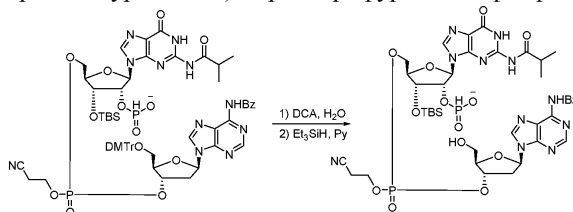
К перемешиваемому раствору пиридин-1-ия (2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (680 мг, неочищенный, ~0,722 ммоль) в ACN (5 мл) в атмосфере Ar добавляли активированные 4 Å молекулярные сита (100 мг). Полученную смесь перемешивали при гт в течение 30 мин. (2R,3S,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (0,805 г, 0,939 ммоль) выпаривали совместно с ACN (3×1 мл), повторно растворяли ACN (5 мл) и сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (100 мг). Через 30 мин ее добавляли к ранее приготовленной смеси, содержащей пиридин-1-иум (2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат. Смесь перемешивали при гт в течение 1 ч. Реакционную смесь, содержащую продукт, использовали на следующем этапе реакций сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1288,4 [M+H]⁺.

Этап 5. (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К реакционной смеси, содержащей неочищенный (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфанил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (~1 ммоль, с избытком пиридиния 2,2-дихлорацетата) добавляли по каплям трет-бутил гидропероксид в декане (5,5 М, 0,64 мл, 3,5 ммоль). Ее перемешивали при гт в течение 1 ч. Затем раствор охлаждали до 0°C, и медленно добавляли NaHSO₃ (250 мг) в воде (5 мл). Через 5 мин смесь концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 5-45% ACN в водн. NH₄HCO₃ (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1305,6 [M+H]⁺.

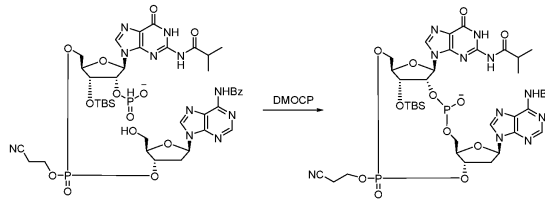
Этап 6. (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (340 мг, 0,239 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли воду (44,5 мг, 2,468 ммоль) и дихлоруксусную кислоту (0,280 г, 2,17 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Смесь перемешивали при гт в течение 30 мин. Затем добавляли Et₃SiH (4 мл), и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. К реакционному раствору добавляли пиридин (3 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1002,4 [M+H]⁺.

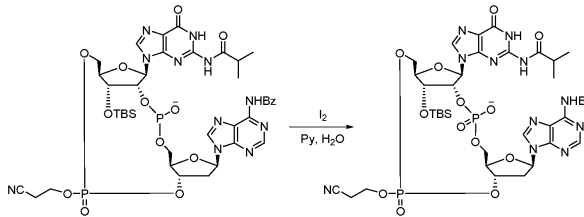
Этап 7. (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-(2-цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-

пурин-9-ил} октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олат 2-оксид



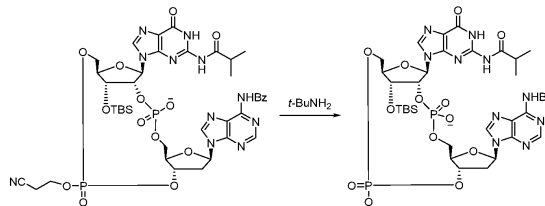
Неочищенный (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (1,5 г, ~0,24 ммоль) выпаривали совместно с пиридином (3×5 мл) и затем повторно растворяли в пиридине (4 мл). К реакционной смеси добавляли одной порцией 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (160 мг, 0,865 ммоль). Полученную смесь перемешивали при *rt* в течение 1 ч. Эту смесь использовали сразу, без очистки, на следующем этапе реакций. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 984,3 [M+H]⁺.

Этап 8. (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-{(трет-Бутил(диметил)силил)окси}-2-(2-цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил} октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олат 2,10-диоксид



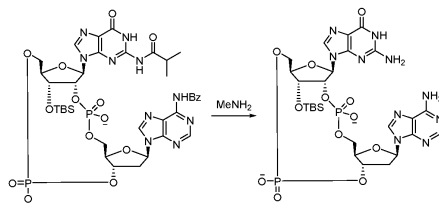
К перемешиваемой смеси, содержащей (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-{(трет-бутил(диметил)силил)окси}-2-(2-цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил} октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олат 2-оксида, добавляли воду (156 мг, 8,65 ммоль) и йод (81 мг, 0,321 ммоль). Через 10 мин смесь выливали в раствор NaHSO₃ (52 мг) в воде (36 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем охлаждали до 0°C, и медленно добавляли NaHCO₃ (1,04 г). Через 5 мин добавляли EtOAc (50 мл) и Et₂O (50 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (1×30 мл). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 998,3 [M+H]⁺.

Этап 9. (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-{(трет-Бутил(диметил)силил)окси}-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил} октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид



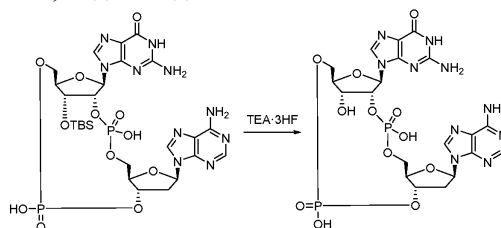
К перемешиваемому раствору (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-{(трет-бутил(диметил)силил)окси}-2-(2-цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил} октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олат 2,10-диоксида (160 мг) в ACN (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл) при *rt*. Через 30 мин смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 945,2 [M+H]⁺.

Этап 10. (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид



Неочищенный (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-7-2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид (220 мг) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 4 мл) и перемешивали при rt в течение 5 ч. Затем летучий компонент удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 773,2 [M+H]⁺ и 771,3 [M-H]⁻.

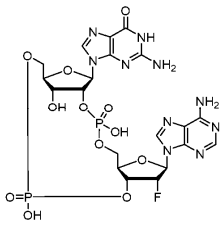
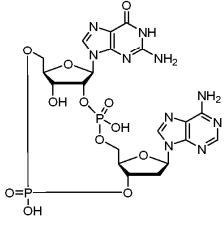
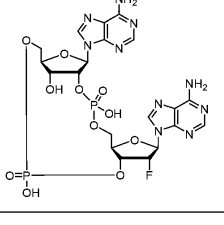
Этап 11. (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-гидроксиоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид

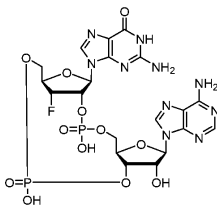
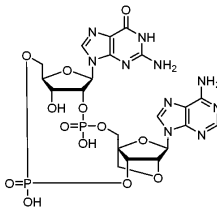
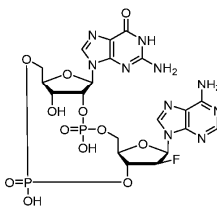
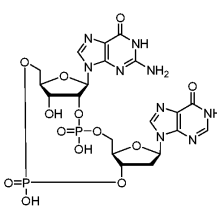


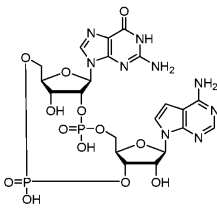
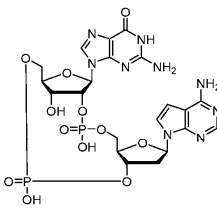
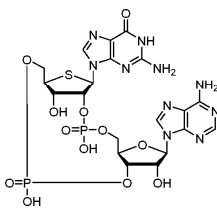
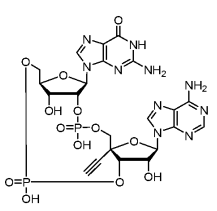
Неочищенный продукт, полученный на этапе 10, выпаривали совместно с пиридином (2,5 мл) и Et₃N (2,5 мл) три раза. Затем растворяли в пиридине (2 мл). К раствору добавляли по каплям Et₃N (1,51 г, 14,9 ммоль) и триэтиламина тригидрофторид (1,2 г, 7,45 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Затем ее концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка T3 Prep, 100 Å, 5 мкм, 19×250 мм) элюированием смесью 0-10% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 mM) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 657,1 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (300 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,35 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,34 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,12-4,98 (м, 2H), 4,36 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,96-3,79 (м, 4H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,64-2,51 (м, 1H). ³¹P-ЯМР: (121 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ -1,65 (с), -2,36 (с).

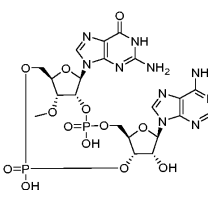
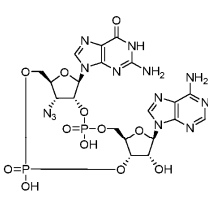
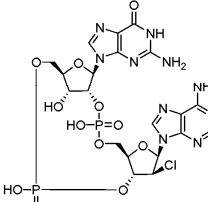
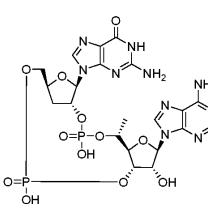
Примеры 2-19, показанные в приведенной ниже табл. 1, получали согласно процедурам, аналогичным тем, которые описаны выше в примере 1, используя соответствующие нуклеотидные мономеры, описанные как Получения или полученные из коммерческих источников.

Таблица 1

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
2		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидроксиоктагидро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	675
3		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R) -7,14-бис(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-гидроксиоктагидро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	657
4		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -7,14-бис(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидроксиоктагидро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	659

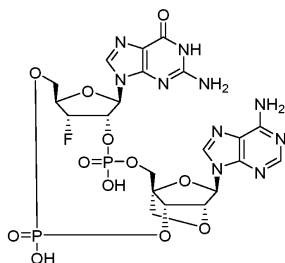
5		<p>(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-16-фтор-15-гидроксиоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид</p>	675
6		<p>(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 18<i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-18-гидроксигексагидро-14<i>H</i>-15,12<i>a</i>-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10(12<i>H</i>)-диолата 2,10-диоксид</p>	685
7		<p>(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидроксиоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид</p>	675
8		<p>(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-16-гидрокси-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)октагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид</p>	660 [M+H] ⁺

9		<p>(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло [2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-15,16-дигидроксиоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро [3,2-<i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид</p>	672
10		<p>(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло [2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-16-гидроксиоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро [3,2-<i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид</p>	656
11		<p>(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>S</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-15,16-дигидроксиоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро [3,2-<i>l</i>] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид</p>	689
12		<p>(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-12<i>a</i>-этинил-15,16-дигидроксиоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро [3,2-<i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид</p>	699 [M+H] ⁺

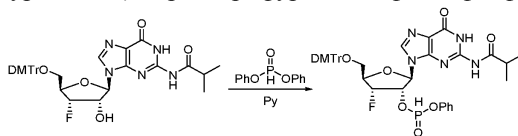
13		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15- тригидрокси-16-метокси-2, 10- диоксидооктагидро-12H-5, 8- метанофура [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	687
14		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16- азидо-2, 10, 15-тригидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12H-5, 8- метанофура [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	698
15		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-хлор- 2, 10, 16-тригидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12H-5, 8- метанофура [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	691
16		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15- тригидрокси-12-метил-2, 10- диоксидооктагидро-12H-5, 8- метанофура [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	671

17		2-амино-9- [(2aR, 5S, 6aS, 7R, 8R, 9aR, 12S, 14R, 14aS, 15R) -8-(6-амино-9H-пурин-9-ил) -5, 7, 12-тригидрокси-5, 12-диоксидогексагидро-6aH-2a, 14-(эпоксиметано) фуоро [3, 2-d] оксето [2, 3-k] [1, 3, 7, 9, 2, 8] тетраоксиадифосфациклотридецин-15 (2H, 3H) -ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он	685
18		2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12S, 12aS, 14R, 15R, 15aS) -14-(6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15-тригидрокси-12-метил-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он	671
19		2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aS) -14-(6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10-дигидрокси-15-метил-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он	655

Пример 20. (5R,1R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-1-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фторгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-диолата 2,10-диоксид

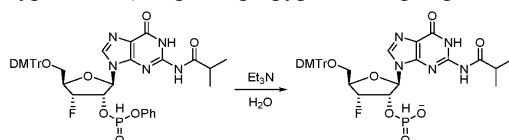


Этап 1. (2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфенилфосфонат



К перемешиваемому раствору N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (1 г, 1,520 ммоль) в пиридине (7,6 мл) в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфонат (1,068 г, 4,56 ммоль) и перемешивали при гт в течение 20 мин. Реакционную смесь, содержащую продукт, использовали на следующем этапе реакций без очистки.

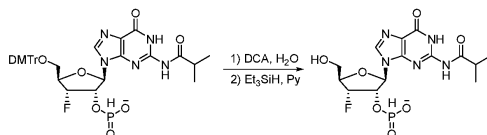
Этап 2. (2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К реакционной смеси, полученной на этапе 1, добавляли воду (1,5 мл) и Et₃N (1,5 мл). Смесь перемешивали при гт в течение 20 мин. Затем ее концентрировали, и остаток разделяли между CH₂Cl₂ (50 мл)

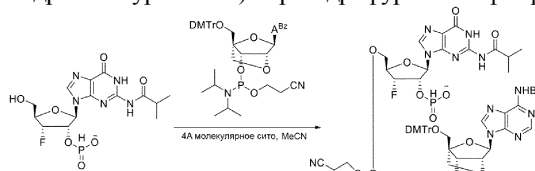
и водн. NaHCO_3 (5%, 20 мл). Слои разделяли. Органический млой промывали водн. NaHCO_3 (5%, 2×20 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-7% MeOH в CH_2Cl_2 (1% Et_3N), с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 722 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD): δ 2,73 (с, 1P).

Этап 3. (2R,3S,4R,5R)-4-Фтор-5-(гидрокси-метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



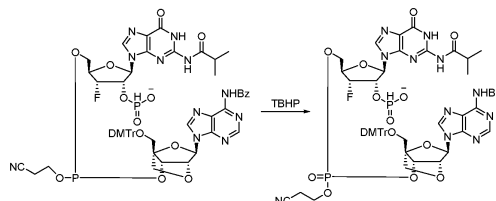
К перемешиваемому раствору продукта, полученному на этапе 2 (0,9 г, 0,999 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл), добавляли воду (0,180 г, 9,99 ммоль) и 2,2-дихлоруксусную кислоту (1,16 г, 8,99 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 15 мин. Добавляли Et_3SiH (10 мл), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли пиридин (2 мл) и концентрировали. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-30% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 722 $[\text{M}-\text{H}]^-$. 417,9, ^1H -ЯМР: (400 МГц, CD_3OD): δ 8,31 (с, 1H), 7,49 (д, $J=1,6$ Гц, 0,5H), 6,15 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=1,6$ Гц, 0,5H), 5,42-5,32 (м, 1,5H), 5,21 (дд, $J=4,5, 1,9$ Гц, 0,5H), 4,45-4,32 (м, 1H), 3,81 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,20 (кв, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,73 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,30 (т, $J=7,3$ Гц, 1,5H), 1,23 (д, $J=6,9$ Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, CD_3OD): δ -200,96 (с, 1F). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD): δ 2,41 (с, 1P).

Этап 4. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфанил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



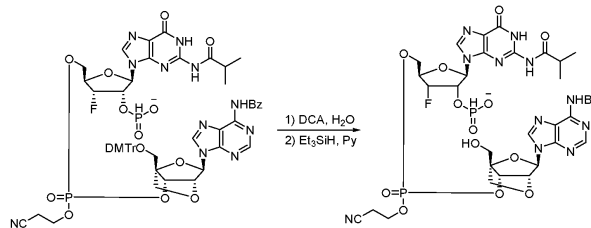
(2R,3S,4R,5R)-4-Фтор-5-(гидрокси-метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (600 мг, 0,676 ммоль) выпаривали совместно с ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (3 мл), сушили добавлением активированных 4 Å молекулярных сит (150 мг) и держали в атмосфере Ar . (1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидат (приобретенный у Elixir (EQ-0063-1000), 235,5 мг, 0,56 ммоль) и пиридиния 2,2,2-трифторацетат (162 мг, 0,84 ммоль) выпаривали совместно с ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (5 мл) и сушили добавлением активированных 4 Å молекулярных сит (150 мг), и через 30 мин добавляли в заранее приготовленную смесь, содержащую (2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидрокси-метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат. Смесь перемешивали при rt в течение 1 ч. Реакционную смесь, содержащую продукт, использовали в следующем этапе реакций сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1202,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 5. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



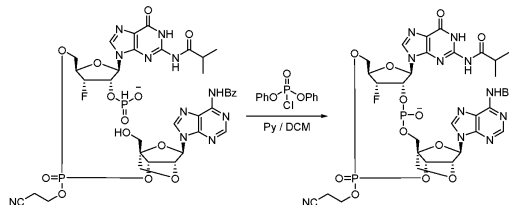
К перемешиваемой реакционной смеси, полученной на этапе 4, добавляли по каплям трет-бутил гидропероксид в декане (5,5 М, 0,31 мл, 1,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч. Через 30 мин раствор охлаждали до 0°C , и медленно добавляли NaHSO_3 (150 мг) в воде (5 мл). Через 5 мин смесь концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-75% ACN в водн. NH_4HCO_3 (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, CD_3OD): δ -200,38, -202,45 (2с, 1F). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD): δ 2,57, 2,49 (2с, 1P); -3,52, -4,21 (2с, 1P).

Этап 6. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксибицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



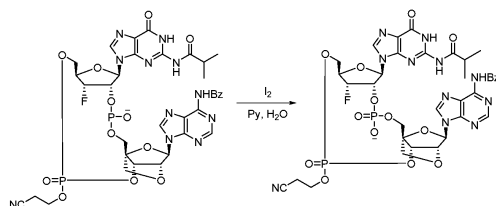
К раствору (2R,3S,4R,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксибицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (190 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) добавляли воду (28,8 мг, 1,6 ммоль) и дихлоруксусную кислоту в CH_2Cl_2 (0,6 М, 2,5 мл). Смесь перемешивали при *rt* в течение 10 мин, и затем добавляли Et_3SiH (4,5 мл). Через 1 ч добавляли пиридин (0,5 мл). Через 10 мин полученную смесь концентрировали с получением продукта, который использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 917,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD): δ 2,51, 2,34 (2с, 1P); -3,46, -3,82 (2с, 1P).

Этап 7. (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-2-(2-Цианоэтоксифосфорил)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}гексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12Н)-олат 2,10-диоксид



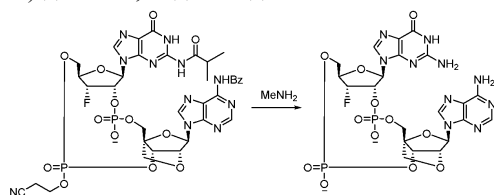
К пиридину (16 мл) в атмосфере Ar добавляли дифенилхлорфосфат (0,66 мл, 3,2 ммоль). Смесь охлаждали до -40°C , а затем по каплям добавляли раствор неочищенного продукта, полученного на этапе 6, в CH_2Cl_2 (16 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 40 мин. Реакционную смесь использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 898,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 8. (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-2-(2-Цианоэтоксифосфорил)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-16-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}гексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12Н)-олат 2,10-диоксид [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10(12Н)-диолат 2,10-диоксид



К раствору, полученному на этапе 7, при 0°C добавляли I_2 в смеси пиридин/вода (9/1) (3%, 1,76 мл) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при *rt* в течение 40 мин. Затем ее обрабатывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (150 мг) в воде (2 мл). Через 5 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-45% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 915,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{19}F -НМР (376 МГц, CD_3OD): δ -198,70, -203,36 (2с, 1F). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CD_3OD): δ -0,96, -1,75 (2с, 1P); -3,64, -4,71 (2с, 1P).

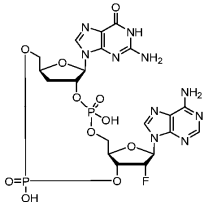
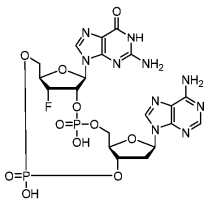
Этап 9. (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18-фторгексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10(12Н)-диолат 2,10-диоксид

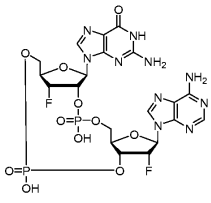
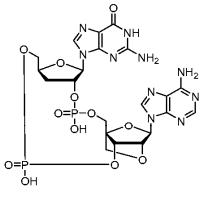
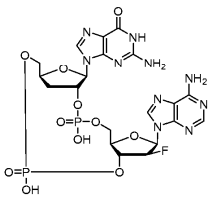
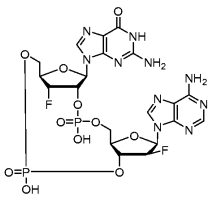


(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-2-(2-Цианоэтоксид)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олата 2,10-диоксид (110 мг, 0,12 ммоль) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 15 мл), и реакционный раствор перемешивали при rt в течение 3 ч. Затем его концентрировали, и осадок очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep T3, 19×250 мм) элюированием смесью 0-9% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 686,9 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,84-5,66 (м, 1H), 5,44 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 5,31 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 4,96 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,33-4,15 (м, 4H), 4,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,96 (д, J=8,2 Гц, 1H). ¹⁹F-НМР (376 МГц, D₂O): δ -199,02 (с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ -1,89 (с, 1P), -2,49 (с, 1P).

Примеры 21-29, приведенные ниже в табл. 2, получали согласно процедурам, аналогичным тем, которые описаны в выше в примере 20, используя соответствующие мономеры, описанные в получениях или приобретенные из коммерческих источников, на этапе реакции сочетания.

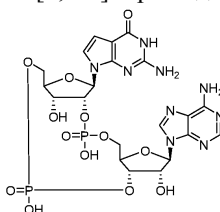
Таблица 2

При- мер	Структура	Название	Масса [M-H]
21		2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- диоксидооктагидро-12H-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он	659
22		2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- диоксидооктагидро-12H-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он	659

23		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) - 14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	677
24		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10- дигидрокси-2, 10-диоксидогексагидро- 14Н-15, 12а- (эпоксиметано) -5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7 (12Н) -ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он</p>	669
25		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -15-фтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	659
26		<p>2-амино-9- [(2S, 5R, 7R, 8S, 10S, 12aR, 14R, 15S, 15aR , 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) - 15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	677

27		2-амино-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10-дигидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	641
28		2-амино-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10-дигидрокси-15-метил-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	655
29		2-амино-9-[(5S, 8R, 12aR, 15S, 15aR) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15-фтор-2, 10-дигидрокси-15-метил-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	673

Пример 30. 2-Амино-7-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он



cGAS буфер состоял из 40 мМ Трис-HCL, pH 7,5, 100 мкМ NaCl, 10 мМ MgCl₂. cGAS фермент приобретали в компании Novoprotein (Novoprotein код: SGCAS), экспрессированный в E. coli и очищенный с использованием HIS-метки. Вычисленный молекулярный вес составил 55,3 кДа, а последовательность была следующей:

```

MANNNHHHGS DSEVNQEA KPEVKPEVKPETHINLKVSDGSSEIFFKIKKTTPLRRLMEA
FAKRQ GKEMDSLTFLYDGI EI QADQTPEDLDME DNDI IEAHREQIGGENLYFQGGASKLRVLE
KLLKLSRDDISTAAGMVKGVVDHLLLRLLKCD SAFP RGVLLNTG SYEYHVKI SAPNEFDVMFKLEV
PRIQLBEEYSNTRAYYFVKFRNPKENPLSQFLEGEILSASKMLS KFRKI IKEEINDIKD TDVIM
KKRKGSPAVTLLISEKISVDI FLALESKSSWPASTQ EGLRIQNWLSAKVRKQLRLKPFYLVPK
HAKEGNFQEE TWRLSFSHIEKEILN NHGSKTCCENK EECCKRDKL KLMKYLLEQLKERFKD
KKHLDFKSSYHVKTAFHFVCTQNPQDSQWDRKDLGLCFDNCV TYFLQCLRTEKLENYFIPEFNL
FSSNLDKRSKEFLTKQIEYERNNEFPVFDEF

```

(SEQ. ID. NO. 1)

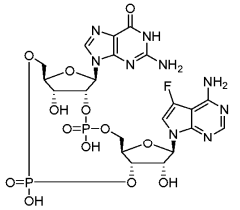
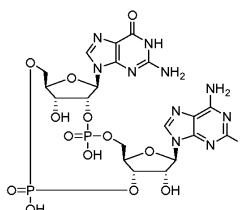
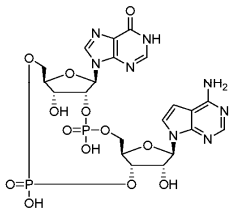
В пробирку добавляли ДНК сельди (CAS № 9007-49-2, 0,3 мг/мл в cGAS буфере; 14,8 мл) и фермент cGAS (3,1 мг/мл в cGAS буфере; 0,78 мл), и смесь инкубировали при RT в течение 15 мин. Добавляли 7-деаза-GTP (TriLink, кат. № N-1044; 5 мМ в cGAS буфере, 1,95 мл, 9,75 мкмоль) и ATP (5 мМ в cGAS буфере, 1,95 мл, 9,75 мкмоль), и смесь инкубировали на термостатируемом шейкере Radleys Metz, поддерживающем температуру на уровне 37°C, со скоростью встряхивания 250 об/мин в течение 16 ч, после чего смесь фильтровали и лиофилизировали. Продукт очищали масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой с колонкой Waters SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19×150 мм [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водным триэтиламония ацетатом. Лиофилизация фракций продукта дала указанный в заголовке продукт. ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,94 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,28-6,24 (м, 3H), 6,01 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,01-4,97 (м, 1H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,21 (дд, J=10,4, 4,8 Гц, 1H), 4,03-3,92 (4, 3H), 3,80-3,75

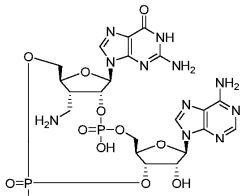
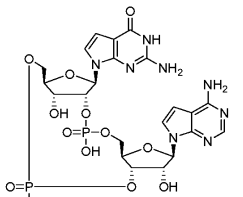
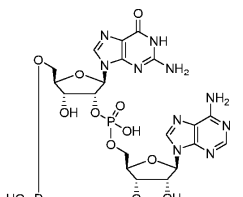
(м, 1H), 3,69 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,76 (с, 12H), 1,02 (с, 18H).

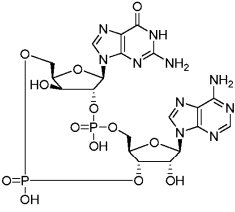
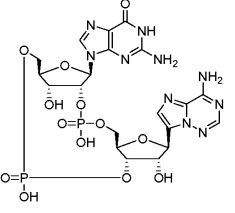
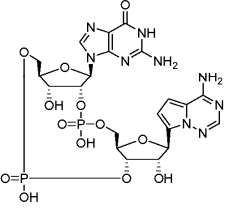
Примеры 31-65 в приведенной ниже табл. 3 получены с помощью процедур, аналогичных описанным выше процедурам примера 30, с использованием соответствующих трифосфатных мономеров. Там, где это было необходимо, трифосфаты получали способами, аналогичными способом, описанным в получениях 23-26, или путем приобретения требуемого 5'-ОН нуклеозидного мономера у компании NuBlocks LLC (Oceanside, CA). Соединение примера 38 было получено с использованием АТФ и α -тио-ГТФ (BIOLOG Life Science Institute, номер по каталогу G014/G015).

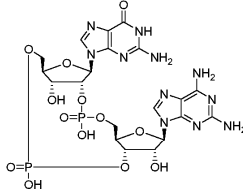
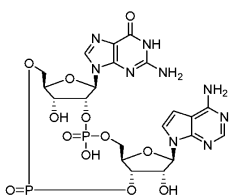
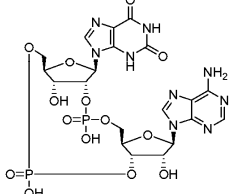
Таблица 3

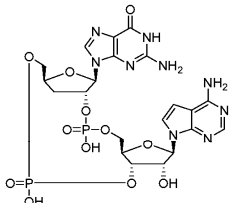
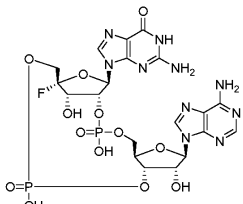
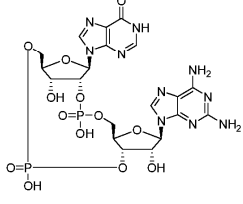
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
31		2-амино-9- { (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-14-[6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил]-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он	687
32		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он	692

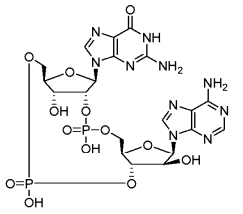
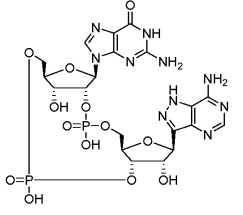
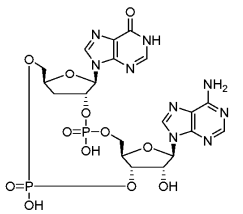
33		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	690
34		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	691
35		<p>9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(4-амино-7Н-пирроло[2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	657

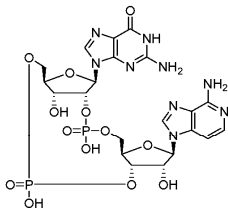
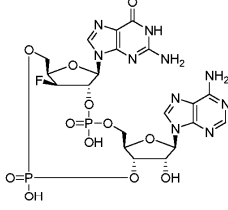
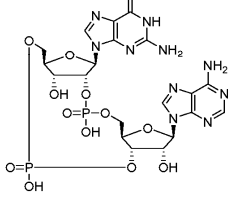
36		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -16- (аминометил) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	686
37		<p>2-амино-7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он</p>	671
38		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-10-оксидо-2-сульфиδοоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	689

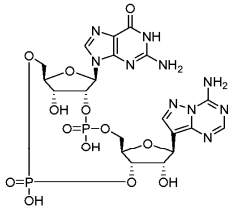
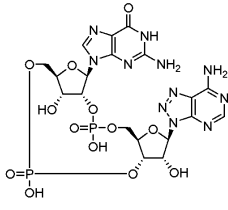
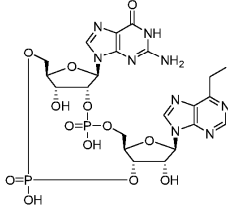
39		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	673
40		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R)-14-(4-аминоимидазо [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-7-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	673
41		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R)-14-(4-аминопирроло [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-7-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	672

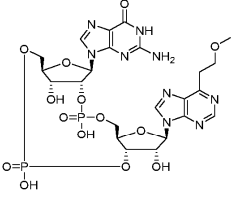
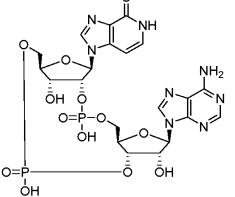
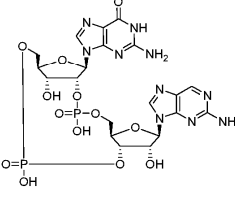
42		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (2, 6-диамино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	688
43		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (4-амино-7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -10, 15, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	688
44		<p>9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -3, 9-дигидро-1H-пурин-2, 6-дион</p>	674

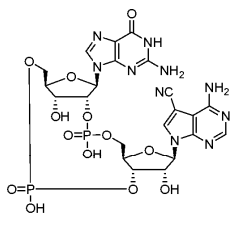
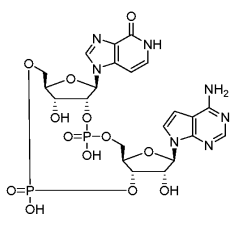
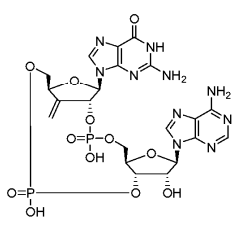
45		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) - 14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15- тригидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он</p>	656
46		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16 S) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) - 5-фтор-2, 10, 15, 16- тетрагидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он</p>	691
47		<p>9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16 R) -14- (2, 6-диамино-9Н-пурин-9- ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси- 2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он</p>	673

48		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	673
49		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R) -14- (7-амино-1H-пиразоло [4, 3-d] пиримидин-3-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	673
50		<p>9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	642

51		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (4-амино-1H-имидазо[4, 5-с] пиридин-1-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	672
52		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -16-фтор-2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	675
53		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-тион</p>	689

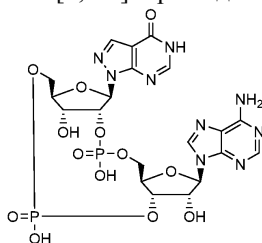
54		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R) -14- (4-аминопиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-8-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	673
55		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (7-амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	674
56		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (6-этил-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	686

57		<p>2-амино-9- {(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-14-[6-(2-метоксиэтил)-9H-пурин-9-ил]-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	716
58		<p>1- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 5-дигидро-4H-имидазо[4, 5-с]пиридин-4-он</p>	657
59		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(2-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	673

60		<p>4-амино-7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7H-пирроло [2, 3-d] пириимидин-5-карбонитрил</p>	697
61		<p>1- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-7H-пирроло [2, 3-d] пириимидин-7-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 5-дигидро-4H-имидазо [4, 5-c] пиридин-4-он</p>	656
62		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15-тригидрокси-16-метилен-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	669

63		7- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-3, 7-дигидро-4H-имидазо [4, 5-d] [1, 2, 3] триазин-4-он	659
64		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(7-амино-3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-3-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он	672
65		1- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 5-дигидро-4H-имидазо [4, 5-d] пиридазин-4-он	658

Пример 66. 1-[(5R,1R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



sGAS буфер состоял из 40 мМ Трис-НСl, рН 7,5, 100 мкМ NaCl, 10 мМ MgCl₂. sGAS фермент приобретали в компании Novoprotein (Novoprotein код: SGCAS), экспрессированный в E. coli и очищенный с использованием HIS-метки. Вычисленный молекулярный вес составил 55,3 кДа, а последовательность была следующей:

```

MAHHHHHNGSDSEVNQEAKPEVKPEVKPETHINLKVSDGSSEIFFKIKKTTPLRRLMEA
FAKRQ GKEMDSLTFLYDGI EI QADQTPEDLDMEDNDI IEAHR EQIGGENLYFQGGASKLRAVLE
KLKLSRDDI STAAGMVKGVDHLLRLKCD SA FRGVLLNTGSYYEHVKI SAPNEFDVMFKLEV
PRIQL E EYSNTRAYYFVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSASKMLSKFRKI I KEEINDIKD TDVIM
KRRKGGSPA V TLLI SEKISVDITLAL ESKSSWPASTQ E GLRIQNWLSAKVRKQLRLKPFYLVPK
HAKEGN GFQ EETWRLSFSHIEKEILNNHGKSKTCCENK ECKCRKDC LKLMKYLL EQLKERFKD
KKHLDK FSSYHVKTAFHVCTQNPQDSQWDRKDLGLCFDNCV TYFLQCLRTEKLENYF IPEFNL
FSSNLDKRSKEFLTKQIEYERNNEFPVDFEF

```

(SEQ. ID. NO. 1)

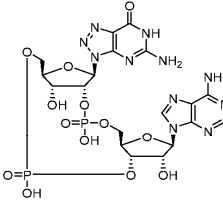
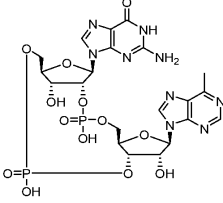
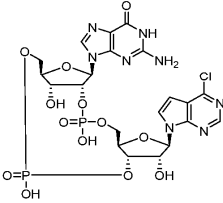
В пробирку добавляли ДНК сельди (CAS № 9007-49-2, 0,3 мг/мл в sGAS буфере; 15,2 мл) и sGAS фермент (3,1 мг/мл в sGAS буфере; 0,8 мл), и смесь инкубировали при RT в течение 15 мин. Добавляли

АТФ (5 мМ в cGAS буфере, 2,0 мл, 10 мкмоль), 7-деза-8-аза-ИТФ (5 мМ в cGAS буфере, 2,0 мл, 10 мкмоль) и DMSO (5 мл), и смесь инкубировали в термостатируемом шейкере Radleys Metz, поддерживающем температуру на уровне 37°C, со скоростью встряхивания 250 об/мин в течение 3 дней. Смесь фильтровали, лиофилизировали и очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиентное элюирование в системе ацетонитрил/вода со 100 мМ ТЕАА модификатором, линейный градиент) с получением указанного в заголовке соединения в виде ТЕА соли. ЖХ-МС (ES, m/z): 658 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, D₂O): δ 8,36 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,69 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 4,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,66 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,43 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 4,01 (м, 1H).

Примеры 67-74 в приведенной ниже табл. 4 получены с помощью процедур, аналогичных процедурам, описанным выше для примера 66, с использованием соответствующих нуклеозидных трифосфатных мономеров. Там, где это необходимо, трифосфаты получали согласно способам, аналогичным способам, описанным для соединений 23-26, или приобретали 5'-ОН нуклеозидный мономер у компании NuBlocks LLC (Oceanside, CA).

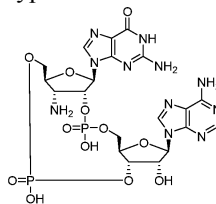
Таблица 4

Пример	Структура	Название	Масса [M-H] ⁻
67		9- [(5 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i> , 15 <i>aS</i>) - 14-(4-амино-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-2,10,15-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадеци н-7-ил)-1,9-дигидро-6 <i>H</i> -пурин-6-он	641
68		7- [(5 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i> , 15 <i>aS</i> , 16 <i>R</i>) - 14-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадеци н-7-ил)имидазо [2,1-f] [1,2,4] триазин-4(3 <i>H</i>)-он	658

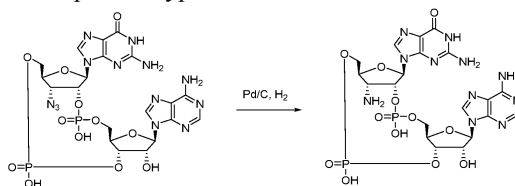
69		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадеци н-7-ил] -3, 6-дигидро-7Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он</p>	674
70		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-14- (6-метил-9H-пурин-9-ил) -2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадеци н-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	672
71		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (4-хлор-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадеци н-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	691

72		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидо-14-(9H-пурин-9-ил) октагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он	658
73		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-1H-1, 2, 3) триазоло [4, 5-с] пиридин-1-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он	673
74		3- [(5R, 7S, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 6-дигидро-7H-пирозоло [4, 3-d] пиримидин-7-он	658

Пример 75. 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-16-амино-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



Этап 1. 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-16-амино-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он

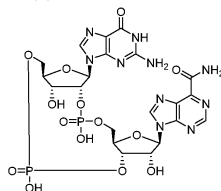


К перемешиваемому раствору 2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-азидо-2,10,15-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она (пример 14, 4,0 мг, 0,0055 ммоль) в абсолютном ЕtOH (1,0 мл) и деионизированной воде (1,0 мл) добавляли одной порцией палладий-на-угле (1,0 мг, 10 вес.% загрузка) в атмосфере Ar при RT. Затем реакционный сосуд продували газообразным водородом и прикрепляли к баллону с газообразным водородом. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 48 ч,

фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,29 (ш, 2H), 6,56 (ш, 2H), 6,00 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 5,04 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), 4,05 (дд, J=10,5, 5,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,77 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,67 (м, 2H). ³¹P-ЯМР: (202 МГц, DMSO-d₆): δ -0,4 (с), 2,0 (с).

Альтернативно, пример 75 может быть получен из необходимых мономеров согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 30.

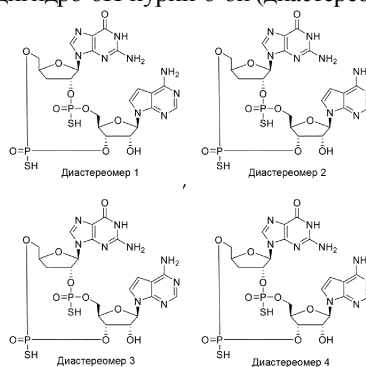
Пример 76. 9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-карбоксамид



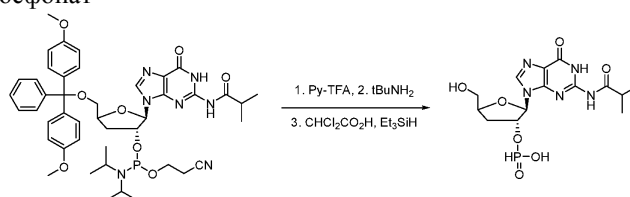
К перемешиваемому раствору 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она, (пример 32, 16 мг, 0,018 ммоль) в DMSO (1,7 мл) добавляли одной порцией цианид натрия (8,0 мг, 0,16 ммоль) в атмосфере Ar при RT. Реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться при той же самой температуре на 3 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, затем реакцию останавливали холодной уксусной кислотой (15 мкл). Смесь фильтровали и лиофилизировали. Продукт очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой с колонкой Waters SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19×150 мм, [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водным триэтиламония ацетатом. Лиофилизация фракций продукта дала 9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-карбонитрил. ЖХ-МС (ES, m/z): 683 [M-H]⁻.

К перемешиваемой суспензии 9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-карбонитрила (3,0 мг, 0,003 ммоль) в деионизированной воде (338 мкл) добавляли гидро(диметилфосфинистую кислоту-kP)[водород бис-(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (1,0 мг, 0,002 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и оставляли перемешиваться при той же самой температуре на 6 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и лиофилизировали. Продукт очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой с колонкой Waters SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19×150 мм [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водным триэтиламония ацетатом. Лиофилизация фракций продукта дает 9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-карбоксамид. ЖХ-МС (ES, m/z): 701 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO): δ 10,58 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,55 (ш, 4H), 6,07 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,81 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,77 (м, 1H), 5,04 (м, 1H), 4,96 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,07-4,04 (м, 2H), 3,99-3,75 (м, 2H). ³¹P-ЯМР: (202 МГц, DMSO): δ 1,9 (с), -0,8 (с).

Примеры 77-80. 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомеры 1-4)

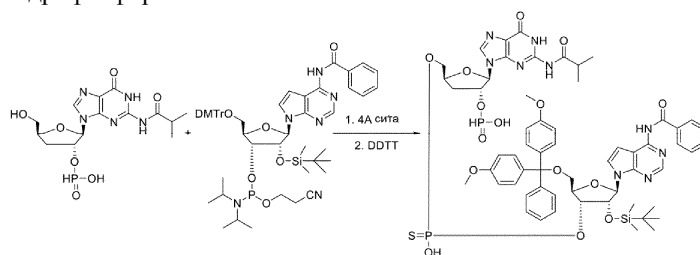


Этап 1. (2R,3R)-5-(Гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



В колбу добавляли (2R,3R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (4,00 г, 4,76 ммоль), MeCN (23,65 мл) и воду (0,158 мл). Добавляли пиридин трифторацетат (1,104 г, 5,71 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч. Затем добавляли трет-бутиламин (20,02 мл, 190 ммоль) и продолжали перемешивать при rt в течение 1 ч, после чего реакционную смесь разделяли между гексанами и ацетонитрилом. Слой ацетонитрила собирали и концентрировали под вакуумом. DCM (39,9 мл), и добавляли воду (0,798 мл), с последующим добавлением дихлоруксусной кислоты (55,1 мл, 33,3 ммоль), и раствор перемешивали в течение 20 мин при rt, после чего добавляли триэтилсилан (133 мл, 833 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при rt. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли пиридин (5,39 мл, 66,6 ммоль). Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое больше не чистили. ЖХ-МС (ES, m/z): 400 [M-H]⁻.

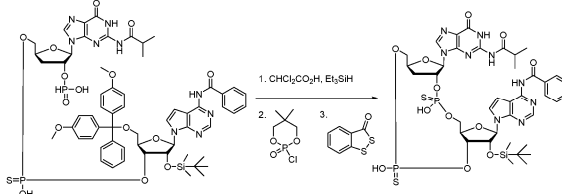
Этап 2. O-((2R,3R,4R,5R)-5-(4-Бензамидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил) O-(((2S,4R,5R)-4-((гидроксигидрофосфорил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метил) O-гидрофосфотиоат



В колбу добавляли (2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (335 мг, 0,836 ммоль) и MeCN (20 мл), а затем раствор концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли 2×, а затем добавляли MeCN (8 мл), с последующим добавлением активированных 4 Å сит. Смесь перемешивали в течение 20 мин при rt.

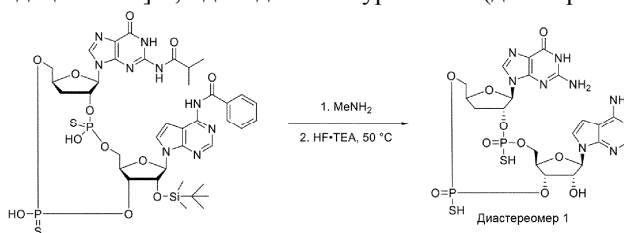
(2R,3R,4R,5R)-5-(4-бензамидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (825 мг, 0,836 ммоль) растворяли в MeCN (5 мл). Добавляли молекулярные сита (4 Å), и смесь перемешивали в течение 30 мин при rt, после чего этот раствор переносили в раствор гидрофосфоната, и 2×1,5 мл части MeCN использовали для завершения переноса. После перемешивания в течение 30 мин при rt, добавляли ((диметиламинометилен)амино)-3H-1,2,4-дитиазолин-3-тион (189 мг, 0,919 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при rt, смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой с 10-100% градиентом MeCN и 100 mM водного триэтиламмония ацетата. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали, в это время происходило отщепление цианоэтильной защитной группы, давая O-((2R,3R,4R,5R)-5-(4-бензамидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил) O-(((2S,4R,5R)-4-((гидроксигидрофосфорил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метил) O-гидрофосфотиоат. ЖХ-МС (ES, m/z): 1264 [M-H]⁻.

Этап 3. N-{7-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR)-15-{трет-Бутил(диметил)силил}окси]-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (диастереомеры 1-4)



В колбу, содержащую *O*-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(4-бензамидо-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил) *O*-(((2*S*,4*R*,5*R*)-4-((гидроксигидрофосфорил)окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метил) *O*-гидрофосфоротиоат (581 мг, 0,440 ммоль), добавляли DCM (8,81 мл), воду (0,079 мл, 4,40 ммоль), а затем дихлоруксусную кислоту (8,74 мл, 5,28 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин при *rt*, а затем добавляли триэтилсилан (10,97 мл, 68,7 ммоль). Смесь перемешивали при *rt* в течение 1,5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Эту смесь растворяли в пиридине (10 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли 2х, и полученный образец растворяли в пиридине (17 мл), и одной порцией добавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-он (81 мг, 0,440 ммоль) при *rt*. После перемешивания в течение 30 мин при *rt* добавляли дополнительный 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-он (81 мг, 0,440 ммоль). Эту последовательность повторяли дважды, а затем добавляли воду (238 мкл, 13,19 ммоль) и 3*N*-1,2-бензодитиол-3-он (111 мг, 0,660 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при *rt* и затем разделяли между водой (10 мл) и 1:1 смесью EtOAc/эфир (10 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали 1:1 смесью EtOAc/эфир (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент 30-100% MeCN и 100 мМ водного триэтиламмония ацетата) привела к образованию 4 диастереомеров *N*-{7-[(5*S*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*)-15-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил} бензамида, все из которых показали ЖХ-МС (ES, *m/z*): 976 [M-H].

Этап 4. 2-Амино-9-[(5*S*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aS*)-14-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (диастереомеры 1-4)



В колбу, содержащую *N*-{7-[(5*S*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*)-15-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил} бензамид (самый быстрый элюируемый пик, 7,4 мг, 7,57 мкмоль), добавляли метиламин (33% в EtOH) (1 мл, 8,03 ммоль), и смесь перемешивали при *rt* в течение 4 ч, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли пиридин (0,5 мл), триэтиламин (0,104 мл, 0,746 ммоль) и триэтиламина тригидрофторид (0,030 мл, 0,187 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до *rt* и концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент ацетонитрила и 100 мМ водного триэтиламмония ацетата) давала соединение по примеру 77, 2-амино-9-[(5*S*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aS*)-14-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, *m/z*): 688 [M-H]. ¹H-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерия) δ 8,06 (с, 1*H*), 8,03 (с, 1*H*), 7,41 (д, *J*=3,8 Гц, 1*H*), 6,25 (д, *J*=3,7 Гц, 1*H*), 6,17 (д, *J*=2,6 Гц, 1*H*), 5,68 (д, *J*=7,5 Гц, 1*H*), 5,42-5,36 (м, 2*H*), 5,10-5,06 (м, 1*H*), 4,83-4,81 (м, 1*H*), 4,51-4,48 (м, 1*H*), 4,36-4,33 (м, 1*H*), 4,28 (dt, *J*=10,1, 4,9 Гц, 1*H*), 4,06-3,94 (м, 2*H*), 3,03 (q, *J*=7,3 Гц, 12*H*), 2,44-2,40 (м, 2*H*), 1,11 (т, *J*=7,3 Гц, 18*H*).

Другие диастереомеры из этапа 3 обрабатывали по отдельности аналогичным способом с получением трех дополнительных диастереомерных продуктов.

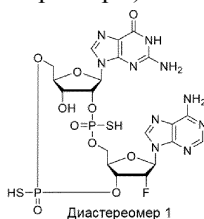
Пример 78. 2-Амино-9-[(5*S*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aS*)-14-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (диастереомер 2). ЖХ-МС (ES, *m/z*): 688 [M-H]. ¹H-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерия) δ 8,04 (с, 1*H*), 7,75 (с, 1*H*), 7,50 (д, *J*=3,6 Гц, 1*H*), 6,19-6,17 (м, 1*H*), 6,16 (д, *J*=3,7 Гц, 1*H*), 5,65 (д, *J*=7,4 Гц, 1*H*), 5,63-5,57 (м, 1*H*), 5,14 (тд, *J*=7,8, 4,4 Гц, 1*H*), 4,54 (д, *J*=4,2 Гц, 1*H*), 4,52-4,46 (м, 1*H*), 4,33 (д, *J*=8,9 Гц, 1*H*), 4,27 (дд, *J*=11,9, 3,1 Гц, 1*H*), 4,18-4,15 (м, 1*H*), 3,96 (дд, *J*=11,4, 3,6 Гц, 2*H*), 3,04 (кв, *J*=7,3 Гц, 12*H*), 2,44-2,36 (м, 2*H*), 1,11 (т, *J*=7,3 Гц, 18*H*).

Пример 79. 2-Амино-9-[(5*S*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aS*)-14-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (диастереомер 3). ЖХ-МС (ES, *m/z*): 688 [M-H]. ¹H-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерия) δ 8,00 (с, 1*H*), 7,97 (с, 1*H*), 7,19 (д, *J*=3,8 Гц, 1*H*), 6,15 (д, *J*=3,8 Гц, 2*H*),

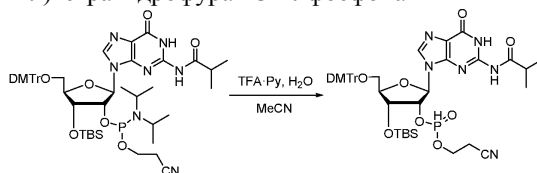
5,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,32 (dq, J=9,9, 7,2 Гц, 1H), 4,95 (td, J=8,6, 4,6 Гц, 1H), 4,81 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,25 (dt, J=12,0, 3,6 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 3H), 3,03 (кв., J=7,3 Гц, 12H), 2,51-2,41 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,3 Гц, 18H).

Пример 80. 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиади-фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 4). ЖХ-МС (ES, m/z): 688 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерия) δ 8,00 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,23 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 6,12 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,64 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,47 (дкв., J=14,2, 7,0 Гц, 1H), 5,05 (тд, J=8,0, 4,5 Гц, 1H), 4,52 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,49 (дт, J=7,4, 2,7 Гц, 1H), 4,33-4,27 (м, 2H), 4,19 (ддд, J=11,5, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=11,5, 3,9 Гц, 1H), 3,94 (ддд, J=11,6, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 3,01 (кв., J=7,3 Гц, 12H), 2,49-2,40 (м, 2H), 1,10 (т, J=7,3 Гц, 18H).

Пример 81. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 1)

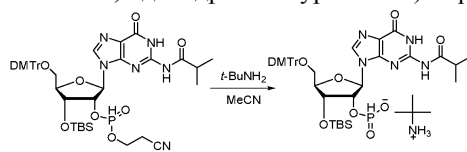


Этап 1. (2R,3R,4R,5R)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



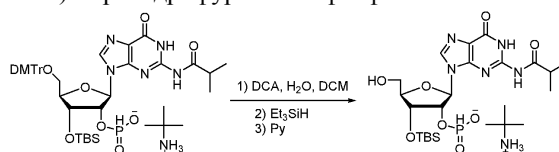
К перемешиваемому раствору (2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидита (3 г, 3,09 ммоль) в MeCN (15 мл) при 25°C добавляли H₂O (0,111 мл, 6,18 ммоль) и пиридин-1-ия 2,2,2-трифторацетат (0,717 г, 3,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. За ходом реакции следили, используя ЖХ-МС/TLC. После того как был израсходован исходный материал фосфоромидит, реакционную смесь, содержащую продукт (основной), использовали на следующем этапе без какой-либо последующей обработки. ЖХ-МС (ES, m/z): 887,4 [M+H]⁺.

Этап 2. (2R,3R,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 1 (15,0 мл, 142 ммоль) из предыдущей реакции, одной порцией добавляли трет-бутиламин, и раствор перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Полученный раствор концентрировали под вакуумом. Осадок выпаривали совместно с сухим MeCN (два раза, каждый по 15 мл) и использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 832,3 [M-H]⁻.

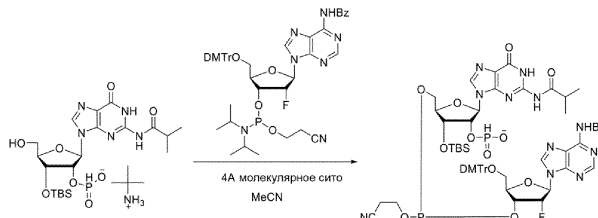
Этап 3. (2R,3R,4R,5R)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 2, в CH₂Cl₂ (37 мл) по каплям добавляли H₂O (0,558 мл, 31,0 ммоль) и 6% DCA в CH₂Cl₂ (37 мл, 31,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин, затем добавляли Et₃SiH (60 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли пиридин (4,5 мл, 2 экв. к DCA). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 5 мин и затем концентрировали под вакуумом. Осадок перетирали со

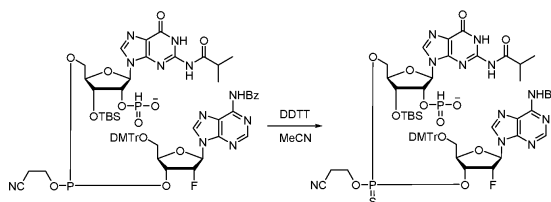
смесью МТВЕ/гексан (100 мл, об./об., 1/1), и супернатант декантировали. Этот процесс повторяли более двух раз. Конечный остаток концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 532,18 [M+H]⁺.

Этап 4. (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфанил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 3 (0,704 г, 0,722 ммоль), в MeCN (5 мл) в атмосфере Ar добавляли активированные 4 Å молекулярные сита (200 мг), и смесь перемешивали при RT в течение 30 мин. (2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропил-фосфорамидит (0,822 г, 0,939 ммоль) выпаривали дважды совместно с сухим MeCN (3 мл). Добавляли активированные 4 Å молекулярные сита (200 мг). Через 30 мин при помощи шприца раствор фосфорамидита переносили в раствор продукта, полученного на этапе 3. Полученную смесь перемешивали при RT в течение 20 мин. Продукт отслеживали по результатам TLC/ЖХ-МС, и реакционный раствор использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1306,7 [M+H]⁺.

Этап 5. (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфориоил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат

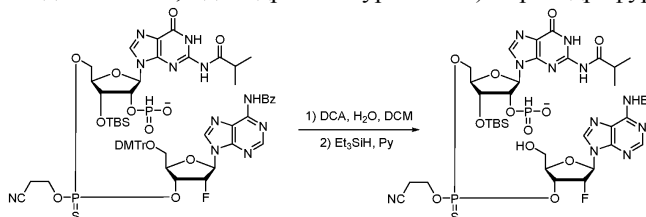


В реакционную смесь, содержащую продукт, полученный на этапе 4 (~0,722 ммоль), в атмосфере Ar одной порцией добавляли (E)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3H-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамид (163 мг, 0,794 ммоль), и смесь перемешивали при RT в течение 30 мин. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После того как исходное вещество фосфит было израсходовано, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 5-95% MeCN в H₂O (0,04% NH₄HCO₃). Фракции, содержащие продукт, комбинировали и концентрировали при давлении, пониженном до 2/3 объема. NaCl (10 г) добавляли, и водную смесь экстрагировали EtOAc/Et₂O (об./об., 1/1, 3×80 мл).

Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали.

ЖХ-МС (ES, m/z): 1339,5 [M+H]⁺. ³¹P-ЯМР (162 МГц, CD₃OD): δ 67,83 (д, J=43,9 Гц), 2,81 (д, J=15,7 Гц).

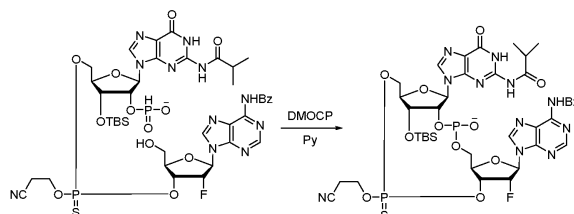
Этап 6. (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфориоил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 5 (180 мг, 0,128 ммоль), в CH₂Cl₂ (7 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (2,47 мг, 1,15 ммоль) и H₂O (22,97 мг, 1,28 ммоль). После перемешивания при RT в течение 20 мин добавляли Et₃SiH (4,5 мл). Через 2 ч добавляли пиридин (1 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. После удаления летучих соединений продукт использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1036,4 [M+H]⁺.

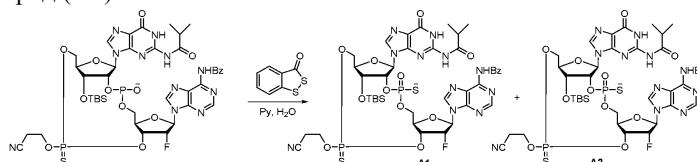
Этап 7. (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{(трет-Бутил(диметил)силил)окси}-2-(2-цианоэток-

си)-15-фтор-7-{2-((2-метилпропаноил)амино)-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат 2-сульфид



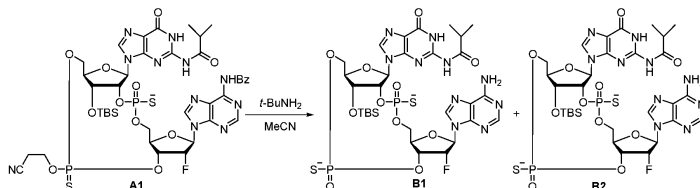
Продукт, полученный на этапе 6 (570 мг), выпаривали совместно с сухим пиридином (три раза, каждый раз по 1 мл). К этой смеси в сухом пиридине (4 мл) при RT в атмосфере Ar одной порцией добавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (71 мг, 0,384 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. Продукт получали в виде смеси диастереомеров, и этот продукт сразу использовали на следующем этапе реакций. ЖХ-МС (ES, m/z): 1018,5 [M+H]⁺.

Этап 8. Диастереомерные смеси (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-тиолат 10-оксид 2-сульфид (A1) и (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-12-{[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-тиолат 10-оксид 2-сульфид (A2)



К перемешиваемой смеси продукта, полученного на этапе 7, добавляли H₂O (69,2 мг, 3,84 ммоль) и 3Н-бензо[с][1,2]дитио-3-он (32,3 мг, 0,192 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 40 мин. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь выливали в водн. NaHCO₃ (0,14 г NaHCO₃ в мл H₂O) и перемешивали в течение 5 мин. Полученную смесь экстрагировали смесью EtOAc/эфир (об./об., 1/1, 3×15 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и очищали хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-15% MeOH в CH₂Cl₂, получая продукты: смесь диастереомеров A1 (элюированных смесью 5,5% MeOH в CH₂Cl₂); смесь диастереомеров A2 (элюированных смесью 9,8% MeOH в CH₂Cl₂); (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидрокси-метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (элюированный смесью 12,6% MeOH в CH₂Cl₂). Смесь A1: ЖХ-МС (ES, m/z): 1050,30 [M+H]⁺. ³¹P-ЯМР (162 МГц, CD₃OD): δ 66,34 (с), 64,63 (с). Смесь A2: ЖХ-МС (ES, m/z): 1050,30 [M+H]⁺. ³¹P-ЯМР (162 МГц, CD₃OD): δ 65,94, 64,17, 62,55, 61,28.

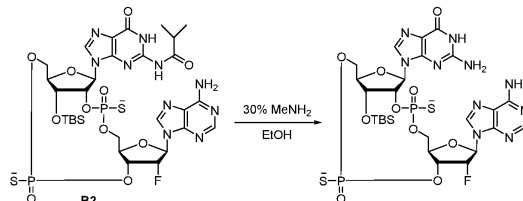
Этап 9. Диастереомеры (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (B1) и (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-15-фтор-7-12-{[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (B2)



К перемешиваемой суспензии неочищенного продукта A1 (95 мг, ~0,09 ммоль) из предыдущего этапа в MeCN (1 мл) при RT в атмосфере Ar добавляли трет-бутиламин (1,5 мл). Через 30 мин летучие компоненты удаляли под вакуумом. Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 25-45% MeCN в водн. NH₄HCO₃ (10 мМ) в течение 8 мин с получением соединения B2 в виде одного диастереомера (T_R=5,97 мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 891,4

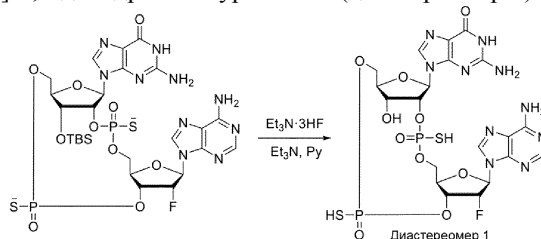
[M-H]⁻. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,44 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,37 (д, J=14,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,65-5,54 (м, 1H), 5,26-5,10 (м, 2H), 4,57-4,41 (м, 4H), 4,24 (с, 1H), 4,01 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,89 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 1,04-0,91 (м, 15H), 0,28-0,24 (м, 6H). ³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD): δ 57,10 (с), 53,1 (с).

Этап 10. (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-15-фтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-2,10-бис-(тиолат) 2,10-диоксид



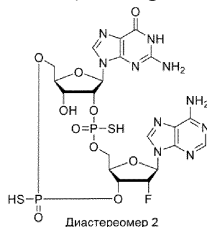
К перемешиваемому раствору соединения B2 (13 мг, 0,013 ммоль) из предыдущего этапа добавляли раствор MeNH₂ в EtOH (0,6 мл, 30 вес.%). Смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и осадок, содержащий соединение продукта использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 823,15 [M+H]⁺.

Этап 11. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 1)

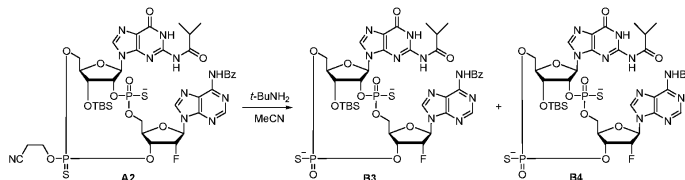


Неочищенный продукт из этапа 10 (25 мг) выпаривали совместно со смесью пиридин/Et₃N (об./об., 3/1, три раза, каждый раз по 1 мл) и затем растворяли в пиридине (0,15 мл). Смесь заполняли Ag и Et₃N (0,20 мл), и добавляли триэтиламина тригидрофторид (56,4 мг, 0,350 ммоль). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 6 ч. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После окончания реакции смесь концентрировали под вакуумом и затем выпаривали совместно с MeCN (три раза, каждый раз по 1 мл). Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 0-22% MeCN в водн. NH₄HCO₃ (50 мМ) в течение 15 мин с получением соединения продукта (T_R=8,3 мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 708,95 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,37 (д, J=14,3 Гц, 1H), 5,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,61-5,54 (м, 1,5H), 5,43 (с, 0,5H), 5,27-5,12 (м, 2H), 4,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,47 (т, J=12,9 Гц, 2H), 4,36 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=23,2, 12,0 Гц, 2H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 55,63 (с), 51,55 (с).

Пример 82. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 2)



Этап 1. Диастереомеры (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис-(тиолат) 2,10-диоксид (B3) и (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис-(тиолат) 2,10-диоксид (B4)

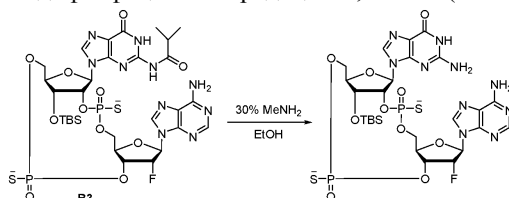


К перемешиваемой суспензии неочищенного соединения A2 (105 мг, ~0,1 ммоль) из примера 81, этапа 8, в MeCN (1 мл) в атмосфере Ar добавляли трет-бутиламин (1,5 мл), и смесь перемешивали при RT в течение 30 мин. Летучие компоненты удаляли под вакуумом. Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 25-40% MeCN в водн. NH_4HCO_3 (10 мМ) в течение 10 мин с получением двух диастереомерных соединений, B3 ($T_R=6,12$ мин, 0,025 ммоль) и B4 ($T_R=7,45$ мин, 0,021 ммоль).

Соединение B3. ЖХ-МС (ES, m/z): 995,3 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,82 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,20-8,13 (м, 2H), 7,66-7,54 (м, 3H), 6,47 (д, J=14,0 Гц, 1H), 6,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,96-5,95 (м, 0,5H), 5,81-5,78 (м, 0,5H), 5,52-5,36 (м, 2H), 4,64-4,56 (м, 2H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,98 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,65 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98-0,95 (м, 12H), 0,22 (д, J=8,0 Гц, 6H). ³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD): δ 56,96 (с), 55,90 (с).

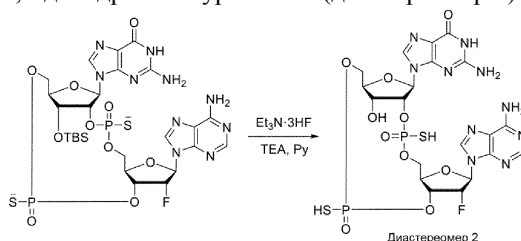
Соединение B4: ЖХ-МС (ES, m/z): 995,4 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,97 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,24-8,22 (м, 3H), 7,59 (ддд, J=14,5, 7,9, 6,2 Гц, 3H), 6,46 (д, J=13,0 Гц, 1H), 5,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,67-5,57 (м, 1H), 5,45-5,33 (м, 2H), 4,56 (дд, J=13,5, 4,9 Гц, 2H), 4,47-4,38 (м, 2H), 4,25 (т, J=3,5 Гц, 1H), 4,07 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,94 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,75 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,04 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,95 (с, 12H), 0,23 (д, J=5,2 Гц, 6H). ³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD): δ 56,81 (с), 54,76 (с).

Этап 2. (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-15-фтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис-(тиолат) 2,10-диоксид



Соединение B3 из этапа 1 (25 мг, 0,025 ммоль) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (1 мл, 30 вес.%), и смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После окончания реакции летучие компоненты удаляли под вакуумом, и осадок, содержащий неочищенный продукт, использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 823,25 [M+H]⁺.

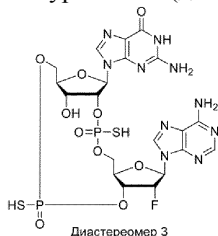
Этап 3. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 2)



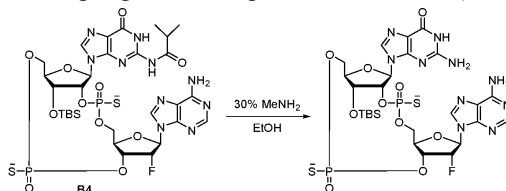
Неочищенный продукт из этапа 2 (35 мг) выпаривали совместно со смесью пиридин/Et₃N (об./об., 3/1, 3 раза, каждый по 1 мл) и затем растворяли в пиридине (0,4 мл). Смесь заполняли Ar и Et₃N (0,34 мл, 2,4 ммоль), и добавляли триэтиламина тригидрофторид (97 мг, 0,6 ммоль). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 6 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем выпаривали совместно с MeCN (3×1 мл). Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 0-10% MeCN в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) в течение 14 мин с по-

лучением соединения продукта ($T_R=9,2$ мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 709,00 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMF- d_7+D_2O): δ 8,68 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 6,57 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,27-6,25 (м, 1,5H), 6,15-6,13 (м, 0,5H), 5,72-5,68 (м, 1H), 5,56-5,54 (м, 1H), 4,85-4,83 (м, 1H), 4,71-4,69 (м, 1H), 4,52-4,43 (м, 4H), 4,27-4,24 (м, 1H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, DMF- d_7+D_2O): δ 56,03 (с), 53,37 (с). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMF- d_7+D_2O): δ -205,44 (с).

Пример 83. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксади-фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 3)

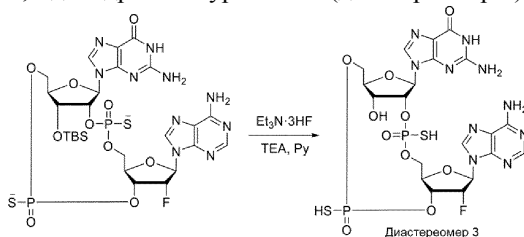


Этап 1. (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-15-фтороктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис-(тиолат) 2,10-диоксид



Соединение B4 ((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-15-фтороктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис-(тиолат) 2,10-диоксид (21 мг, 0,021 ммоль) из примера 82, этапа 1, растворяли в растворе $MeNH_2$ в $EtOH$ (1 мл, 30 вес.%), и смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После завершения реакции летучие компоненты удаляли под вакуумом, и продукт использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 823,25 $[M+H]^+$.

Этап 2. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксади-фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 3)

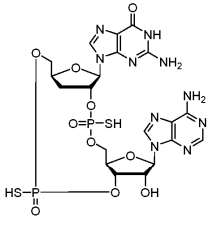
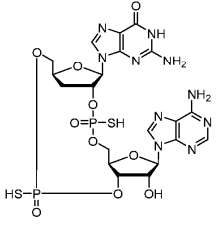
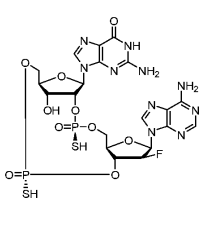
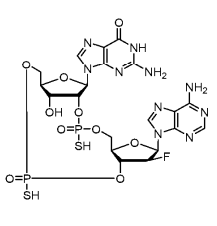


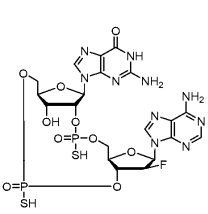
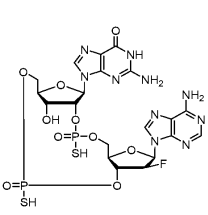
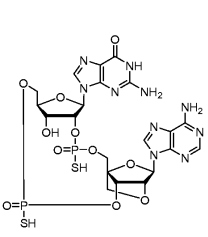
Неочищенный продукт из этапа 1 (31 мг) выпаривали совместно со смесью пиридин/ Et_3N (об./об., 3/1, 3×1 мл) и затем растворяли в пиридине (0,4 мл). Реакционную смесь заполняли Ag и Et_3N (0,28 мл, 2,0 ммоль), и добавляли триэтиламина тригидрофторид (81 мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор нагревали при $50^\circ C$ в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем выпаривали совместно с $MeCN$ (3×1 мл). Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 0-10% $MeCN$ в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) в течение 14 мин с получением соединения продукта ($T_R=10,1$ мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 709,00 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMF- d_7+D_2O): δ 8,73 (с, 1H), 8,28-8,20 (м, 2H), 6,55 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,25-5,85 (м, 3H), 5,62-5,56 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,62-4,60 (м, 2H), 4,49-4,41 (м, 3H), 4,18-4,15 (м, 1H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, DMF- d_7+D_2O): δ 56,09 (с), 54,75 (с). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMF- d_7+D_2O): δ -203,33 (с).

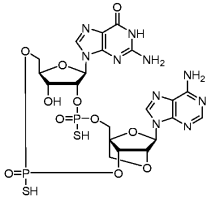
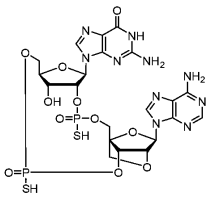
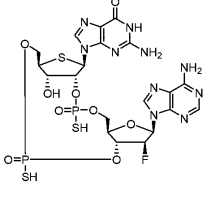
Примеры 84-116, показанные в нижеприведенной табл. 5, получали согласно процедурам, аналогичным тем, которые описаны выше в примерах 77-83, с использованием соответствующих мономеров, описанных в получениях или приобретенных из коммерческих источников, на этапе реакции сочетания.

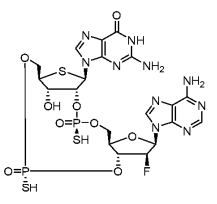
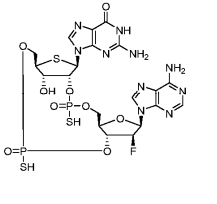
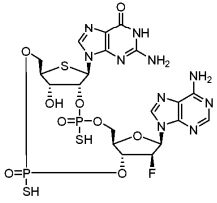
Таблица 5

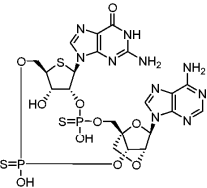
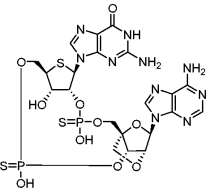
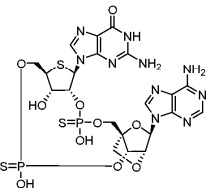
При- мер	Структура	Название	Масса [M+H] ⁺
84		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,16- тригидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	691 [M+H] ⁺
85		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,16- тригидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	691 [M+H] ⁺
86		2-амино-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H- пурин-9-ил)-2,10,15-тригидрокси- 2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	689

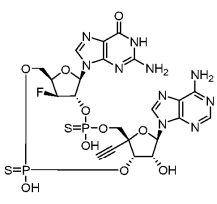
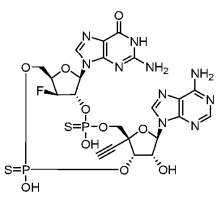
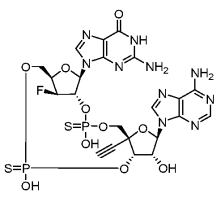
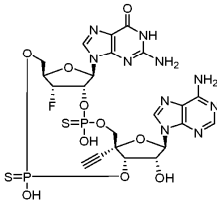
87		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15-тригидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	689
88		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15-тригидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	689
89		<p>2-амино-9- [(2R, 5R, 7R, 8R, 10, R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	707
90		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	707

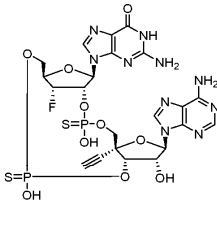
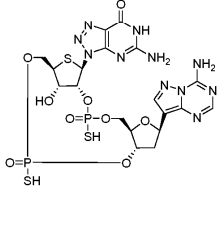
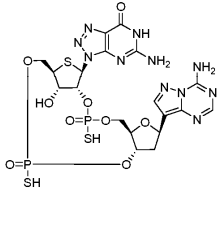
91		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 2, 10, 16-тригидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофурос[3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	707
92		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 2, 10, 16-тригидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофурос[3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	707
93		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 18- тригидрокси-2, 10- дисульфидогексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано)-5, 8-метанофурос[3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7 (12Н) -ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 1)</p>	717

94		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 18- тригидрокси-2, 10- дисульфидогексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано)-5, 8-метанофуро[3, 2- 1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 2)</p>	717
95		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 18- тригидрокси-2, 10- дисульфидогексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано)-5, 8-метанофуро[3, 2- 1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 3)</p>	719 [M+H] ⁺
96		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 16-гидрокси-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуро[3, 2-1][1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	723

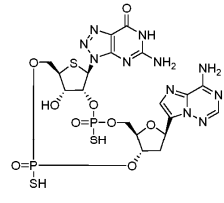
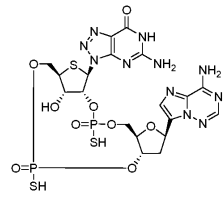
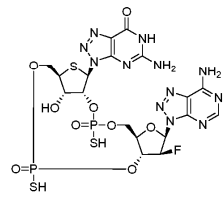
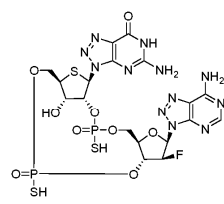
97		<p>2-амино-9- [(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	723
98		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	723
99		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	723

100		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18- тригидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2- 1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6- он (Диастереомер 1)</p>	733
101		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18- тригидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2- 1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6- он (Диастереомер 2)</p>	733
102		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18- тригидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2- 1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6- он (Диастереомер 3)</p>	733

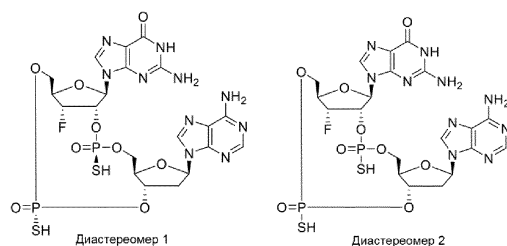
103		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а- этинил-16-фтор-2, 10, 15-тригидрокси- 2, 10-дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	731
104		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а- этинил-16-фтор-2, 10, 15-тригидрокси- 2, 10-дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	731
105		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а- этинил-16-фтор-2, 10, 15-тригидрокси- 2, 10-дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	731
106		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а- этинил-16-фтор-2, 10, 15-тригидрокси- 2, 10-дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	731

107		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-12a- этинил-16-фтор-2, 10, 15-тригидрокси- 2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	731
108		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминопиразоло [1, 5- а] [1, 3, 5] триазин-8-ил) -16-гидрокси- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	706
109		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминопиразоло [1, 5- а] [1, 3, 5] триазин-8-ил) -16-гидрокси- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	706

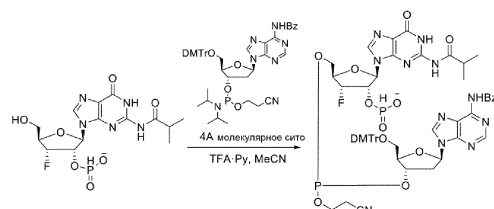
110		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14- (4-аминопирозоло[1,5- а][1,3,5]триазин-8-ил)-16-гидрокси- 2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	706
111		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14- (4-аминоимидазо[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-гидрокси- 2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	706
112		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14- (4-аминоимидазо[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-гидрокси- 2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	706

113		5-амино-3- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16S)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 3)	706
114		5-амино-3- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16S)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 4)	706
115		5-амино-3- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)	725
116		5-амино-3- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)	725

Примеры 117 и 118. 2-Амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 1) и 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 2)

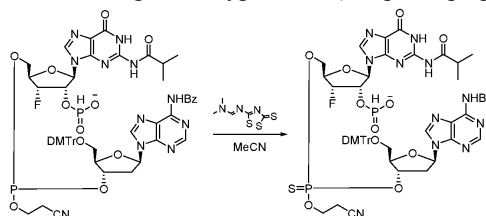


Этап 1. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфонил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



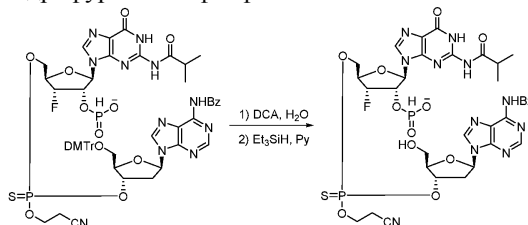
((2R,3S,5R)-5-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (1058 мг, 1,234 ммоль) выпаривали совместно с сухим ACN (3×5 мл), снова растворяли в CAN (10 мл) в атмосфере Ar и сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (200 мг). (2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (430 мг, 1,03 ммоль) и пиридиния 2,2,2-трифторацетат (298 мг, 1,54 ммоль) выпаривали совместно с ACN (3×5 мл) и затем снова растворяли в ACN (10 мл) и сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (200 мг). Через 30 мин эту смесь добавляли в заранее приготовленную смесь, содержащую ((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит. Смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Реакционную смесь использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1173,8 [M-H].

Этап 2. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



В реакционную смесь из этапа 1 добавляли одной порцией (E)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3Н-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамид (DDTT, 0,232 г, 1,13 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного образца, содержащего продукт, который использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1205,8 [M-H].

Этап 3. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат

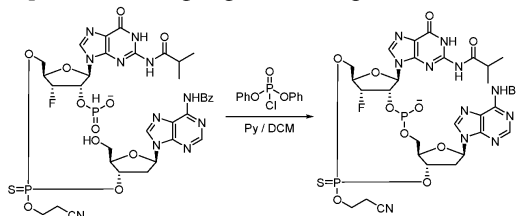


К раствору этого неочищенного образца из этапа 2 в CH₂Cl₂ (15 мл) добавляли воду (0,2 мл, 10 ммоль) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (0,6 М, 15 мл, 9 ммоль). Через 30 мин добавляли триэтилсилан (28 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч. Затем добавляли пиридин (1,4 мл). Смесь концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-43% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта.

ЖХ-МС (ES, m/z): 905,8 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,71-8,44 (м, 2H), 8,21-8,03 (м, 3H), 7,80 (д, J=10,4 Гц, 0,5H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,61-6,42 (м, 1H), 6,14 (дд, J=13,2, 6,0 Гц,

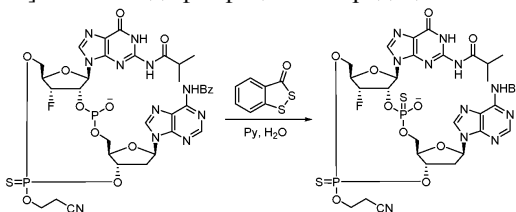
1H), 5,68 (д, J=9,9 Гц, 0,5H), 5,60-5,19 (м, 3H), 4,69-4,36 (м, 3H), 4,36-4,17 (м, 3H), 3,92-3,64 (м, 2H), 3,13-2,55 (м, 5H), 1,19 (дд, J=6,9, 2,1 Гц, 6H). ¹⁹F-НМР (282 МГц, CD₃OD): δ -202,55, -202,75 (д, 1F). ³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD): δ 66,91, 66,69 (2с, 1P); 2,66, 2,60 (2с, 1P).

Этап 4. (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-2-(2-Цианоэтоксид)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олата 2-сульфид



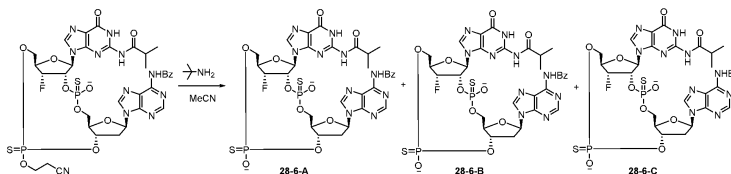
Дифенил фосфорохлоридат (2375 мг, 8,84 ммоль) добавляли в пиридин (45 мл) при -30°C. В этот раствор при -30°C по каплям добавляли (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксид)фосфорокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфонат (400 мг, 0,44 ммоль) в CH₂Cl₂ (45 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -30°C в течение 40 мин. Реакционную смесь использовали на следующем этапе реакции сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 887,8 [M+H]⁺.

Этап 5. (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-2-(2-Цианоэтоксид)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олата 2,10-дисульфид



В смесь из этапа 4 при -30°C добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (112 мг, 0,663 ммоль) и воду (279 мкл, 15,5 ммоль). После перемешивания при rt в течение 1 ч смесь выливали в раствор Na₂S₂O₃·5H₂O (280 мг) в воде (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при rt в течение 5 мин, и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-28% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 mM) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 919,8 [M+H]⁺. ¹⁹F-НМР (376 МГц, CD₃OD): δ -198,51, -198,98, -200,16 (3с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, CD₃OD): δ 65,90, 65,09, 63,64, 62,95, 57,26, 56,50 (6с, 2P).

Этап 6. Диастереомеры (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-A), (5R,1R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-B) и (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-C)



К раствору (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-2-(2-цианоэтоксид)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олата 2,10-дисульфид (265 мг, 0,288 ммоль) в ACN (5 мл) при rt добавляли трет-бутиламин (5 мл, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Осадок очищали препаративной ВЭЖХ (ТЗ Ргер колонка, 19×250 мм) элюированием смесью 5-20% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 mM) в течение 21 мин.

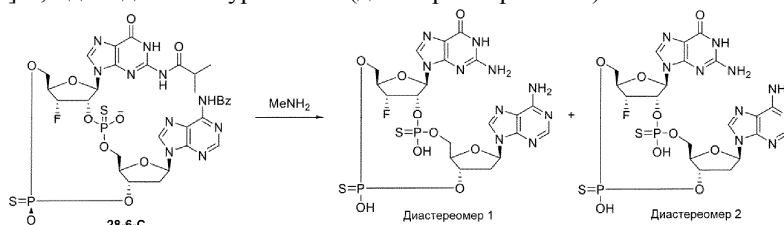
Первые фракции (T_R: 8,95 мин) давали (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-

9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-А). ЖХ-МС (ES, m/z): 866,7 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,74 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,07 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,57 (т, J=7,5 Гц, 2Н), 6,60-6,34 (м, 1Н), 5,94 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 5,91-5,66 (м, 1Н), 5,46-5,16 (м, 2Н), 4,50 (д, J=27,0 Гц, 1Н), 4,27 (д, J=9,8 Гц, 1Н), 4,16 (т, J=10,1 Гц, 1Н), 3,98 (кв, J=11,0 Гц, 1Н), 3,86 (д, J=11,9 Гц, 1Н), 3,72-3,69 (м, 1Н), 3,10-3,06 (м, 1Н), 3,00-2,82 (м, 1Н), 2,74-2,70 (м, 1Н), 1,06 (дд, J=27,2, 6,8 Гц, 6Н). ³¹Р-ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆): δ 53,92 (с, 1Р), 52,99 (с, 1Р).

Вторые фракции (T_R: 10,00 мин) давали (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-В). ЖХ-МС (ES, m/z): 866,7 [M+H]⁺.

Третьи фракции (T_R: 11, 27-12, 16 мин) давали (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-С), смесь двух диастереомеров, которую использовали на следующем этапе. ЖХ-МС (ES, m/z): 866,7 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,77 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,12-8,02 (м, 2Н), 7,66-7,64 (м, 1Н), 7,56 (т, J=7,5 Гц, 2Н), 6,47-6,44 (м, 1Н), 5,99 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 5,55-5,33 (м, 2Н), 5,22 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 4,47 (д, J=25,7 Гц, 1Н), 4,43-4,40 (м, 1Н), 4,03-3,98 (м, 2Н), 3,84 (д, J=11,8 Гц, 1Н), 3,75-3,72 (м, 1Н), 3,18-3,15 (м, 1Н), 2,82-2,73 (м, 2Н), 1,13 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 6Н). ³¹Р-ЯМР (162 МГц, DMSO): δ 53,42 (с, 1Р), 52,16 (с, 1Р).

Этап 7. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомеры 1 и 2)

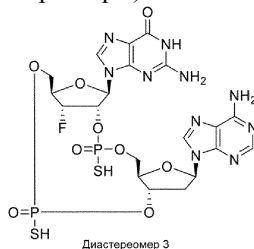


(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-Фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-С) (180 мг, 0,208 ммоль) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 5,0 мл, 42 ммоль), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 1 ч. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного образца, который очищали препаративной ВЭЖХ (Atlantis Prep T3 OBD колонка, 19×250 мм) элюированием смесью 5-19,5% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 mM) в течение 19 мин с получением после концентрирования следующего.

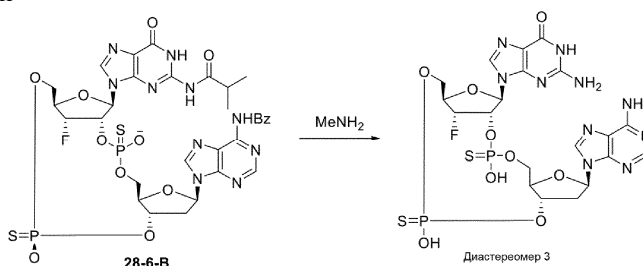
Пример 117 (T_R: 14,82 мин). 2-Амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, m/z): 690,8 [M-H]⁻. ¹Н-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,14 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 6,37 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 5,99 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 5,54 (д, J=3,3 Гц, 0,5Н), 5,48-5,30 (м, 1,5Н), 5,12 (дд, J=10,2, 5,5 Гц, 1Н), 4,66 (д, J=34,1 Гц, 1Н), 4,36 (с, 1Н), 4,24-4,01 (м, 4Н), 3,04 (дт, J=14,1, 5,6 Гц, 1Н), 2,79 (дт, J=13,5, 6,4 Гц, 1Н). ¹⁹F-НМР (376 МГц, D₂O): δ -198,66 (с, 1F). ³¹Р-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 53,97 (с, 1Р), 53,46 (с, 1Р).

Пример 118 (T_R: 15,93 мин). 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 2). ЖХ-МС (ES, m/z): 690,8 [M-H]⁻. ¹Н-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,16 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 6,34 (дд, J=6,5, 3,0 Гц, 1Н), 5,95 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 5,69-5,53 (м, 1Н), 5,47 (д, J=3,4 Гц, 0,5Н), 5,33 (д, J=3,4 Гц, 0,5Н), 5,23 (р, J=7,3 Гц, 1Н), 4,64 (д, J=26,7 Гц, 1Н), 4,35 (дд, J=10,6, 6,9, 3,2 Гц, 1Н), 4,31-4,17 (м, 2Н), 4,05-3,95 (м, 2Н), 2,94-2,85 (м, 1Н), 2,74 (дт, J=14,0, 7,2 Гц, 1Н). ¹⁹F-НМР (376 МГц, D₂O): δ -198,74 (с, 1F). ³¹Р-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 55,05 (с, 1Р), 52,87 (с, 1Р).

Пример 119. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 3)

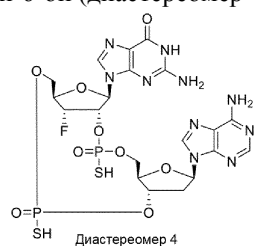


Этап 1. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он

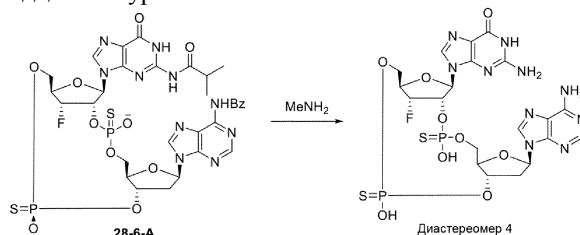


(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-Фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-B) (45 мг, 0,053 ммоль) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 1,5 мл, 11 ммоль), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 1 ч. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм) элюированием смесью 18-19,5% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 mM) в течение 16 мин с получением продукта (T_R: 11,22 мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 690,8 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,32 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,41 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,56 (дт, J=22,9, 10,4 Гц, 1H), 5,40-5,30 (м, 1,5H), 5,19 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 4,64 (д, J=28,3 Гц, 1H), 4,40-4,27 (м, 2H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,02 (д, J=11,9 Гц, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 2,92 (дт, J=14,1, 5,6 Гц, 1H), 2,79 (тд, J=13,8, 13,1, 6,1 Гц, 1H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, D₂O): δ -198,02 (с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 57,89 (с, 1P), 55,05 (с, 1P).

Пример 120. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 4)



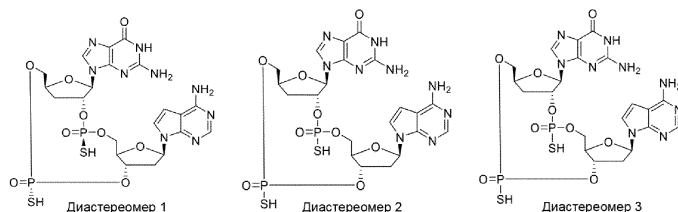
Этап 1. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



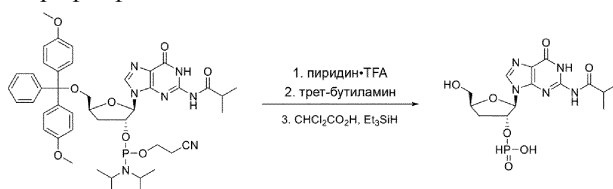
(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-Фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-A) (45 мг, 0,053 ммоль) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 1,5 мл, 11 ммоль), и полученную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep T3

OBD, 19×250 мм) элюированием смесью 4-11% ACN в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) в течение 17 мин с получением продукта (T_R : 11,72 мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 690,8 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,33 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,41 (т, J=6,5 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,49-5,32 (м, 1,5H), 5,23 (д, J=3,5 Гц, 0,5H), 4,79-4,73 (м, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 4,23 (кв, J=8,9, 7,5 Гц, 2H), 4,07 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,00 (дт, J=12,7, 6,2 Гц, 1H), 2,94-2,84 (м, 1H). ¹⁹F-НМР (376 МГц, D₂O): δ -197,92 (с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 59,46 (с, 1P), 54,42 (с, 1P).

Примеры 121-123. 2-Амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 1) и 2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомеры 2 и 3)

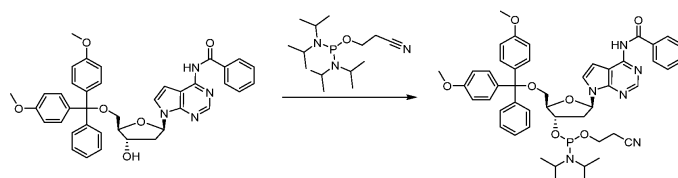


Этап 1. (2R,3R,5S)-5-(Гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



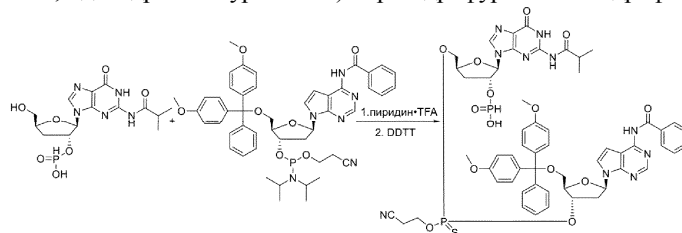
В колбу добавляли (2R,3R,5S)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (4 г, 4,76 ммоль), MeCN (23,65 мл) и воду (0,158 мл). Затем добавляли пиридин трифторацетат (1,104 г, 5,71 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при rt, после чего добавляли трет-бутиламин (20,02 мл, 190 ммоль). После перемешивания при rt смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь растворяли в DCM (39,9 мл), и затем добавляли воду (0,798 мл), с последующим добавлением дихлоруксусной кислоты (2,75 мл, 33,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение 20 мин при rt, и затем добавляли триэтилсилан (133 мл, 833 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч при rt. После охлаждения до 0°C добавляли пиридин, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный образец разделяли между гексанами (100 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли, и водную фазу очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиентную систему растворов 0-35% MeCN в 0,04% водн. бикарбоната аммония. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением (2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил водород фосфоната. ЖХ-МС (ES, m/z): 400 [M-H]⁻.

Этап 2. (2R,3S,5R)-5-(4-Бензамидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит



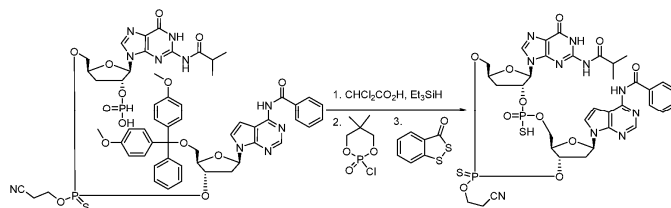
В колбу добавляли N-(7-((2R,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид (4 г, 6,09 ммоль), DCM (71,7 мл) и 4,5-дицианоимидазол (2,158 г, 18,27 ммоль), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли 2-цианоэтил N,N,N',N'-тетраизопропилфосфородиамидит (6,77 мл, 21,32 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 30-100% EtOAc в гексанах с получением (2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит. ЖХ-МС (ES, m/z): 857 [M+H]⁺.

Этап 3. (2R,3R,5S)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



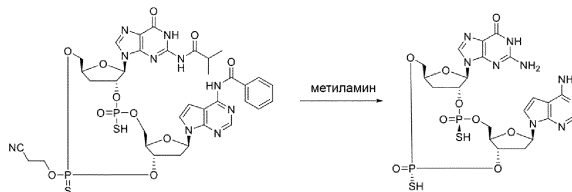
В колбу, содержащую (2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (1,62 г, 2,81 ммоль), добавляли пиридин трифторацетат (0,543 г, 2,81 ммоль), активированные 4 Å сита и MeCN (10 мл), и смесь перемешивали 20 мин при rt. В отдельную колбу, содержащую (2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (2,408 г, 2,81 ммоль), добавляли MeCN (10 мл) и активированные 4 Å сита, и смесь перемешивали в течение 20 мин при rt, после чего добавляли раствор гидрофосфоната, и MeCN (2×4 мл) использовали до полного превращения. Смесь перемешивали в течение 1 ч при rt, и затем добавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион (0,634 г, 3,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при rt и затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием градиентной системы растворителей 5-100% MeCN в 0,04% водного бикарбоната аммония дала (2R,3R,5S)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат. ЖХ-МС (ES, m/z): 1187 [M-H].

Этап 4. N-{7-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-2-(2-Цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид



В колбу, содержащую (2R,3R,5S)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (1,34 г, 1,127 ммоль), добавляли DCM (22,54 мл) и воду (0,203 мл, 11,27 ммоль), а затем добавляли дихлоруксусную кислоту (1,116 мл, 13,52 ммоль). Раствор перемешивали в течение 20 мин при rt, и затем добавляли триэтилсилан (28,1 мл, 176 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при rt смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (50 мл), а затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли 2×, а затем добавляли пиридин (37,6 мл) с последующим добавлением 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксида (0,624 г, 3,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при rt, после чего добавляли воду (610 μl, 33,8 ммоль) последующим добавлением 3Н-1,2-бензодитиол-3-она (285 мг, 1,692 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при rt и затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с использованием градиентной системы растворителей MeCN в 100 мМ водного триэтиламмония ацетата дала после лиофилизации 3 отдельных диастереомера N-{7-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-2-(2-цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид, все из которых показали ЖХ-МС (ES, m/z): 899 [M-H].

Этап 5. 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



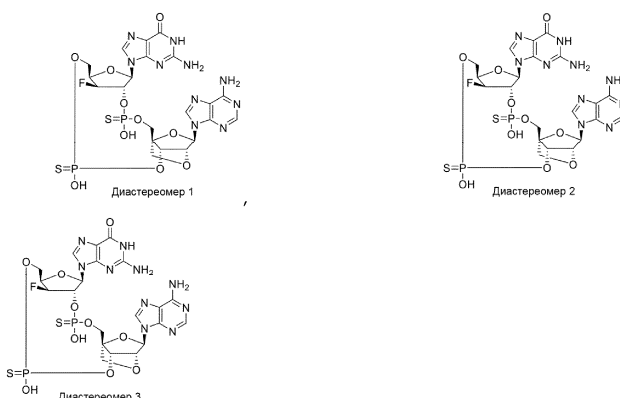
В пробирку, содержащую один диастереомер (самая медленная элюция) N-{7-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-2-(2-цианоэтоксидо)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (122 мг, 0,135 ммоль), добавляли метиламин (33% в EtOH) (2 мл, 16,07 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при rt, после чего ее концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием градиентной системы растворителей MeCN в 100 мМ водного триэтиламмония ацетата дала вещество примера 121, 2-амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,60-6,53 (м, 3H), 6,44 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,73 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,97-3,91 (м, 2H), 3,90-3,82 (м, 1H), 3,64 (дт, J=16,1, 9,3 Гц, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,63 (с, 12H), 2,60-2,54 (м, 3H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,01-0,94 (м, 18H).

Другие диастереомеры из этапа 4 обрабатывали аналогичным образом с получением двух дополнительных диастереомеров 2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-она.

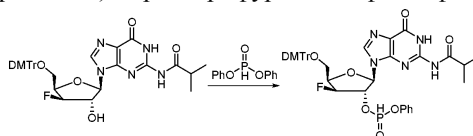
Пример 122 (диастереомер 2): ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (с, 1H), 9,55 (с, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,66 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,51 (с, 2H), 6,49-6,44 (м, 1H), 5,73 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,08-5,00 (м, 2H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,22 (т, J=11,3 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=10,6 Гц, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,65 (дт, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 3,02 (д, J=4,2 Гц, 12H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 2H), 2,18 (дт, J=11,7, 5,3 Гц, 1H), 1,12 (т, J=7,3 Гц, 18H).

Пример 123 (диастереомер 3): ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (с, 1H), 8,01 (с, 3H), 7,28 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,56 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,49 (с, 2H), 6,44 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 5,70 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,90-4,83 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 4,12-3,96 (м, 4H), 3,81 (кв, J=12,8, 11,6 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=12,0, 6,0 Гц, 2H), 2,83-2,77 (м, 1H), 2,65 (д, J=37,6 Гц, 12H), 2,23 (дт, J=12,8, 6,7 Гц, 1H), 1,03-0,92 (м, 18H).

Примеры 124-126. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомеры 1-3)

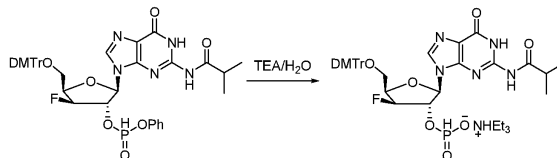


Этап 1. (2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфенилфосфонат



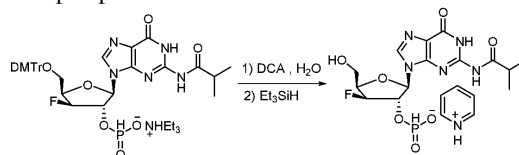
К раствору N-(9-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (630 мг, 0,96 ммоль) в пиридине (5 мл) в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфонат (1,07 г, 4,56 ммоль), и смесь перемешивали при rt в течение 20 мин. Ее использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 798,3 [M+H]⁺.

Этап 2. t(2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



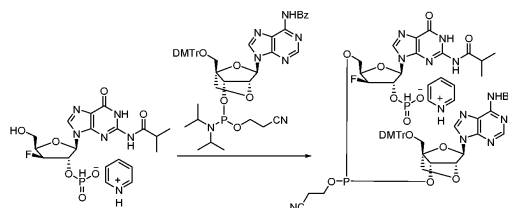
К реакционной смеси из этапа 1 при 0°C добавляли воду (1 мл), триэтиламин (1 мл). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 20 мин. Затем ее концентрировали, и осадок разделяли между CH₂Cl₂ (50 мл) и водн. NaHCO₃ (5%, 20 мл). Органический слой промывали водн. NaHCO₃ (5%, 20 мл), сушили (Na₂S₂O₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-7% MeOH в CH₂Cl₂ (1% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 722,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,76 (с, 1H), 7,74 (с, 0,5H), 7,51 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (кв, J=2,4, 1,9 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 4H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,92-6,85 (м, 4H), 6,22 (с, 1H), 6,15 (с, 0,5H), 5,37 (д, J=2,7 Гц, 0,5H), 5,28-5,19 (м, 1,5H), 4,73-4,69 (м, 0,5H), 4,66-4,62 (м, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,12 (кв, J=7,3 Гц, 8H), 2,75 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,33-1,22 (м, 18H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 2,67 (с, 1P).

Этап 3. (2R,3S,4S,5R)-4-Фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



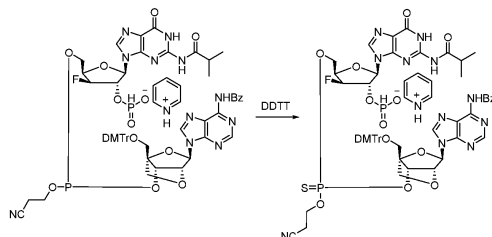
К перемешиваемому раствору (2R,3S,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (540 мг, 0,64 ммоль) в CH₂Cl₂ (7 мл) при rt добавляли воду (0,115 г, 6,4 ммоль) и 2,2-дихлоруксуную кислоту в CH₂Cl₂ (6%, 7 мл, 5,76 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 15 мин, и затем добавляли Et₃SiH (15 мл). Через 40 мин добавляли пиридин (0,90 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Ее концентрировали, и осадок использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 419,9 [M+H]⁺.

Этап 4. (2R,3S,4S,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфанил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



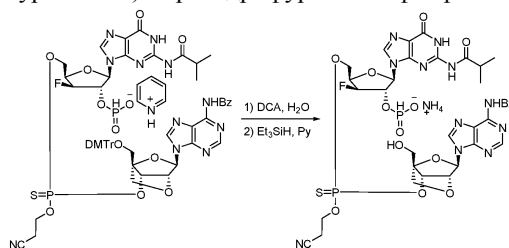
Неочищенный продукт из этапа 3 выпаривали совместно с ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) в атмосфере Ar и сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (100 мг). (1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (684,84 мг, 0,774 ммоль) выпаривали совместно с ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) и сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (100 мг). Через 30 мин его добавляли в заранее приготовленную смесь, содержащую пиридин-1-ия (2R,3S,4S,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат. Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Затем ее использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1202,1 [M+H]⁺.

Этап 5. (2R,3S,4S,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксиабцикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



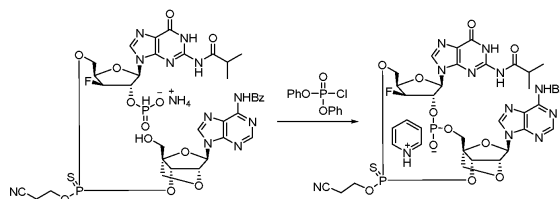
К смеси из этапа 4 добавляли (E)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3H-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамид (144,32 мг, 0,704 ммоль), и смесь перемешивали при *rt* в течение 30 мин. Затем ее концентрировали, и неочищенный продукт использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 1234,3 [M+H]⁺.

Этап 6. (2R,3S,4S,5R)-5-((((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксиабцикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



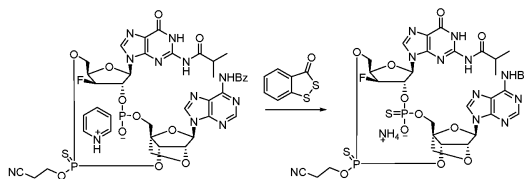
К раствору неочищенного продукта из этапа 5 в CH₂Cl₂ (7 мл) при *rt* добавляли воду (120 мг, 6,4 ммоль) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (6%, 7 мл, 6 ммоль). Через 5 мин добавляли триэтилсилан (15 мл), и смесь перемешивали еще в течение 2 ч. Затем добавляли пиридин (0,9 мл) и концентрировали. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 933,9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,74-8,64 (м, 1H), 8,58-8,52 (м, 1H), 8,16-8,06 (м, 2H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,75 (д, J=4,6 Гц, 0,5H), 7,67 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 2H), 6,25-6,22 (м, 1H), 6,19-6,10 (м, 1H), 5,91 (с, 0,5H), 5,46-5,22 (м, 3H), 5,12 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,84-4,49 (м, 3H), 4,35 (tdd, J=13,2, 6,1, 3,0 Гц, 2H), 4,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,11-3,96 (м, 3H), 2,91 (дт, J=16,4, 6,0 Гц, 2H), 2,81-2,68 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 6H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 67,84, 66,33 (2с, 1P); 2,65, 2,52 (2с, 1P).

Этап 7. (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-2-(2-Цианоэтоксифосфоротиоил)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофура[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат 2-сульфид



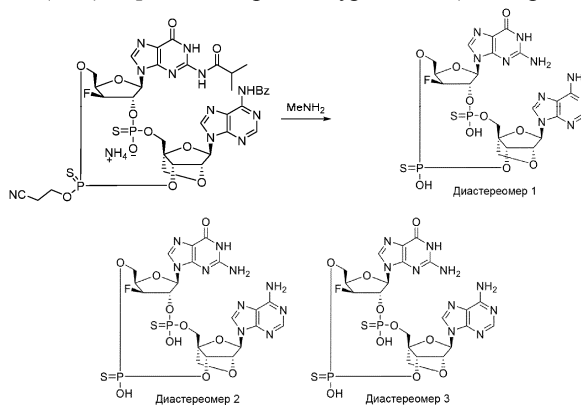
К пиридину (30 мл) при -40°C в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфорохлоридат (1783,7 мг, 6,64 ммоль), а затем раствор (2R,3S,4S,5R)-5-((((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксиабцикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (310 мг, 0,33 ммоль), который выпаривали совместно с пиридином 3×5 мл в CH₂Cl₂ (30 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 20 мин. Этот раствор использовали на следующем этапе сразу, без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 916, 1 [M+H]⁺.

Этап 8. (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-2-(2-Цианоэтоксид)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат 2,10-дисульфид



К раствору из этапа 7 при -40°C добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (83,6 мг, 0,498 ммоль) и воду (179 мг, 9,92 ммоль). Смесь перемешивали при гт в течение 40 мин. Затем ее концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращением фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 947,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,79-8,58 (м, 2H), 8,18-8,06 (м, 2H), 7,92 (д, J=13,5 Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 2H), 6,40-6,14 (м, 2H), 6,03-5,56 (м, 1,5H), 5,39-5,10 (м, 2,5H), 4,93-4,85 (м, 2H), 4,84-4,43 (м, 3H), 4,43-3,98 (м, 3H), 2,95 (т, J=5,9 Гц, 1H), 2,84-2,66 (м, 2H), 1,30-1,19 (м, 6H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CD_3OD): δ 66,60-64,98 (м, 1P), 56,95-55,65 (м, 1P).

Этап 9. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомеры 1-3)



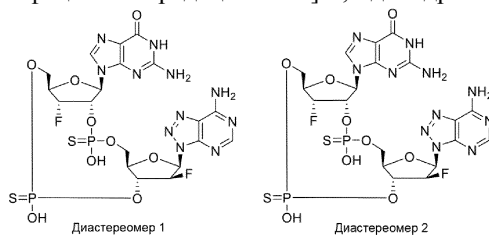
(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-2-(2-Цианоэтоксид)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат 2,10-дисульфид (260 мг, 0,27 ммоль) растворяли в растворе MeNH_2 в EtOH (30%, 20 мл), и полученный раствор перемешивали при гт в течение 3 ч. Затем его концентрировали, и осадок очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep RP C18 OBD, 19x250 мм) элюированием смесью 0-14% ACN в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) в течение 25 мин с получением трех диастереомеров 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она.

Пример 124 (T_R : 22,52 мин): ЖХ-МС (ES, m/z): 719,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$): δ 8,71 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,22-5,10 (м, 1H), 4,74-4,72 (м, 2H), 4,45 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,83-3,56 (м, 2H), 3,46 (с, 2H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$): δ 60,35 (с, 1P), 56,87 (с, 1P).

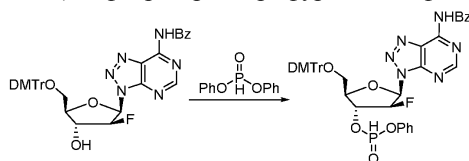
Пример 125 (T_R : 15,75 мин): ЖХ-МС (ES, m/z): 719,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, D_2O): δ 8,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,61-5,49 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,10 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,71-4,55 (м, 1H), 4,51-4,20 (м, 3H), 4,18-3,95 (м, 4H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, D_2O): δ 54,87-51,81 (м, 2P).

Пример 126 (T_R : 13,17 мин): ЖХ-МС (ES, m/z): 718,8 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР: (300 МГц, $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$): δ 8,89 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,30-5,14 (м, 1H), 4,98 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,35-4,14 (м, 2H), 4,07 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,01-3,85 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H). ^{31}P -ЯМР: (121 МГц, $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$): δ 60,15 (с, 1P), 56,60 (с, 1P).

Примеры 127 и 128. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 1) и 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 2)

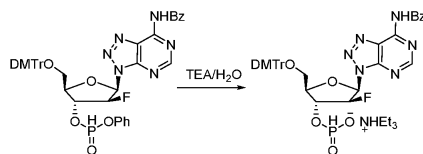


Этап 1. (2R,3R,4S,5R)-5-(7-Бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил фенилфосфонат



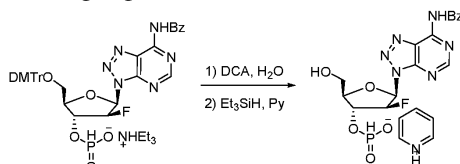
К перемешиваемому раствору N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-фтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамидо (770 мг, 1,138 ммоль) в пиридине (5 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфонат (1,33 г, 5,69 ммоль) в течение 2 мин. Полученную смесь перемешивали при rt в течение 20 мин. Эту смесь использовали на следующем этапе реакции сразу, без очистки.

Этап 2. (2R,3R,4S,5R)-5-(7-Бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат



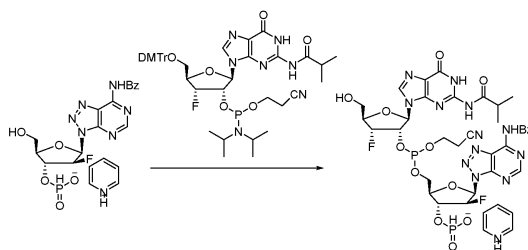
К реакционной смеси из этапа 1 при 0°C добавляли Et₃N (0,56 мл) в воде (0,56 мл) в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Ее концентрировали, и осадок разделяли между CH₂Cl₂ (60 мл) и водн. NaHCO₃ (5%, 24 мл). Органический слой промывали водн. NaHCO₃ (5%, 2×24 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали, и осадок очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ (0,5% Et₃N), с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 741,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,79 (с, 1H), 8,21-8,11 (м, 2H), 7,71 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 2,5H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 4H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,03 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 6,76-6,73 (м, 2H), 6,69-6,65 (м, 2H), 6,04 (с, 0,5H), 5,85 (т, J=6,4 Гц, 0,5H), 5,72 (т, J=6,4 Гц, 0,5H), 5,60 (тд, J=16,9, 6,9 Гц, 1H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,77-3,68 (м, 8H), 3,57 (дд, J=10,6, 2,9 Гц, 1H), 2,91 (кв, J=7,3 Гц, 18H), 1,20 (т, J=7,3 Гц, 27H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 2,48 (с, 1P).

Этап 3. (2R,3R,4S,5R)-5-(7-Бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-фтор-2-(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



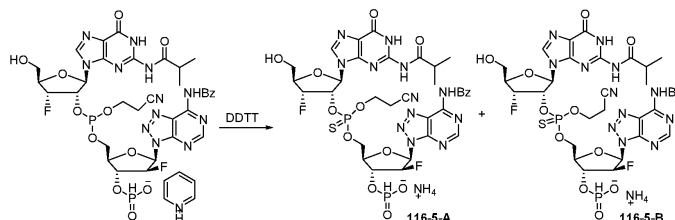
К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфоната (610 мг, 0,65 ммоль) в CH₂Cl₂ (9,8 мл) добавляли воду (0,12 г, 6,5 ммоль) и дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (0,6М, 9,8 мл, 5,9 ммоль). Через 30 мин добавляли триэтилсилан (20 мл) и перемешивание продолжали еще в течение 2 ч. Затем добавляли пиридин (5 мл), и смесь концентрировали. Полученный неочищенный продукт использовали на следующем этапе реакции без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 439,1 [M+H]⁺.

Этап 4. (2R,3R,4S,5R)-5-(7-Бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтокси)((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидрокси-метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфанил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат



Неочищенный продукт из этапа 3 выпаривали совместно с сухим ACN (3×3 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) и затем сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (200 мг). (2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (0,824 г, 0,960 ммоль) выпаривали совместно с сухим ACN (3×3 мл), снова растворяли в ACN (5 мл), и затем сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (200 мг). Через 30 мин эту смесь добавляли в свежеприготовленную смесь, содержащую пиридин-1-ия (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-фтор-2-(гидрокси-метил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат. Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин, и реакционную смесь использовали на следующем этапе реакций сразу, без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 893,2 [M+H]⁺.

Этап 5. Диастереомеры (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтокси)((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидрокси-метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфотиоил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат (116-5-A) и (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтокси)((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидрокси-метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфотиоил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат (116-5-B)

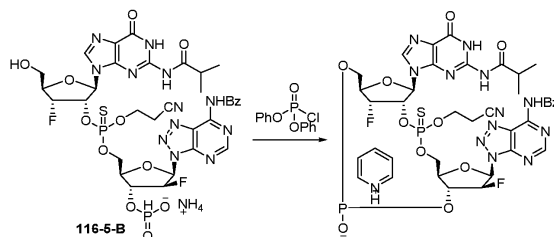


К реакционной смеси из этапа 4 при rt добавляли (Е)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3Н-1,2,4-дитиазол-5-ил) формимидамид (181 мг, 0,880 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем ее концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (AQ-C18) элюированием смесью 0-28% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) в течение 88 мин.

Первые фракции с требуемой массой (T_R=50 мин) дали (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтокси)((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидрокси-метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфотиоил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат (116-5-A). ЖХ-МС (ES, m/z): 924,9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD): δ 8,90 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,75 (с, 0,5H), 7,69 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=6,5, 2,6 Гц, 1H), 6,27-6,13 (м, 1,5H), 5,79-5,51 (м, 3H), 5,47-5,21 (м, 12H), 4,58 (дд, J=15,4, 7,6 Гц, 2H), 4,50-4,25 (м, 3H), 4,05 (ддд, J=24,7, 13,2, 6,1 Гц, 2H), 3,90-3,76 (м, 4H), 2,85-2,56 (м, 3H), 1,34 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,25-1,19 (м, 3H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, CD₃OD): δ 67,56 (с, 1P), 3,09 (с, 1P).

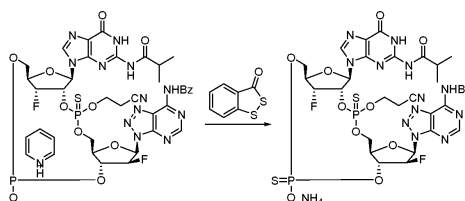
Вторые фракции с требуемой массой (T_R=55 мин) дали (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтокси)((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидрокси-метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)фосфотиоил)окси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат (116-5-B). ЖХ-МС (ES, m/z): 925,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD): δ 8,87 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,75 (с, 0,5H), 7,70 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,7 Гц, 2H), 6,91 (дд, J=6,2, 3,4 Гц, 1H), 6,23 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,17 (с, 0,5H), 5,74-5,54 (м, 3H), 5,46 (д, J=4,6 Гц, 0,5H), 5,33 (д, J=4,6 Гц, 0,5H), 4,65-4,24 (м, 4H), 4,15 (дт, J=13,0, 5,8 Гц, 2H), 3,95-3,75 (м, 2H), 2,90-2,67 (м, 3H), 1,36-1,31 (м, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 67,29 (с, 1P), 3,07 (с, 1P).

Этап 6. (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-Цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-12-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{7-[(фенилкарбонил)амино]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-олат10-сульфид



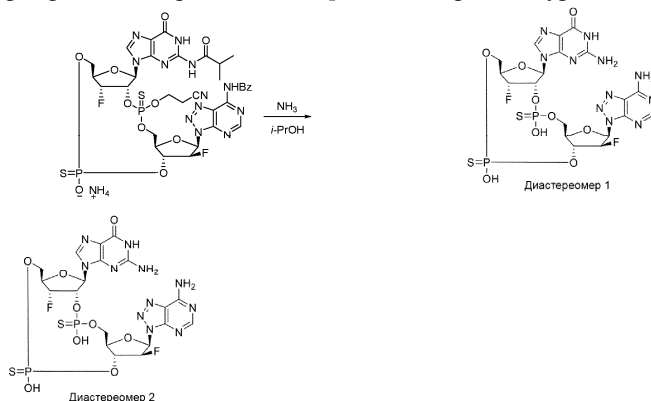
К пиридину (10 мл) при -40°C в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфорохлоридат (628 мг, 2,34 ммоль), а затем раствор (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтоксид)оксид)оксид)-4-фтор-5-(гидроксиэтил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфоротиоил)-окси(метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)фосфоната (116-5-B) (110 мг, 0,105 ммоль), который выпаривали совместно с пиридином 3×5 мл) в CH_2Cl_2 (10 мл) в течение 20 мин. Смесь перемешивали при -40°C в течение 20 мин. Эту реакционную смесь использовали на следующем этапе сразу без очистки.

Этап 7. (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-Цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-12-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{7-[(фенилкарбонил)амино]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-олат 2,10-дисульфид



В смесь из этапа 6 при -20°C добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (27,8 мг, 0,165 ммоль) и воду (42 мг, 2,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при гт в течение 30 мин, затем концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (AQ-C18) элюированием смесью 0-2 8% ACN в водн. NH_4HCO_3 (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 938,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, CD_3OD): δ 8,94-8,71 (м, 2H), 8,23-8,06 (м, 2H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,11-6,97 (м, 1H), 6,32-6,17 (м, 2H), 6,02-5,73 (м, 2H), 5,68-5,38 (м, 1H), 4,73 (д, $J=24,3$ Гц, 1H), 4,68-4,42 (м, 4H), 4,39-4,19 (м, 2H), 4,06-3,66 (м, 2H), 2,99-2,62 (м, 2H), 2,61-2,37 (м, 1H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,12 (д, $J=6,7$ Гц, 3H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD): δ 64,05, 63,79 (2с, 1P); 56,67, 56,27 (2с, 1P).

Этап 8. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомеры 1 и 2)



К пиридиния (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-12-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{7-[(фенилкарбонил)амино]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-олат 2,10-дисульфиду в стальном контейнере (150 мл) при -60°C добавляли аммиак в изопропанол (50 мл) при -60°C . Реактор герметично закрывали нагревали при 50°C в течение 16 ч. Затем летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм) элюированием смесью 0-5% ACN в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) в течение 25 мин.

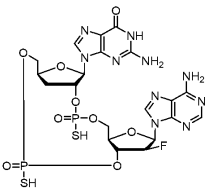
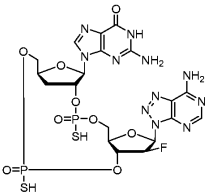
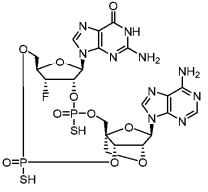
Пример 127 ($T_R=17,32$ мин). 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, m/z): 709,8 [М-Н]. ^1H -ЯМР: (400 МГц, D_2O): δ 8,32 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,78 (дд, J=11,1, 4,9 Гц, 1H), 6,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,81 (т, J=4,6 Гц, 0,5H), 5,68 (т, J=4,7 Гц, 0,5H), 5,63 (dq, J=9,8, 5,0 Гц, 1H), 5,58 (д, J=3,5 Гц, 0,5H), 5,45 (д, J=3,4 Гц, 0,5H), 5,43-5,26 (м, 1H), 4,65-4,63 (м, 1H), 4,56 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 3H), 4,12-4,05 (м, 1H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, D_2O): δ 55,76 (с, 1P), 54,26 (с, 1P).

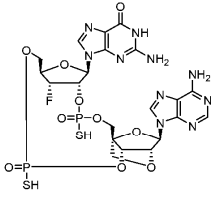
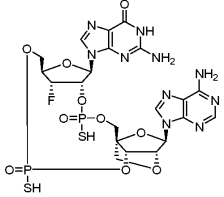
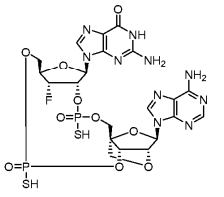
Пример 128 ($T_R=21,10$ мин). 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 2). ЖХ-МС (ES, m/z): 709,8 [М-Н]. ^1H -ЯМР: (400 МГц, D_2O): δ 8,26 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,79 (дд, J=9,4, 5,3 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,85 (т, J=5,0 Гц, 0,5H), 5,72 (т, J=5,0 Гц, 0,5H), 5,65-5,35 (м, 3H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,1 Гц, 1H), 4,18 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,09-4,06 (м, 1H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, D_2O): δ 54,74 (с, 1P), 53,84 (с, 1P).

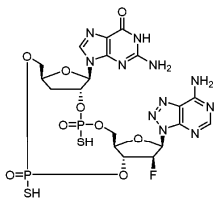
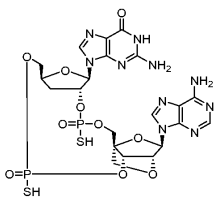
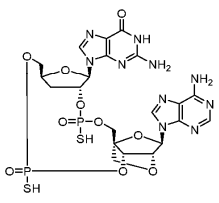
Примеры 129-243, приведенные ниже в табл. 6, получали или могут быть получены согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 116-128 использованием соответствующих мономеров, описанных в получениях или полученных из коммерческих источников, на этапе реакции сочетания.

Таблица 6

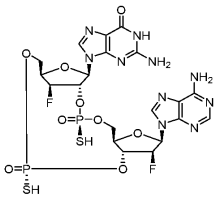
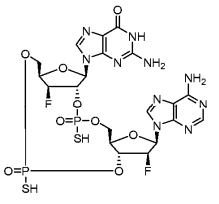
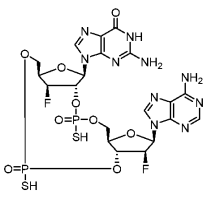
129		2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)- 14-(7-амино-3Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3- ил)-15,16-дифтор-2,10-диокси- 2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро[3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)	710
130		2-амино-9- [(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR) R]-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15- фтор-2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	691
131		2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)-14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	691

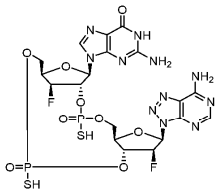
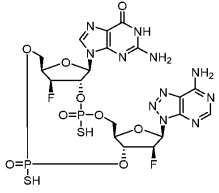
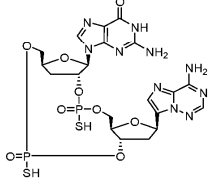
132		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-15-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	691
133		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14- (7-амино-3<i>H</i>-[1,2,3] триазоло [4,5- <i>d</i>] пиримидин-3-ил)-15-фтор-2,10- дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	694
134		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 18<i>R</i>)- 14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14<i>H</i>-15,12<i>a</i>- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12<i>H</i>)-ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6- он (Диастереомер 1)</p>	719

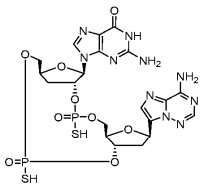
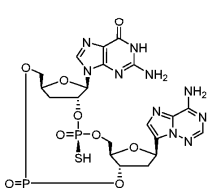
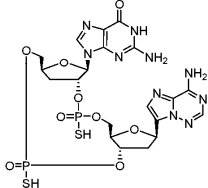
135		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 2)</p>	719
136		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 3)</p>	719
137		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 4)</p>	719

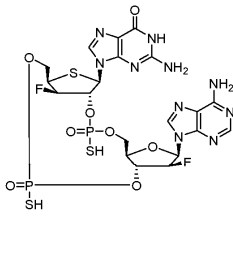
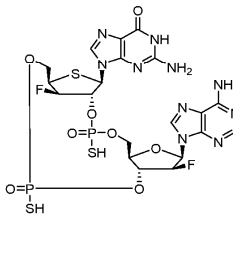
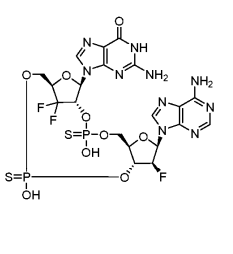
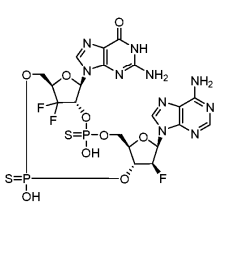
138		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (7-амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15-фтор-2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	692
139		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7 (12Н) -ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 1)</p>	701
140		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7 (12Н) -ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 2)</p>	701

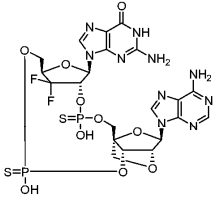
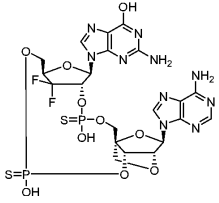
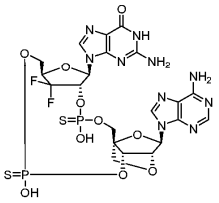
141		<p>2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиdifосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	701
142		<p>2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиdifосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	701
143		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-10-оксидо-2-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиdifосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	694

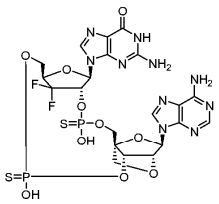
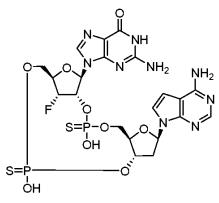
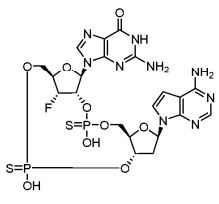
144		<p>2-амино-9- [(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	709
145		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	709
146		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	709

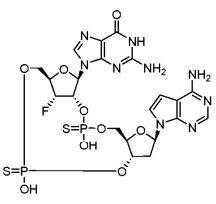
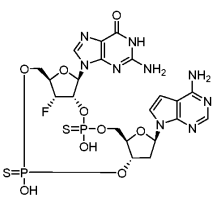
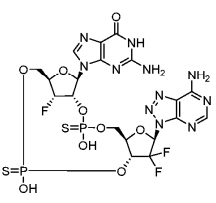
147		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)- 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	710
148		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)- 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	710
149		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4- аминимидазо [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин- 7-ил)-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	673

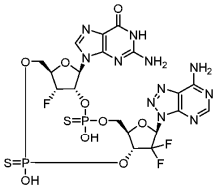
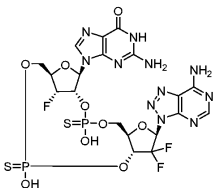
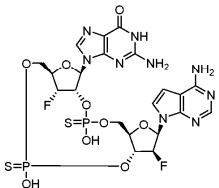
150		<p>2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	673
151		<p>2-амино-9- [(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	673
152		<p>2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	673

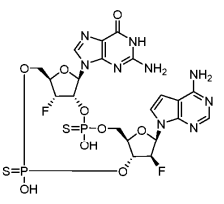
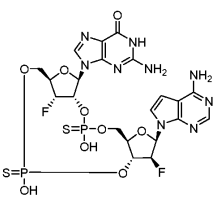
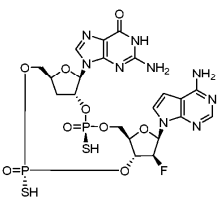
153		<p>(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (Диастереомер 1)</p>	725
154		<p>(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (Диастереомер 2)</p>	725
155		<p>2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16,16-трифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	727
156		<p>2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16,16-трифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	727

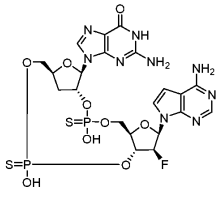
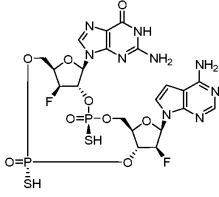
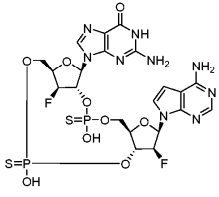
157		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18, 18-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидогексагидро-14H-15, 12a-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	737
158		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18, 18-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидогексагидро-14H-15, 12a-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	737
159		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18, 18-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидогексагидро-14H-15, 12a-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	737

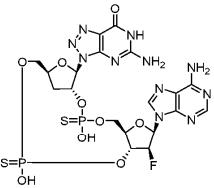
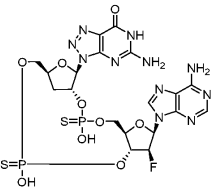
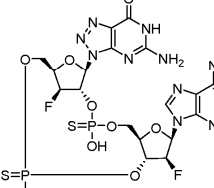
160		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18, 18-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидогексагидро-14H-15, 12a-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	737
161		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	690
162		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	690

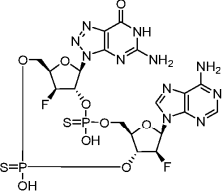
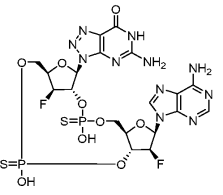
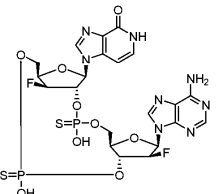
163		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	690
164		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	690
165		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,15,16-трифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	728

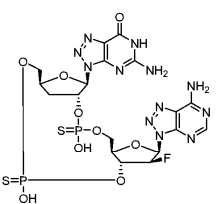
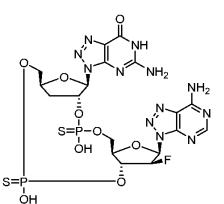
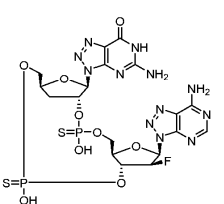
166		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-амино-3H-[1, 2, 3]триазоло[4, 5-d]пиримидин-3-ил)-15, 15, 16-трифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	728
167		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-амино-3H-[1, 2, 3]триазоло[4, 5-d]пиримидин-3-ил)-15, 15, 16-трифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	728
168		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-7-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708

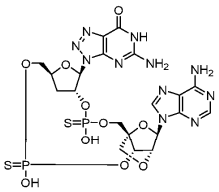
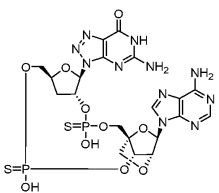
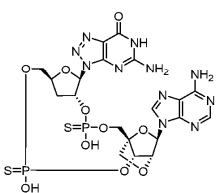
169		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(4-амино-7Н-пирроло[2, 3- d]пиримидин-7-ил)-15, 16-дифтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708
170		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(4-амино-7Н-пирроло[2, 3- d]пиримидин-7-ил)-15, 16-дифтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	708
171		<p>2-амино-9- [(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15a R) -14-(4-амино-7Н-пирроло[2, 3- d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	690

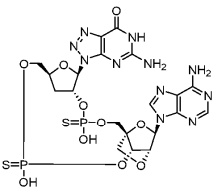
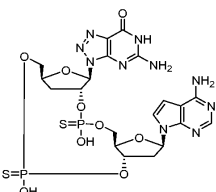
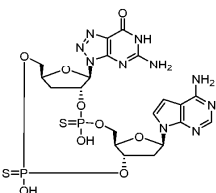
172		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	690
173		<p>2-амино-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708
174		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708

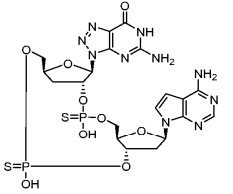
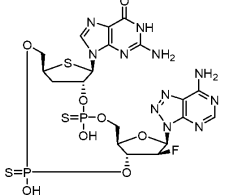
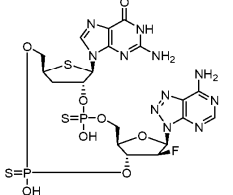
175		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15-фтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	692
176		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15-фтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	692
177		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	710

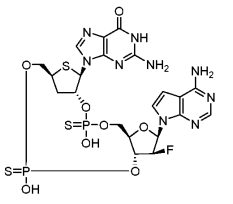
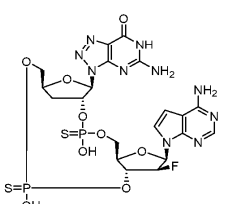
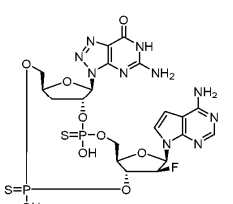
178		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	710
179		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	710
180		<p>1- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 5-дигидро-4Н-имидазо [4, 5- с] пиридин-4-он</p>	693

181		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d]] пиридин-3-ил) -15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиридин-7- он (Диастереомер 1)</p>	693
182		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d]] пиридин-3-ил) -15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиридин-7- он (Диастереомер 2)</p>	693
183		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d]] пиридин-3-ил) -15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиридин-7- он (Диастереомер 3)</p>	693

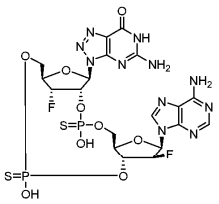
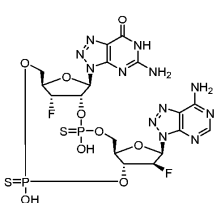
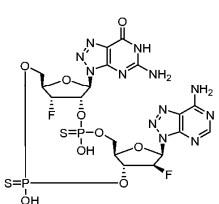
184		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- дигидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	702
185		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- дигидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	702
186		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- дигидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	702

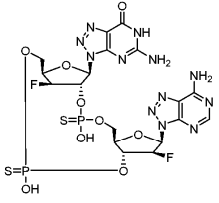
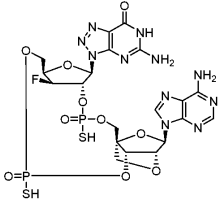
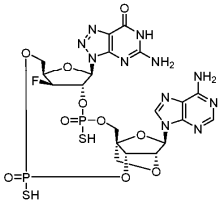
187		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 4)</p>	702
188		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	673
189		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	673

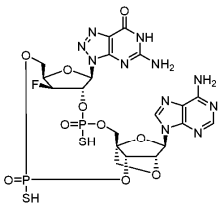
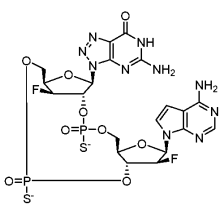
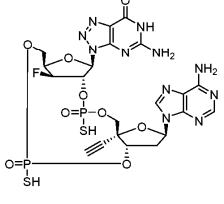
190		<p>5-амино-3- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7<i>H</i>-[1,2,3]триазоло[4,5-<i>d</i>]пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	673
191		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14-(7-амино-3<i>H</i>-[1,2,3]триазоло[4,5-<i>d</i>]пиримидин-3-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708
192		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14-(7-амино-3<i>H</i>-[1,2,3]триазоло[4,5-<i>d</i>]пиримидин-3-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708

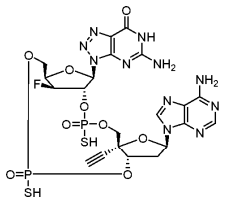
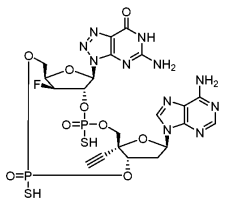
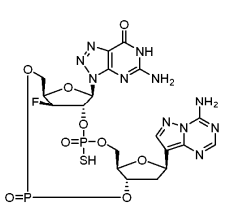
193		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	706
194		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	691
195		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	691

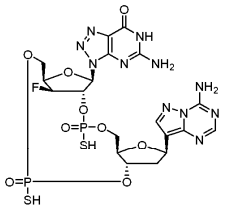
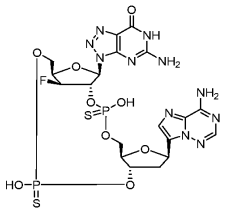
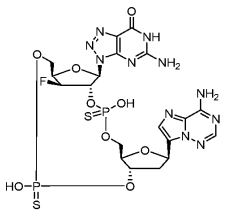
196		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	691
197		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	710
198		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	710

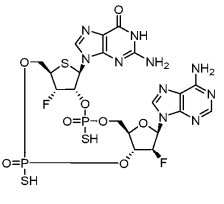
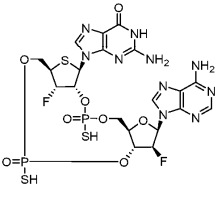
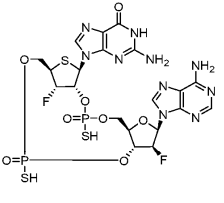
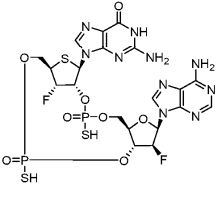
199		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	710
200		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси- 2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	711
201		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси- 2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	711

202		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)- 14-(7-амино-3H- [1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-3- ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси- 2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-7- он</p>	711
203		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)- 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	720
204		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)- 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	720

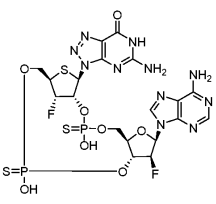
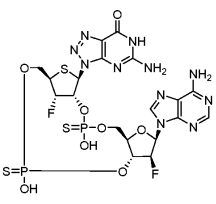
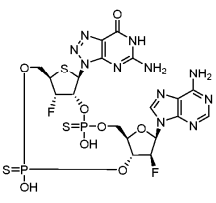
205		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -18- фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14H-15, 12a- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуоро[3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин- 7 (12H) -ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	720
206		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14- (4-амино-7H-пирроло[2, 3- d] пиримидин-7-ил) -15, 16-дифтор- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро[3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-7- он</p>	709
207		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 112aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -12a- этинил-16-фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро[3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	716

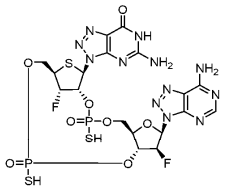
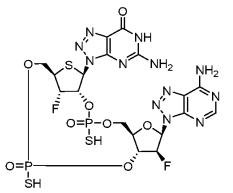
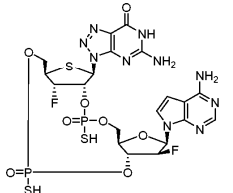
208		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 112aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -12а- этинил-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	716
209		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 112aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -12а- этинил-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	716
210		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминопиразоло [1,5- а] [1,3,5] триазин-8-ил) -16-фтор- 2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	692

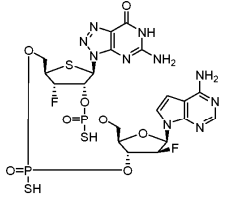
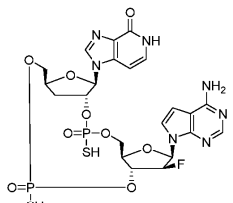
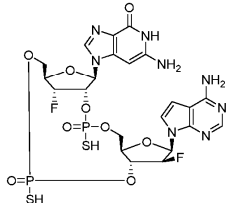
211		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аминопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	692
212		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	692
213		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	692

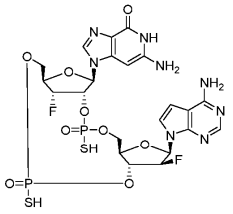
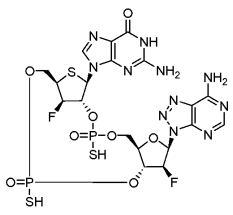
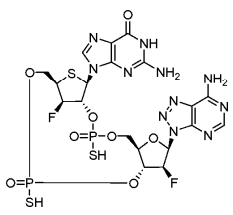
214		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16- дифтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	725
215		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16- дифтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	725
216		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16- дифтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	725
217		<p>2-амино-9- [(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15a R, 16S)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)- 15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	725

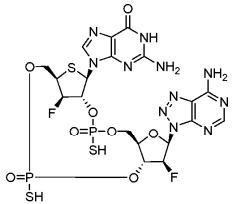
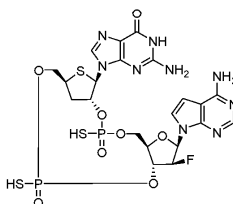
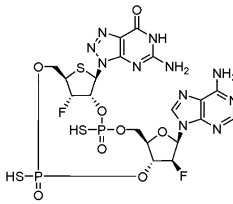
218		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)- 14-(7-амино-3H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	726
219		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)- 14-(7-амино-3H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	726
220		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16S)-14- (4-амино-7H-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил)-15, 15, 16- трифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он</p>	727

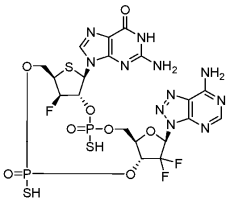
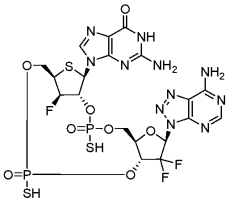
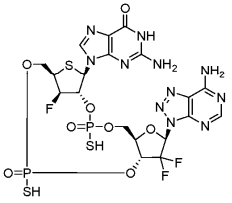
221		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	726
222		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	726
223		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	726

224		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	727
225		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	727
226		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(4-амино-7Н-пирроло[2, 3- d] пиримидин-7-ил)-15, 16-дифтор- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	725

227		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор- 2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	725
228		<p>1-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) - 14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5- с]пиридин-4-он</p>	674
229		<p>6-амино-1- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор- 2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5- с]пиридин-4-он (Диастереомер 1)</p>	707

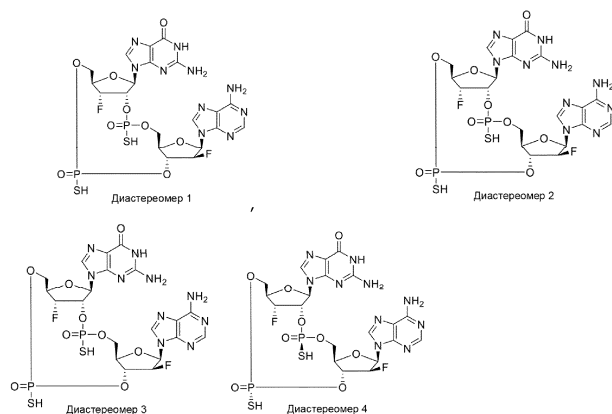
230		<p>6-амино-1- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(4-амино-7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил) -15, 16-дифтор- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 5-дигидро-4Н-имидазо [4, 5- с] пиридин-4-он (Диастереомер 2)</p>	707
231		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	726
232		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	726

233		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	726
234		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил)-15-фтор-2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	706
235		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он</p>	726

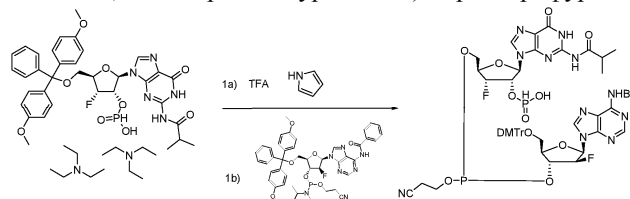
236		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15aR,16R)-14- (7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5- d]пиримидин-3-ил)-15,15,16- трифтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	744
237		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15aR,16R)-14- (7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5- d]пиримидин-3-ил)-15,15,16- трифтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	744
238		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15aR,16R)-14- (7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5- d]пиримидин-3-ил)-15,15,16- трифтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	744

239		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R) -14- (7-амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло[4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15, 15, 16- трифтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 4)	744
240		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -18- фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7 (12Н) -ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин- 6-он (Диастереомер 1)	735
241		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -18- фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7 (12Н) -ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин- 6-он (Диастереомер 2)	735
242		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -18- фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7 (12Н) -ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин- 6-он (Диастереомер 3)	735
243		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14- (7-амино-3Н-имидазо[4, 5- b] пиридин-3-ил) -15, 16-дифтор-2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	724

Примеры 244-247. 2-Амино-9-[(5R,1R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомеры 1-3) и 2-амино-9-[(2R,5R,1R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 4)

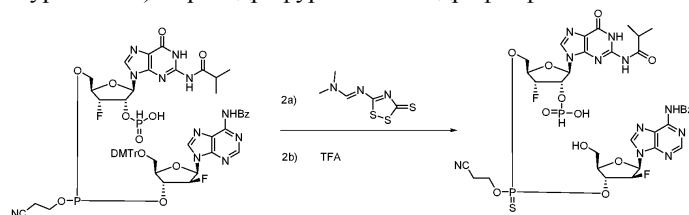


Этап 1. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфанил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



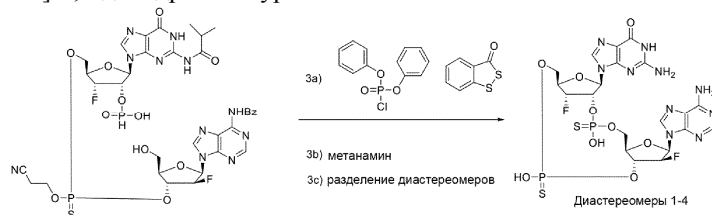
Пиррол (0,087 мл, 1,2 ммоль) добавляли к раствору (2R,3S,4R,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат триэтиламина (1:2) (0,34 г, 0,41 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) в атмосфере аргона при 0°C. Через 5 мин добавляли TFA (0,096 мл, 0,14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. По каплям добавляли пиридин (0,13 мл, 1,7 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. В это время к реакционной смеси в атмосфере аргона по каплям добавляли смесь (2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидита (0,48 г, 0,55 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) в течение 5 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и сразу использовали на следующем этапе без какой-либо обработки.

Этап 2. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфотиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



В неочищенную реакционную смесь из этапа 1 добавляли (E)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3Н-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамид (0,10 г, 0,50 ммоль) в атмосфере аргона при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C. В это время к реакционной смеси в атмосфере аргона добавляли 1-пропанол (0,31 мл, 4,13 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли TFA (0,32 мл, 4,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. При температуре окружающей среды добавляли пиридин (0,37 мл, 4,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до примерно половины объема. Затем смесь разбавляли в изопропилацетате (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Полученную систему фильтровали. Собранное твердое вещество сушили в течение ночи под вакуумом с получением (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфотиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфоната. ЖХ-МС (ES, m/z): 922 [M-H]⁻.

Этап 3. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



Получали азеотропную смесь (2R, 3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфоната (0,30 г, 0,33 ммоль) с сухим пиридином (2×10 мл) и затем сушили под вакуумом в течение 1 ч. В отдельной колбе к смеси ацетонитрила (15 мл) и пиридина (1,0 мл) добавляли дифенилфосфорохлоридат (0,34 мл, 1,6 ммоль). Затем полученный раствор охлаждали до -20°C. Через 5 мин в эту смесь во каплям добавляли смесь (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфоната (0,30 г, 0,33 ммоль) в пиридине (4,0 мл) при -20°C. Затем после добавления реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 15 мин. После этого к реакционной смеси при -20°C добавляли 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (0,066 г, 0,39 ммоль) и воду (0,12 мл, 6,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до примерно одной четвертой объема. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли метанамин (33% в этаноле) (2,63 мл, 24 ммоль) добавляли. После добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением осадка неочищенного продукта. Получали азеотропную смесь осадка неочищенного продукта (3×30 мл этанол) с получением неочищенного продукта. Этот материал растворяли в воде (5 мл) и ацетонитриле (1 мл). Полученную смесь очищали масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (Waters Sunfire 19×250 мм, UV 215/254 нм, разделение фракций осуществлялось путем регистрации массы 709 в режиме СИМ (SIM) сканирования отрицательных ионов в МС; подвижная фаза=100 мМ триэтиламония ацетат в градиенте вода/ацетонитрил, 2-30% ацетонитрил в течение 40 мин) с получением 4-х диастереомеров 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-она.

Пример 244. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 1): $T_R=17,7$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H].

Пример 245. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 2): $T_R=21,9$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H]. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,32 (с, 1H), 8,21-8,09 (м, 2H), 7,46-7,29 (м, 2H), 6,59-6,43 (м, 2H), 6,40-6,29 (м, 1H), 5,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,49-5,19 (м, 4H), 4,45-4,32 (м, 2H), 4,10-3,93 (м, 2H), 3,94-3,82 (м, 1H), 3,80-3,68 (м, 1H).

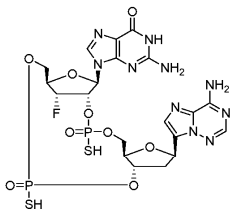
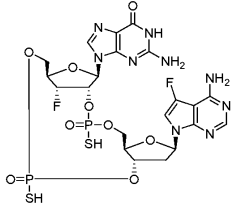
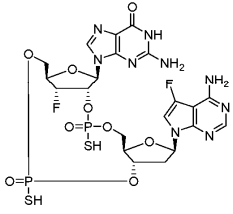
Пример 246. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 3): $T_R=23,8$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H]. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,18-8,08 (м, 3H), 7,41-7,33 (м, 2H), 6,59-6,47 (м, 2H), 6,37-6,27 (м, 1H), 5,84 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,52-5,26 (м, 2H), 5,21-5,11 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 2H), 4,19-4,02 (м, 2H), 3,83-3,65 (м, 2H).

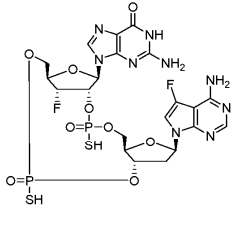
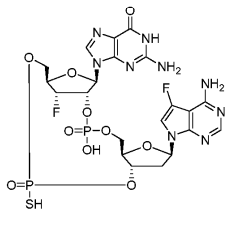
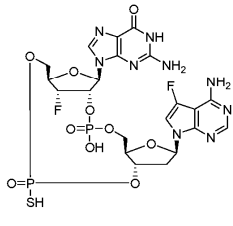
Пример 247. 2-Амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 4): $T_R=26,4$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H]. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19-8,07 (м, 3H), 7,41-7,32 (м, 2H), 6,70-6,50 (м, 2H), 6,40-6,29 (м, 1H), 5,85 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,33-5,25 (м, 2H), 5,23-5,12 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,09-3,93 (м, 2H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,83-3,70 (м, 1H).

Примеры 248-256 в приведенной ниже табл. 7 получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 244-247, с использованием подходящих мономеров, описанных в получениях или полученных из коммерческих источников, на этапе реакции сочетания.

Таблица 7

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
248		2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R) -14-(4-аминоимидазо [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-7-ил) -16-фтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	691
249		2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R) -14-(4-аминоимидазо [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-7-ил) -16-фтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	691
250		2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R) -14-(4-аминоимидазо [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-7-ил) -16-фтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)	691

251		<p>2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	691
252		<p>2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708
253		<p>2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708

254		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	708
255		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	692
256		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	692

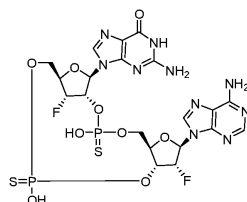
Примеры 257-259 в табл. 8 получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 244-247, с использованием соответствующих мономерных нуклеозидов, описанных в получениях или полученных из коммерческих источников, с последующей дополнительной типичной обработкой в качестве конечного этапа: образец (0,12 ммоль) растворяли в воде (6 мл) и полученную смесь наносили на ионно-обменную смолу в колонке (смола Dowex 50WX2 в Н-форме, 100-200 меш, 1,5 г, предварительно промытая 10 мл воды, а затем упакованная в колонку до загрузки соединения). После того как загруженная смесь полностью абсорбировалась в колонке, колонку промывали дополнительным количеством воды (10 мл). Элюент лиофилизировали с получением продукта.

Таблица 8

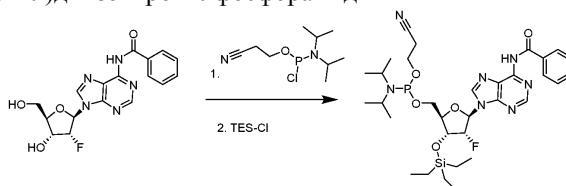
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
257		2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14- (4-аминопиразоло[1,5- а][1,3,5]триазин-8-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	691
258		2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14- (4-аминопиразоло[1,5- а][1,3,5]триазин-8-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	691
259		2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14- (4-аминопиразоло[1,5- а][1,3,5]триазин-8-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)	691

Альтернативно, приведенные выше примеры 117-142, 144-152, 172, 174 и 244-247 осуществляли согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 81-83.

Пример 260. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



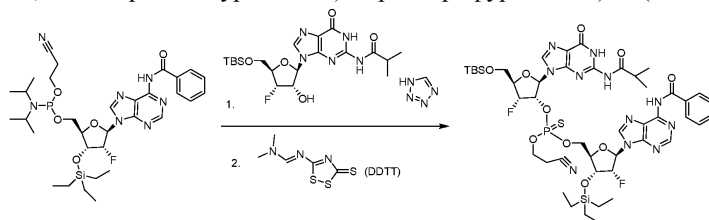
Этап 1. ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((триэтилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит



К раствору N-(9-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензида (780 мг, 2,089 ммоль) в DMF (8 мл) и DIPEA (1,116 мл, 6,39 ммоль) при 0°C добавляли 200 мг активированных 4 Å молекулярных сит и 2-цианоэтил N,N-диизопропилхлорфосфорамидит (572 мг, 2,343 ммоль) в 1 мл сухого CH₃CN. Полученную смесь переме-

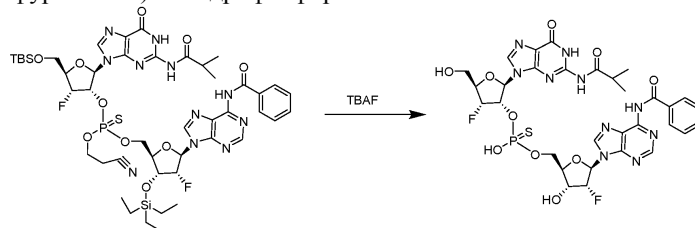
шивали при 0°C в течение 5 ч; по каплям добавляли хлортриэтилсилан (401 мг, 2,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при rt в течение ночи. Эту реакционную смесь сразу использовали на следующем этапе. ЖХ-МС (ES, m/z): 686 [M-H]⁻.

Этап 2. O-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((триэтилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил) O-((2R,3S,4R,5R)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил) O-(2-цианоэтил)фосфоротиоат



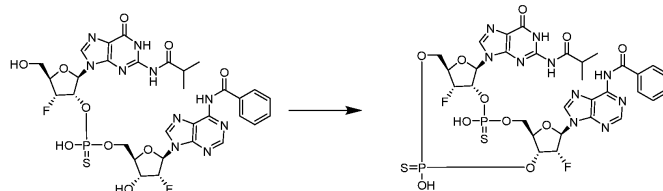
К раствору продукта из этапа 1 добавляли N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (500 мг, 1,065 ммоль) и 1H-тетразол (895 мг, 12,78 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 2 ч, и добавляли DDTT (568 г, 2,77 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разделяли между этилацетатом и H₂O, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-6% MeOH/DCM с получением O-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((триэтилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил) O-((2R,3S,4R,5R)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил) O-(2-цианоэтил)фосфоротиоата. ЖХ-МС (ES, m/z): 1088 [M+H]⁺.

Этап 3. O-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил) O-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил) O-гидрофосфоротиоат



К раствору смеси (520 мг) из этапа 3 в THF (5 мл) добавляли TBAF (1,0 M в THF) (1,140 мл, 1,140 ммоль). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-8% MeOH/DCM с получением O-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)-O-гидрофосфоротиоата. ЖХ-МС (ES, m/z): 807 [M+H]⁺

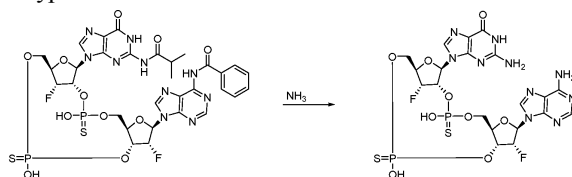
Этап 4. N-(9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-Дифтор-2,10-дигидрокси-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9E-пурин-6-ил} бензамид



Готовили азеотропную смесь O-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)-O-гидрофосфоротиоата (250 мг, 0,310 ммоль) и диизопропиламмония тетразолида (80 мг, 0,465 ммоль) с сухим CH₃CN (3×10 мл), и сушили ее под вакуумом в течение 30 мин.

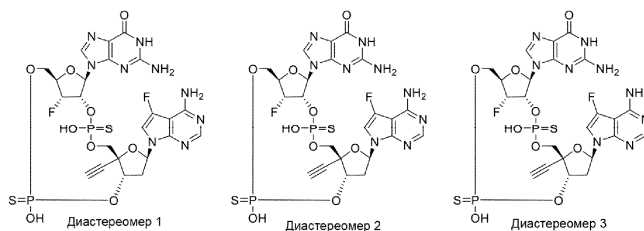
Указанную выше смесь растворяли в DMF (1 мл) и ацетонитриле (7 мл), и добавляли 200 мг активированных 4 Å молекулярных сит и раствор 2-цианоэтил N,N,N',N'-тетраизопропилфосфородиамидита (128 мг, 0,403 ммоль) в 1 мл сухого CH₃CN. Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин с последующим добавлением 1H-тетразола (109 мг, 1,550 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при rt в течение 1 ч, и добавляли DDTT (95 мг, 0,465 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч, и смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-10% MeOH/DCM с 1% ET3N с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 883 [M-H]⁻.

Этап 5. 2-Амино-9-((5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

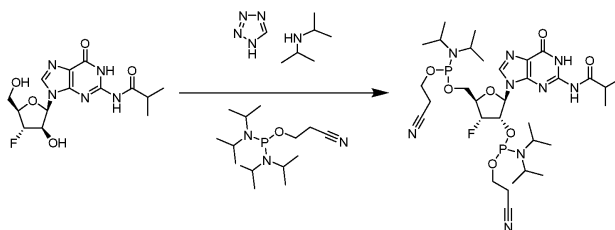


N-{9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-Дифтор-2,10-дигидрокси-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9Н-пурин-6-ил} бензамид (120 мг, 0,136 ммоль) и аммиак (7,0 М в MeOH) (2 мл, 14,00 ммоль) плотно закрывали в пробирке для проведения реакции под воздействием СВЧ-излучения. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge BEH 150 Prep C18), используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водного триэтиламмония ацетата с получением продукта. Лиофилизация фракций продукта дала 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,23 (1H, c), 8,17 (1H, c), 7,93 (1H, c), 6,43 (1H, д, J=15,0 Гц), 6,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,75 (1H, м), 5,58 (2H, м), 5,15 (1H, м), 4,65 (2H, м), 4,54 (1H, м), 4,15-4,30 (3H, м). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ 52, 1, 52,2.

Примеры 261-263. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aR,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-12а-этинил-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомеры 1-3)

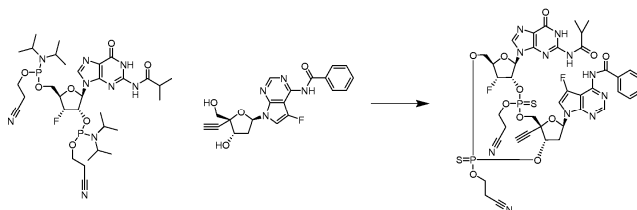


Этап 1. ((2R,3R,4S,5R)-4-(((2-цианоэтокси)(диизопропиламино)фосфанил)окси)-3-фтор-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит



К раствору N-(9-((2R,3R,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил)изобутирамид (190 мг, 0,535 ммоль) и 3-((бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрила (95%) (373 мг, 1,176 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли диизопропиламмония тетразолид (137 мг, 0,802 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 2 ч, затем добавляли 1Н-тетразол (15,77 мг, 0,225 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 2 ч. Добавляли 300 мг активированных 4 Å молекулярных сит и продолжали перемешивать при RT в течение 2 ч. Эту реакционную смесь сразу использовали на следующем этапе. ЖХ-МС (ES, m/z): 754 [M-H]⁻.

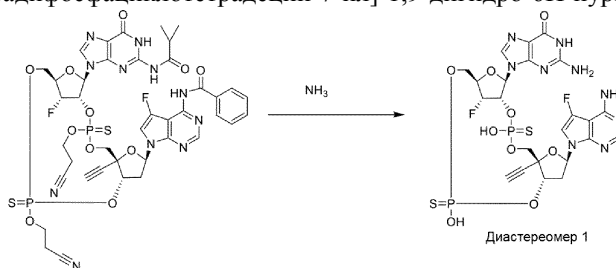
Этап 2. N-{7-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-бис-(2-Цианоэтокси)-12а-этинил-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид



К раствору N-(7-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид (180 мг, 0,454 ммоль) и Et₃N (0,114 мл, 0,817 ммоль) в DMF (4 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор TMS-Cl (0,070 мл, 0,545 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин и нагревали до 0°C в течение 1 ч, затем добавляли 200 мг активированных 4 Å молекулярных сит и продолжили перемешивать при RT в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и переносили в перемешиваемый раствор продукта из этапа 1 (394 мг, 0,454 ммоль) (предварительно охлажденный до -0°C) с последующим добавлением 1Н-тетразола (191 мг, 2,72 ммоль). Смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали при RT в течение 2 ч. Фильтровали с получением твердых веществ. После промывания 3 мл DMF в объединенный фильтрат еще раз добавляли 1Н-тетразол (191 мг, 2,72 ммоль) и перемешивали при RT в течение ночи.

После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно H₂O и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и очищали методом хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-8% MeOH/DCM с получением двух фракций с одинаковым молекулярным весом. ЖХ-МС (ES, m/z): 1014 [M+H]⁺.

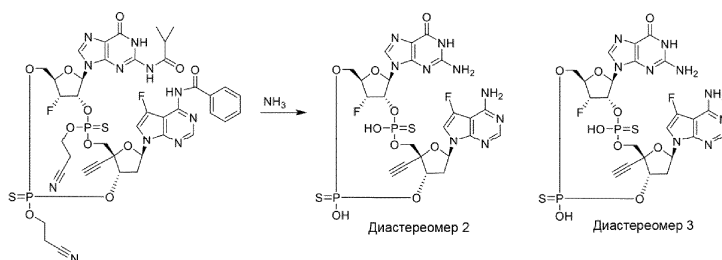
Этап 3. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-12а-этинил-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



N-{7-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-бис-(2-Цианоэтокси)-12а-этинил-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (самая быстрая фракция из этапа 2) (30 мг, 0,030 ммоль) и 7,0 М аммиака в MeOH (2 мл, 14,00 ммоль) плотно закрывали в пробирке для проведения реакции под воздействием СВЧ-излучения. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали, и продукт очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge BEH 150 Prep C18), используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 mM водного триэтиламмония ацетата. Лиофилизация фракций продукта дала 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-12а-этинил-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он в виде соли бис-триэтиламина.

Пример 261 (диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, m/z): 732 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,32 (1H, c), 8,08 (1H, c), 7,05 (1H, c), 6,70 (1H, т, J=6,1 Гц), 6,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,71 (1H, д, J=53,2 Гц), 5,47-5,40 (1H, м), 5,14-5,10 (1H, м), 4,65 (2H, м), 4,28 (1H, т, J=8,7 Гц), 4,14-4,02 (3H, м), 2,85 (2H, д, J=6,4 Гц). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ 53,7, 54,0.

Этап 4. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-12а-этинил-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

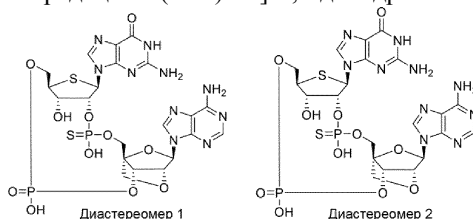


N-{7-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-бис-(2-цианоэтоксиди)-12a-этинил-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-ил]-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (медленная фракция из этапа 2,65 мг, 0,064 ммоль) и 7,0 М аммиака в MeOH (2 мл, 14,00 ммоль) плотно закрывали в пробирке для проведения реакции под воздействием СВЧ-излучения и нагревали до 50°C, и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN 150 Prep C18), используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водного триэтиламмония ацетата с получением двух дополнительных диастереомеров после лиофилизации фракций продукта.

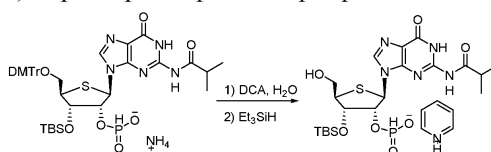
Пример 262 (диастереомер 2). ЖХ-МС (ES, m/z): 732 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,09 (2H, д, J=3,0 Гц), 7,19 (1H, с), 6,74 (1H, с), 6,08 (1H, д, J=8,3 Гц), 5,63 (1H, с), 5,53 (1H, с), 5,35-5,33 (1H, м), 4,65 (2H, м), 4,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,28 (1H, т, J=10,3 Гц), 4,11 (1H, д, J=12,1 Гц), 3,89 (1H, дд, J=10,6, 4,0 Гц), 2,85 (2H, д, J=6,4 Гц). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ 54,7, 59,8.

Пример 263 (диастереомер 3). ЖХ-МС (ES, m/z): 732 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,08 (1H, с), 7,94 (1H, с), 7,04 (1H, с), 6,68 (1H, с), 6,04 (1H, д, J=8,6 Гц), 5,64 (1H, с), 5,54 (1H, д, J=3,3 Гц), 5,24 (1H, д, J=7,7 Гц), 4,65 (2H, м), 4,40 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,18 (1H, дд, J=11,0, 5,5 Гц), 4,09-4,00 (2H, м), 2,93-2,89 (1H, м), 2,82 (1H, д, J=7,1 Гц). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ 53,1, 54,9.

Примеры 264 и 265. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 1) и 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 2)

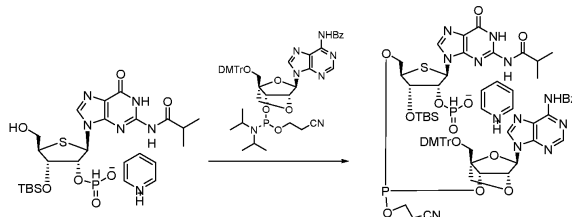


Этап 1. (2R,3R,4S,5R)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат



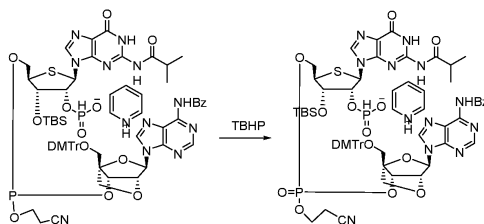
К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат (750 мг, 0,865 ммоль) в CH₂Cl₂ (9 мл) добавляли воду (156 мг, 8,65 ммоль) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (0,6 М, 11 мл, 6,6 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 15 мин, и затем добавляли Et₃SiH (4,00 мл). Через 1 ч добавляли пиридин (1232 мг, 15,57 ммоль), и смесь концентрировали с получением неочищенного образца, который использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 548,1 [M+H]⁺.

Этап 2. (2R,3R,4S,5R)-5-((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфанил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат



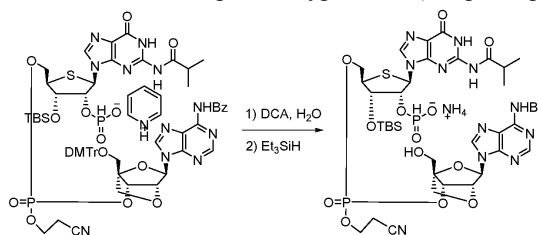
Неочищенный образец из этапа 1 выпаривали совместно с ACN (3×2 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) и сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (150 мг). (1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (0,843 г, 0,952 ммоль) также выпаривали совместно с ACN (3×1 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) и сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (150 мг). Через 30 мин эту смесь добавляли в заранее приготовленную смесь, содержащую пиридин-1-ия (2R,3R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат. Реакционную смесь использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1332,1 [M+H]⁺.

Этап 3. (2R,3R,4S,5R)-5-((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат



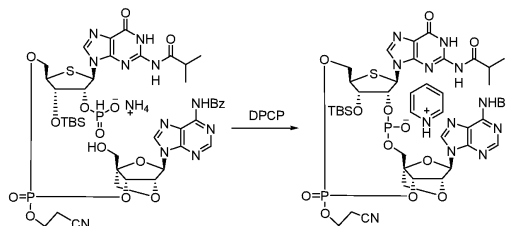
В реакционную смесь из этапа 2 при rt добавляли 2-гидроперокси-2-метилпропан (0,234 г, 2,60 ммоль) и перемешивали в течение 40 мин. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1347,1 [M+H]⁺.

Этап 4. (2R,3R,4S,5R)-5-((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-Бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат



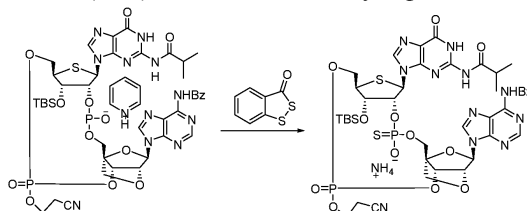
К неочищенному продукту из этапа 3 в CH₂Cl₂ (9 мл) добавляли воду (156 мг, 8,65 ммоль) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (0,6N, 10 мл, 6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 15 мин. Затем добавляли триэтилсилан (4 мл, 0,21 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 40 мин. Добавляли пиридин (1232 мг, 15,57 ммоль). Смесь концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1046,3 [M+H]⁺.

Этап 5. (5R,1R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-18-{{трет-Бутил(диметил)силил}окси}-2-(2-цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат-2-оксид



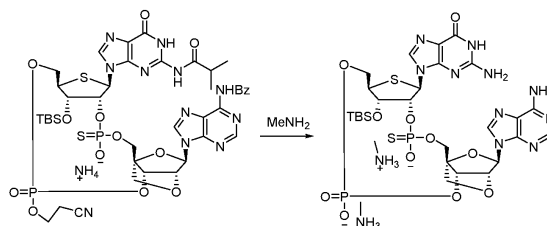
К пиридину (20 мл) при -40°C в атмосфере Ar добавляли дифенилфосорохлоридат (1,28 г, 4,78 ммоль) в течение 5 мин. В этот раствор при -40°C добавляли по каплям раствор (2R,3R,4S,5R)-5-((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксибицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)оксиметил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфоната (250 мг, 0,239 ммоль, который выпаривали совместно с пиридином, 3×10 мл) в CH_2Cl_2 (20 мл). Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь использовали на следующем этапе реакции сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1028,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 6. (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-18-{{трет-Бутил(диметил)силил}окси}-2-(2-цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат-2-оксид-10-сульфид



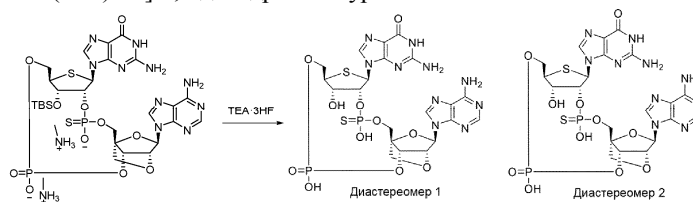
К реакционной смеси из этапа 5 при rt добавляли 3H-бензо[с][1,2]дителиол-3-он (121 мг, 0,717 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 40 мин добавляли воду (431 мг, 23,9 ммоль). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH_4HCO_3 (5 mM) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1060,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{31}P -ЯМР: (121 МГц, D_2O) δ 54,91, 54,61 (м, 1P), 5-6,08, -6,48 (м, 1P).

Этап 7. (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-7-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-диолат-2-оксид-10-сульфид



(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-18-{{трет-Бутил(диметил)силил}окси}-2-(2-цианоэтокси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат-2-оксид-10-сульфид (190 мг, 0,178 ммоль) растворяли в растворе метиламина в EtOH (30%, 1 мл), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 2 ч. Затем ее концентрировали с получением неочищенного образца, содержащего продукт. ЖХ-МС (ES, m/z): 833,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 8. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадепин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



Неочищенный продукт из этапа 7 суспендировали в пиридине (5 мл) в атмосфере Ar. К смеси по каплям добавляли Et₃N (1864 мг, 18,42 ммоль) и триэтиламина тригидрохлорид (742 мг, 4,60 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. Затем ее концентрировали, и осадок очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм) элюированием смесью 0-14% ACN в водн. NH₄HCO₃ (10 мМ) в течение 16 с получением двух продуктов после концентрации.

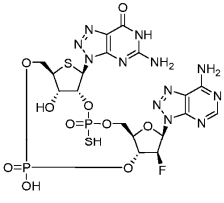
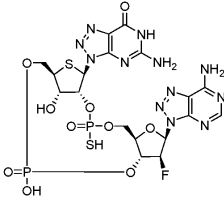
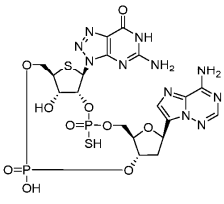
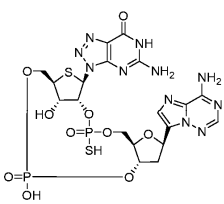
Пример 264. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 1): T_R: 11,00 мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 719,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (300 МГц, D₂O): δ 8,13 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,11-5,97 (м, 2H), 5,92-5,85 (м, 1H), 5,25-5,05 (м, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,12-3,78 (м, 4H), 3,50-3,45 (м, 1H). ³¹P-ЯМР: (121 МГц, D₂O) δ 52,06 (с, 1P), 5-0,86 (с, 1P).

Пример 265. 2-Амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 2): T_R: 12,32 мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 719,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (300 МГц, D₂O): δ 8,13-8,03 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 6,11-5,97 (м, 2H), 5,92-5,90 (м, 1H), 5,20-5,15 (м, 1H), 4,87-4,75 (м, 3H), 4,33-4,20 (м, 1H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H). ³¹P-ЯМР: (121 МГц, D₂O) δ 54,88 (с, 1P), 5-0,97 (с, 1P).

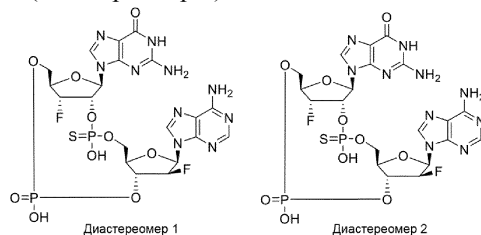
Примеры 266-272, приведенные ниже в табл. 9, получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 264 и 265, используя соответствующие мономерные нуклеотиды, описанные в получениях или полученные из коммерческих источников.

Таблица 9

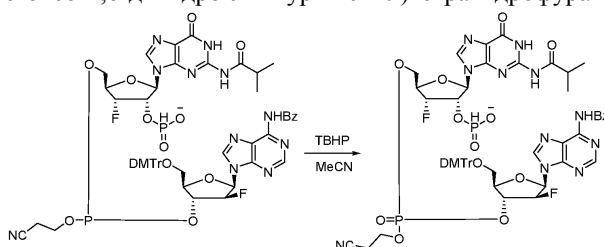
При- мер	Структура	Название	Масса [М-В] ⁻
266		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -15-фтор- 2, 10, 16-тригидрокси-2-оксидо-10- сульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофурос[3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	707
267		5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминопиразоло[1, 5- а] [1, 3, 5] триазин-8-ил) -2, 16- дигидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофурос[3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)	690
268		5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминопиразоло[1, 5- а] [1, 3, 5] триазин-8-ил) -2, 16- дигидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофурос[3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло[4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)	690

269		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пириимидин-3-ил) -15-фтор-2, 16- дигидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пириимидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	709
270		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пириимидин-3-ил) -15-фтор-2, 16- дигидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пириимидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	709
271		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминоимидазо [2, 1- f] [1, 2, 4] триазин-7-ил) -2, 16- дигидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пириимидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	690
272		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминоимидазо [2, 1- f] [1, 2, 4] триазин-7-ил) -2, 16- дигидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пириимидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	690

Примеры 273 и 274. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 1) и 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (диастереомер 2)

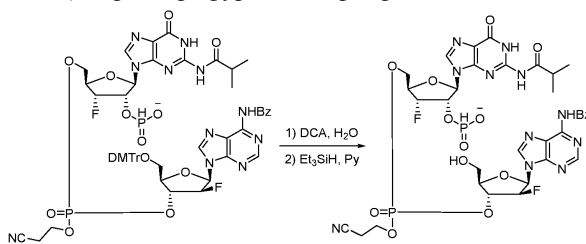


Этап 1. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфонат



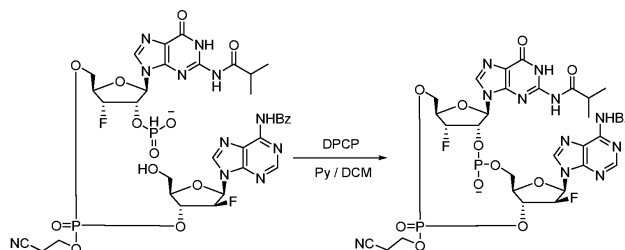
К смеси, содержащей неочищенный (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис-(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфонат (продукт из этапа 1, примеры 244-247, неочищенный, предполагаемое количество 0,75 ммоль), добавляли по каплям трет-бутилгидропероксид в декане (5,5 М, 0,48 мл, 2,6 ммоль), и смесь перемешивали при *rt* в течение 1 ч. Затем ее охлаждали при 0°C, и медленно добавляли раствор Na₂S₂O₃ (553 мг) в воде (2 мл). Смесь перемешивали при *rt* в течение 5 мин и затем концентрировали с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 1208,5 [M-H]⁻.

Этап 2. (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)фосфонат



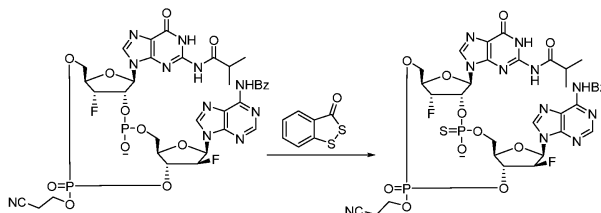
К раствору неочищенного продукта из этапа 1 в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли воду (130 мг, 7,5 ммоль) и 2,2-дихлоруксуную кислоту (0,77 г, 6 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Через 20 мин добавляли триэтилсилан (20 мл), и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Добавляли пиридин (1 мл), и реакционную смесь концентрировали. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 908,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ 8,76 (д, J=7,7 Гц, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21-8,08 (м, 6H), 7,69 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,64-7,50 (м, 5H), 6,67 (дд, J=32,7, 14,9, 4,4 Гц, 2H), 6,21-6,10 (м, 2H), 5,99-5,91 (м, 1H), 5,64-5,57 (м, 1H), 5,56-5,45 (м, 3H), 5,38 (с, 3H), 4,71-4,54 (м, 6H), 4,47-4,23 (м, 5H), 3,92 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 2,94 (дт, J=31,1, 5,9 Гц, 4H), 2,83-2,74 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 13H), 1,12 (с, 2H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD) δ 2,55, -1,33, -3,09, -3,11, -155,89.

Этап 3. (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-2-(2-Цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил} октагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олат-2-оксид



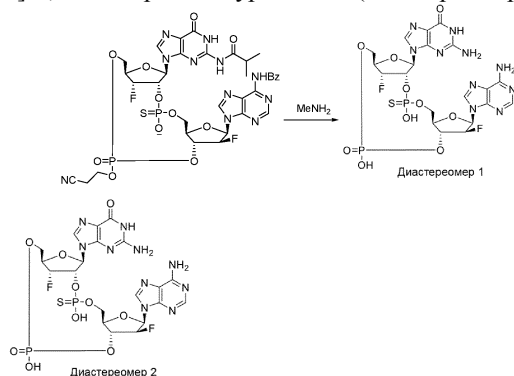
К пиридину (50 мл) в атмосфере Ar добавляли дифенилхлорфосфат (2,66 г, 9,92 ммоль). Смесь охлаждали при -40°C , а затем по каплям добавляли раствор (2R,3S,4R,5R)-5-((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидрокси-метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксид)фосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил-фосфонат (450 мг, 496 ммоль, который выпаривали совместно с пиридином 3×5 мл) в CH_2Cl_2 (50 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 20 мин. Реакционную смесь сразу использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 891,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 4. (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-2-(2-Цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил} октагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олат-2-оксид-10-сульфид



К реакционной смеси из этапа 3 при -40°C добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (32,76 мг, 0,195 ммоль) и воду (125 мг, 0,744 ммоль). После перемешивания при rt в течение 40 мин, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 922,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81-8,73 (м, 2H), 8,63-8,48 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,21-8,10 (м, 5H), 7,73-7,56 (м, 7H), 6,83-6,72 (м, 2H), 6,28 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,83-5,56 (м, 4H), 5,49 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,76-4,46 (м, 11H), 4,37 (с, 1H), 4,29 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,04 (дд, $J=6,5, 5,1$ Гц, 4H), 2,83-2,68 (м, 1H), 2,06 (с, 2H), 1,23 (дд, $J=22,5, 6,9$ Гц, 9H), 1,14-1,05 (м, 3H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD) δ 62,41, 56,84, 56,29, -3,14, -3,35, -4,77, -5,06, -60,84.

Этап 5. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидоктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомеры 1 и 2)



(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-2-(2-Цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил} октагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олат-2-оксид-10-сульфид (380 мг, 0,377 ммоль) растворяли в растворе MeNH_2 в EtOH (30%, 30 мл), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 2 ч. Затем ее концентрировали, и осадок очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм) элюированием смесью 4-10% ACN в водн. NH_4HCO_3 (10 мМ) в течение 20 мин.

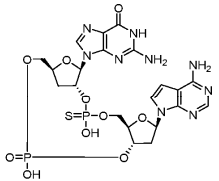
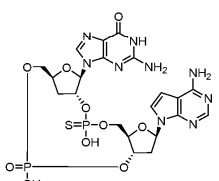
Пример 273. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 1): $T_R=10,10$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 693,0 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 10,72 (с, 1H), 10,59 (д, J=3,9 Гц, 1H), 9,01 (дд, J=19,4, 3,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,14-7,96 (м, 2H), 7,93-7,82 (м, 1H), 7,73 (дд, J=12,0, 6,5 Гц, 2H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,94-6,74 (м, 3H), 6,71-6,53 (м, 2H).

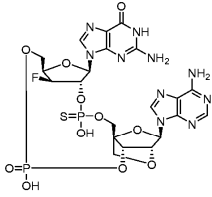
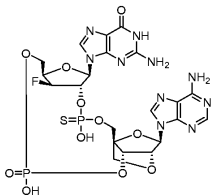
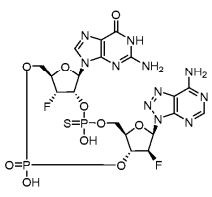
³¹P-ЯМР: (162 МГц, D₂O): δ 62,301 (с, 1P), 0,976 (с, 1P).

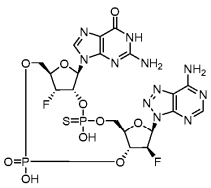
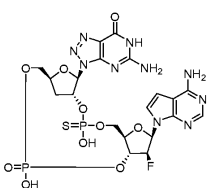
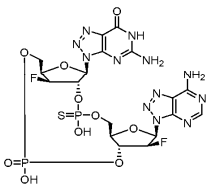
Пример 274. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 2): $T_R: 14,27$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 692,9 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (д, J=11,0 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 6,40 (дд, J=22,6, 2,6 Гц, 1H), 5,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,44 (д, J=33,7 Гц, 2H), 5,35-5,23 (м, 1H), 5,24-5,05 (м, 2H), 4,48-4,34 (м, 1H), 4,31 (дд, J=10,6, 4,5 Гц, 1H), 4,16-3,87 (м, 3H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, DMSO-d₆): δ 55,096 (с, 1P), -2,731 (с, 1P).

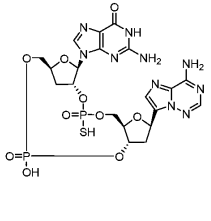
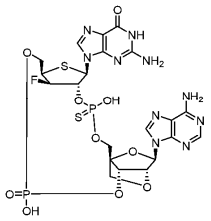
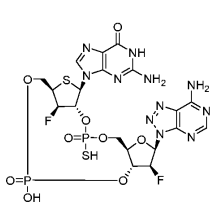
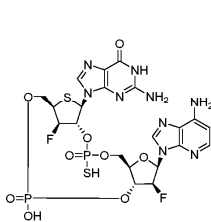
Примеры 275-288, приведенные ниже в табл. 10, получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 274 и 275, используя соответствующие мономерные нуклеозиды, описанные в получениях или полученные из коммерческих источников.

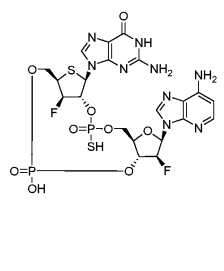
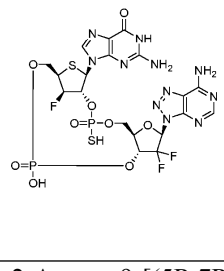
Таблица 10

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
275		2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)	656
276		2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)	656

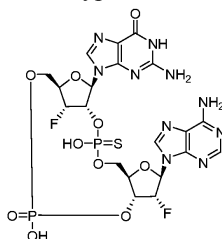
277		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18-фтор- 2,10-дигидрокси-2-оксидо-10- сульфидогексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	703
278		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18-фтор- 2,10-дигидрокси-2-оксидо-10- сульфидогексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	703
279		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло [4,5- d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10- дигидрокси-2-оксидо-10- сульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	694

280		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-2-оксидо-10- сульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	694
281		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14-(4- амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7- ил) -15-фтор-2, 10-дигидрокси-2- оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он</p>	675
282		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-2-оксидо-10- сульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он</p>	695

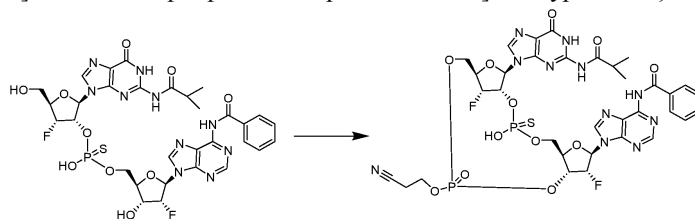
283		2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS) - 14- (4-аминоимидазо [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-7-ил) -2-гидрокси-2, 10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	657
284		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -18-фтор-2, 10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14Н-15, 12а-(эпоксиметано) -5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7 (12Н) -ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	719
285		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14- (7-амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиридин-3-ил) -15, 16-дифтор-2-гидрокси-2, 10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	710
286		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14- (7-амино-3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-3-ил) -15, 16-дифтор-2-гидрокси-2, 10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	708

287		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н-имидазо[4, 5- b] пиридин-3-ил)-15, 16-дифтор-2- гидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро[3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	708
288		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7- амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло[4, 5- d] пиридин-3-ил)-15, 15, 16-трифтор- 2-гидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро[3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	728

Пример 289. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



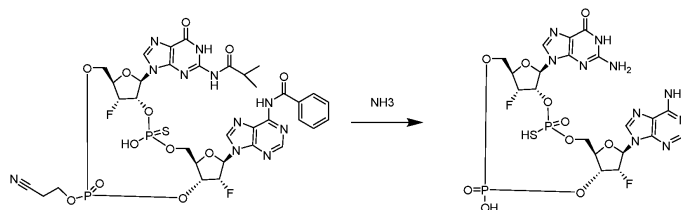
Этап 1. N-{9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-2-(2-Цианоэтокси)-15,16-дифтор-10-гидрокси-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацидифосфациклотетрадецин-14-ил}-9Н-пурин-6-ил}бензамид



Готовили азеотропную смесь O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил O-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил)тетрагидрофуран-3-ил) O-гидрофосфотиоата (продукт этапа 3, пример 261, 100 мг, 0,124 ммоль) и диизопропиламмония тетразолида (31,8 мг, 0,186 ммоль) с сухим CH₃CN (3×10 мл) и сушили под вакуумом в течение 30 мин.

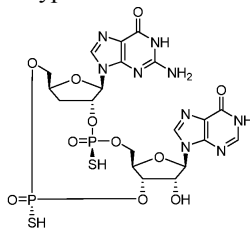
Указанную выше смесь растворяли в DMF (1 мл) и ацетонитриле (7 мл), и добавляли 200 мг активированных 4 Å молекулярных сит и раствор 2-цианоэтил N,N,N',N'-тетраизопропилфосфорида (51,1 мг, 0,161 ммоль) в 1 мл сухого CH₃CN. Полученную смесь перемешивали при гт в течение 30 мин с последующим добавлением 1Н-тетразола (43,4 мг, 0,620 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при гт в течение 1 ч, и добавляли трет-бутилгидропероксид (5,0 М в декане) (0,074 мл, 0,372 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч, и смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-8% MeOH/DCM с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 922 [M+H]⁺.

Этап 2. 2-Амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



N-{9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-2-(2-Цианоэтоксидо)-15,16-дифтор-10-гидрокси-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-ил]-9Н-пурин-6-ил}бензамид (90 мг, 0,098 ммоль) и аммиак (7,0 М в MeOH) (2 мл, 14,00 ммоль) плотно закрывали в пробирке для проведения реакции под воздействием СВЧ-излучения. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge BEH 150 Prep C18), используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водным триэтиламония ацетатом с получением трех диастереомеров. Лиофилизация фракций продукта дала 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он. ЖХ-МС (ES, m/z): 693 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,23 (2H, д, J=5,2 Гц), 7,81 (1H, с), 6,42 (1H, д, J=14,2 Гц), 5,99 (1H, д, J=8,6 Гц), 5,70 (1H, м), 5,40 (2H, м), 5,20 (1H, м), 4,62 (2H, м), 4,54 (1H, с), 4,15-4,30 (3H, м). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ -1,6, 52,1.

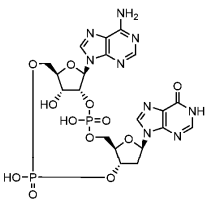
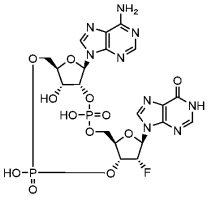
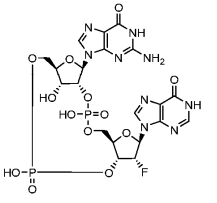
Пример 290. 2-Амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aS)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

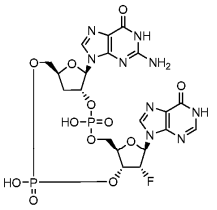
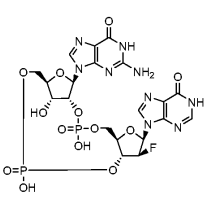
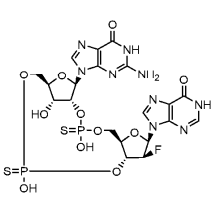


К (2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aS)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-гидроксиоктагидро-12Н-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-бис-(тиолат) 2,10-диоксид (пример 86, 5,0 мг, 0,0071 ммоль) добавляли натрий фосфатный буфер (pH 6,8, 50 мМ, 0,5 мл) и аденозинмонофосфат-деаминазу (3 мг). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, фильтровали и очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (1-10% MeCN в водн. NH₄HCO₃ (100 мМ)) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли диаммония. ЖХ-МС (ES, m/z): 690 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, D₂O): δ 8,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,82 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,64 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 4,86 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,48-4,53 (м, 2H), 4,38 (м, 1H), 4,11 (дд, J=11,5, 4,0 Гц, 1H), 4,05 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,52 (м, 1H). ³¹P-ЯМР: (202 МГц, D₂O): δ 55,78 (с), 52,44 (с).

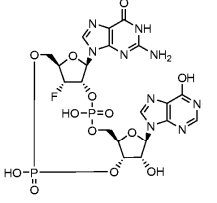
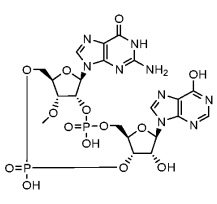
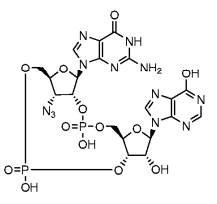
Примеры 291-348 в нижеприведенной табл. 11 получали согласно процедурам, описанным выше в примере 290, из указанного исходного соединения ("Исх. соед.").

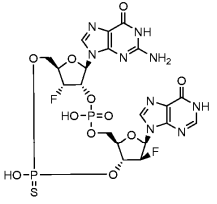
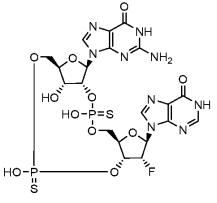
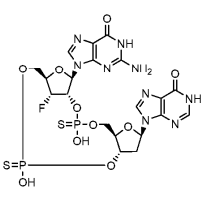
Таблица 11

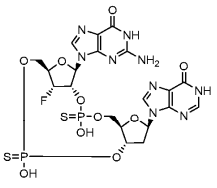
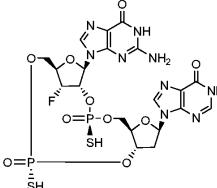
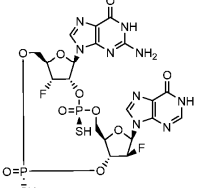
291		<p>9-</p> <p>[(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -7-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)- 2,10,16-тригидрокси-2,10- диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5,8- метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-14-ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	642	3
292		<p>9-</p> <p>[(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -7-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9- ил)-15-фтор-2,10,16- тригидрокси-2,10- диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5,8- метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-14-ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	660	4
293		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2,10,16- тригидрокси-2,10-диоксидо-14- (6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил)октагидро-12<i>H</i>-5,8- метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	676	2

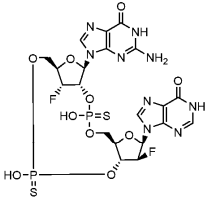
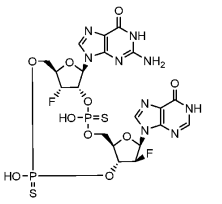
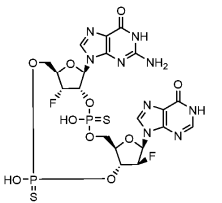
294		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>) -15-фтор-2, 10-дигидрокси- 2, 10-диоксидо-14- (6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклопентадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	660	21
295		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-2, 10-диоксидо-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклопентадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	676	7
296		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14- (6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклопентадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708	90

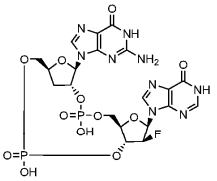
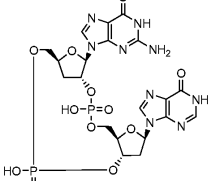
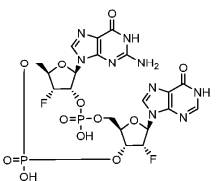
297		<p>2-амино-9- [(2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15 <i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708	89
298		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	708	91
299		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	708	92

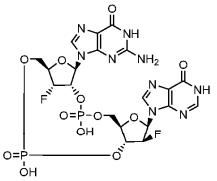
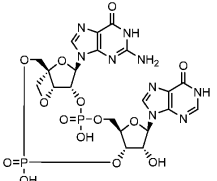
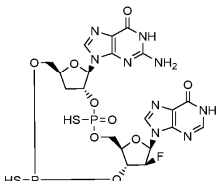
300		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-16-фтор-2, 10, 15- тригидрокси-14-(6-гидрокси- 9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	676	5
301		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-2, 10, 15-тригидрокси-14- (6-гидрокси-9<i>H</i>-пурин-9-ил)- 16-метокси-2, 10- диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	688	13
302		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-16-азидо-2, 10, 15- тригидрокси-14-(6-гидрокси- 9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	699	14

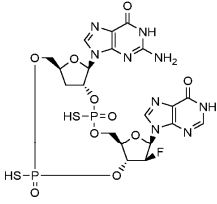
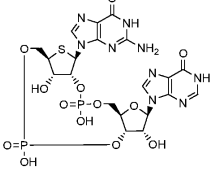
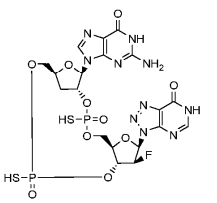
303		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси-10-оксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2-сульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуоро [3, 2-λ] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	694	143
304		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15-фтор-2, 10, 16-тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуоро [3, 2-λ] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	708	81
305		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>)-16-фтор-2, 10-дигидрокси-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуоро [3, 2-λ] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	692	120

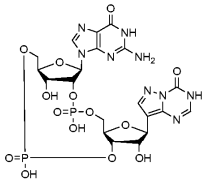
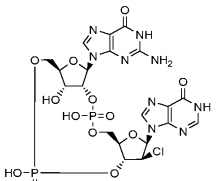
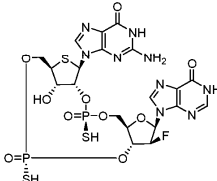
306		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -16-фтор-2, 10-дигидрокси-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил)-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	692	118
307		<p>2-амино-9-[(2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -16-фтор- 2, 10-дигидрокси-14-(6-оксо- 1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)- 2, 10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>- 5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	692	117
308		<p>2-амино-9-[(2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-14-(6- оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил)-2, 10-дисульфидооктагидро- 12<i>H</i>-5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	710	247

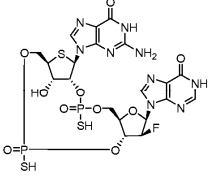
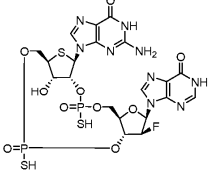
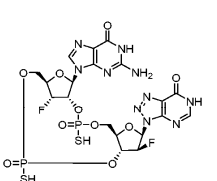
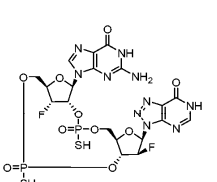
309		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- λ¹] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	710	245
310		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- λ¹] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	710	246
311		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- λ¹] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	710	244

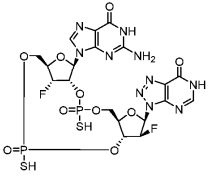
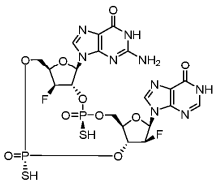
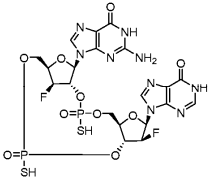
312		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>) -15-фтор-2, 10-дигидрокси- 2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	660	25
313		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>) - 2, 10-дигидрокси-2, 10- диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	642	27
314		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-2, 10-диоксидо-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	678	23

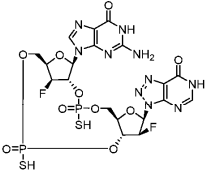
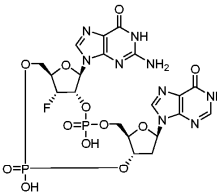
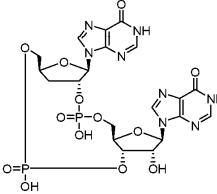
315		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	678	26
316		<p>2-амино-9- [(2<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 9<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 14<i>aS</i>, 15<i>R</i>)-5, 7, 12-тригидрокси-5, 12-диоксидо-8-(6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) гексагидро-6<i>aH</i>-2<i>a</i>, 14-(эпоксиметано) фуру [3, 2-d] охето [2, 3-к] [1, 3, 7, 9, 2, 8] тетраоксидифосфациклотридецин-15 (2<i>H</i>, 3<i>H</i>)-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	686	17
317		<p>2-амино-9- [(2<i>R</i>, 5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-15-фтор-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10-дисульфанилоктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	692	130

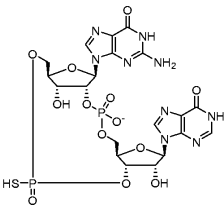
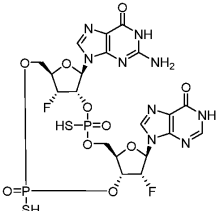
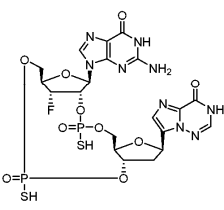
318		<p>2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)- 15-фтор-2,10-диоксидо-14-(6- оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9- ил)-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуоро [3,2- l] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1,9-дигидро-6H- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	692	131
319		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS, 16S)-2,10,15,16- тетрагидрокси-2,10-диоксидо- 14-(6-оксо-1,6-дигидро-9H- пурин-9-ил)октагидро-12H-5,8- метанофуоро [3,2- l] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетра децин-7-ил]-1,9-дигидро-6H- пурин-6-он</p>	690	11
320		<p>3-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15S, 15aR)-7-(2-амино-6-оксо-1,6- дигидро-9H-пурин-9-ил)-15- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуоро [3,2- l] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3]триазоло [4,5- d]пиримидин-7-он</p>	693	133

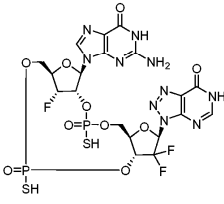
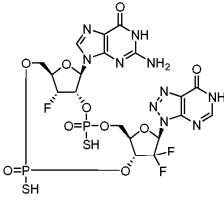
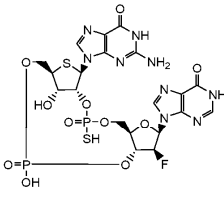
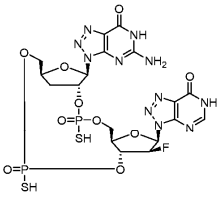
321		<p>8- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-14-ил] пиразоло [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-4 (3Н) -он</p>	674	54
322		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, , 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -15-хлор-2, 10, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) октагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	692	15
323		<p>2-амино-9-[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) -15-фтор-16-гидрокси-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	724	97

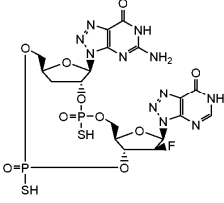
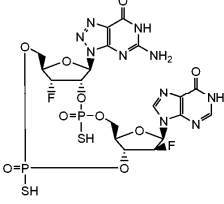
324		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) -15-фтор-16- гидрокси-2, 10-диоксидо-14-(6- оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9- ил)-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетра децин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	724	99
325		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) -15-фтор-16- гидрокси-2, 10-диоксидо-14-(6- оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9- ил)-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетра децин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н- пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	724	96
326		<p>3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6- дигидро-9Н-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	711	130
327		<p>3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6- дигидро-9Н-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	711	128

328		<p>3-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3, 6-дигидро-7Н-[1, 2, 3]триазоло [4, 5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	711	127
329		<p>2-амино-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	710	144
330		<p>2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	710	145

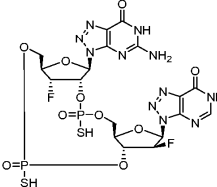
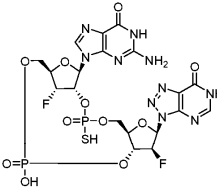
331		<p>3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он</p>	711	147
332		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) октагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	660	22
333		<p>9,9'-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-2,10,15-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7,14-диил] бис (1,9-дигидро-6H-пурин-6-он)</p>	643	50

334		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-10, 15, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2-сульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	690	38
335		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	710	260
336		<p>7- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил]имидазо [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-4 (3H)-он (Диастереомер 1)</p>	692	249

337		<p>3- [5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R) - 7-(2-амино-6-оксо-1, 6- дигидро-9H-пурин-9-ил) - 15, 15, 16-трифтор-2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	729	165
338		<p>3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6- дигидро-9H-пурин-9-ил) - 15, 15, 16-трифтор-2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	729	167
339		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) -15-фтор-2, 16-дигидрокси- 2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9H-пурин-9-ил) -10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетра децин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н- пурин-6-он</p>	708	266
340		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -15-фтор-2, 10-диоксидо-14-(7- оксо-6, 7-дигидро-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	694	181

341		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	694	182
342		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	711	199

343		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -3, 6-дигидро-7H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	711	197
344		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-14-(7-оксо-6, 7-дигидро-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил)-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -3, 6-дигидро-7H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	712	200

345		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15, 16-дифтор-2, 10- диоксидо-14-(7-оксо-6, 7- дигидро-3Н- [1, 2, 3]триазоло[4, 5- d]пиримидин-3-ил)-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3]триазоло[4, 5- d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	712	201
346		<p>3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-амино-6-оксо-1, 6- дигидро-9Н-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2-гидрокси-2, 10- диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3]триазоло[4, 5- d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	695	279

347		3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -15, 16-дифтор-2-гидрокси-2, 10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -3, 6-дигидро-7H-[1, 2, 3]триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)	695	280
348		5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -3, 6-дигидро-7H-[1, 2, 3]триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он	711	179

Биологическая оценка.

Отдельные соединения, описанные в "Примерах", определяли как агонисты STING путем демонстрации их связывания с белком STING с EC_{50} , равным 20 мкМ или менее, в биохимическом анализе конкурентного связывания [3H]cGAMP со STING (используя STING либо HAQ, либо дикого типа (WT)) и путем демонстрации продуцирования интерферона с индукцией 5% или более люминисценции при 30 мкМ в секрети INF- β в THP1 клеточном анализе. Нижеприведенные методы описывают каждый из этих анализов.

Синтез [3H]-cGAMP.

2,3 мл буферного раствора, содержащего 80 мМ трис-Cl, 200 мМ $MgCl_2$ и 20 мМ NaCl, добавляли в 50-мл пластиковую пробирку Amicon с последующим добавлением 0,32 мл 10 мМ водн. раствора GTP. Затем добавляли раствор [3H]ATP (21 Кю/ммоль, 45 мКю) в 0,5 мл H_2O , после чего добавляли 1 мл 1 мг/мл раствора ДНК (ДНК активатор из семенников сельди, Sigma, № D6898) и 53 мкл 47 мМ раствора фермента cGAS. Добавляли дополнительное количество H_2O для доведения общего объема до 10 мл.

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 37°C, затем сразу добавляли в центрифужную пробирку Amicon Ultra-15 10K и центрифугировали в течение 1 ч при 4000g. Затем собранный раствор очищали на полупрепаративной колонке Mono Q, используя следующие мобильные фазы:

А: 0,05 М трис-Cl с pH 8,5, доведенный 1 М NaOH,

В: 0,05 М трис-Cl, 0,5 М NaCl с pH 8,5, доведенный 1 М NaOH.

Градиент: 100% А в течение 5 мин, за которым следовал линейный градиент 50:50 (А:В) в течение 25 мин, 3 мл/мин, 254 нм.

Собранные фракции продукта сливали вместе, и общий объем доводили до 30 мл буфером А. [3H]cGAMP с общим выходом 15,5 мКю выделяли с радиохимической чистотой 98,0% с удельной активностью 21,5 Кю/ммоль.

Фермент cGAS.

Рекомбинантный ДНК вектор химически синтезировали для экспрессии укороченного человеческого фермента cGAS (остатки 161-522). Для экспрессии и очистки аминоконец содержит гексагистидиновую метку, метку SUMO и сайт расщепления TEV. Осуществляли сверхэкспрессию рекомбинантного фермента в компетентных клетках RosettaTM 2(DE3) Single (Novagen). Афинную очистку осуществляли, используя гель HIS-Select HF Nickel Affinity (Sigma) с последующей гель-фильтрационной хроматографией, используя препаративную колонку Hi-Load 26/60 Superdex200 (GE Healthcare). Фракции объединяли, концентрировали, быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до следующего использования в анализе.

Пример 349. Анализ связывания на фильтрах с ^3H -сGAMP (HAQ STING).

Способность соединений связывать STING определяли количественно по способности конкурировать с обогащенным тритием сGAMP лигандом за связывание с мембраной с рецептором STING человека, используя анализ связывания на фильтре с радиоактивностью. В анализе связывания использовали рецептор STING, полученный из мембран *Trichoplusia ni* клеток (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), которые обеспечивали сверхэкспрессию полноразмерного HAQ STING, полученного в местной лаборатории, и обогащенный тритием сGAMP лиганд, также очищенный в лаборатории.

Основной протокол анализа фильтрации HAQ STING был следующим.

Соединения последовательно титровали с помощью Hamilton STARPlus CORE в 96-луночном планшете (Greiner, № 651201), используя формат 1:3 эффекта дозы по десяти точкам. После получения соединения готовили 2,2 мкг/мл рабочую концентрацию мембраны со STING (SEQ ID No. 2) путем разбавления концентрированной мембраны в аналитическом буфере (1×PBS; Invitrogen, № SH30028.02) и гомогенизирования 7×, используя ручной гомогенизатор тканей (Wheaton, № 357546). Затем в каждую лунку 96-луночного полипропиленового планшета с глубокими лунками (Fisher Scientific, № 12-566-121) вручную добавляли по 148 мкл приготовленной мембраны. После добавления мембраны в соответствующую лунку добавляли по 2 мкл либо оттитрованного тестируемого соединения, контроль DMSO (Sigma, № 276855), либо контроль охлажденного сGAMP (приготовленного в лаборатории), используя Biomek FX. Затем выполняли предварительную инкубацию соединения и мембраны в течение 60 мин при RT, обеспечивая равновесное связывание соединения. После достижения равновесия готовили 8 нМ раствор [^3H]с-GAMP лиганда путем разбавления аналитическим буфером, и затем в каждую лунку аналитического планшета вручную добавляли по 50 мкл этого рабочего раствора. Затем планшеты инкубировали при RT в течение 60 мин, и затем содержимое каждого аналитического планшета фильтровали через 96-луночный GF/B фильтровальный планшет (PerkinElmer, № 6005250), используя харвестер клеток TomTec MachIII, содержащий 20 mM HEPES буфер (Fisher Scientific, № BP299500). Затем фильтровальные планшеты сушили при 55°C в течение 30 мин, используя печь VWR под давлением, перед добавлением в каждую лунку по 30 мкл сцинтиллята Ultima GoldF. После чего измеряли уровни трития в каждой реакционной лунке с помощью планшет-ридера PerkinElmer TopCount.

После нормализации относительно контролей вычисляли процент активности для каждой концентрации соединения путем измерения количества оставшейся радиоактивности. График процента активности в зависимости от \log концентрации соединений аппроксимировали с помощью 4-параметрического уравнения эффекта дозы для вычисления значений EC_{50} .

Конечные условия реакции были следующими.

Соединение	Объем (мкл)	Конечная концентрация
Мембрана STING	148	1,5 мкг/мл
^3H -сGAMP	50	2,0 нМ
Низкий контроль (холодный сGAMP)	2	10 мкМ
Тестируемое соединение/DMSO	2	10 мкМ

Концентрации тестируемых соединений были следующими: 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003, и 0,001 мкМ с 1,0% остаточным DMSO.

Создание полноразмерного вируса с STING (HAQ).

Вирус, содержащий STING, получали на основе бакуловирусной системы насекомых. Клетки *Spartanoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) разбавляли до 5×10^5 клеток/мл в средах SFF-900II SFM (Life Technologies, № 10902088) без антибиотиков. Клеточную суспензию добавляли в каждую лунку обработанного 6-луночного планшета (2 мл на лунку, всего 1×10^6 клеток), и обеспечивали адгезию клеток в течение по меньшей мере 30 мин. К тому времени готовили 1 мл смеси для совместной трансфекции путем объединения 500 нг ДНК HAQ STING [STING(1-379)R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] (синтез Genewiz) с 1 мл сред Sf-900II SFM, содержащих 10 мкл реагента Cellfectin® II (Invitrogen, № 10362100) и 100 нг линейаризованной ДНК бакуловируса с удаленными v-cath/chiA из вирусного остова BestBac 2,0 (Expression Systems, № 91-002). Смеси для трансфекции инкубировали в течение 30 мин. После инкубации осторожно удаляли среду из 6-луночного планшета с прикрепившимися клетками, добавляли по 1 мл смесей для трансфекции (1 мл на лунку) и планшет помещали во влажный инкубатор при 27°C. На следующий день в каждую лунку 6-луночного планшета добавляли по 1 мл среды Sf-900II SFM (без антибиотиков). После добавления среды клетки инкубировали с ДНК (SEQ ID NO: 3) при 27°C в течение 5-7 дней для получения вирусного маточного раствора P0. Для получения вирусного маточного раствора P1 добавляли по 0,5 мл вирусного супернатанта P0 к 50 мл незараженных клеток Sf21 (посев которых с плотностью 5×10^5 клеток/мл производили за день до заражения, чтобы обеспечить

однократное удвоение) в среде SF-900II SFM, содержащей 5 мкг/мл гентамицина (Invitrogen, № 15710072). Затем инфицированные клетки инкубировали при 27°C в течение 3 дней при встряхивании со скоростью 110 об/мин (ATR Biotech Multitron Infors HT, № AJ18). На 3-й день культуры P1 подсчитывали с помощью ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences, № 383556) для подтверждения того, что произошло инфицирование (размер клеток ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 85-95%). Культуры собирали в 50-мл конические пробирки и центрифугировали при 2000×g в течение 10 мин при 4°C. Вирусные супернатанты P1 переливали в чистые 50-мл центрифужные пробирки, а оставшиеся осадки клеток P1 использовали для получения клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом (ВПС) в соответствии с утвержденной в лаборатории SOP. Самостоятельно готовили среды для криоконсервации, содержащие среду Sf-900II SFM с 10% инактивированной нагреванием FBS, 10% DMSO (Sigma, № D2650) и 5 мкг/мл гентамицина, которые стерилизовали через 0,22-мкм фильтр непосредственно перед использованием. Осадки клеток P1 ресуспендировали до плотности 2×10^7 клеток/мл и аликвотировали в криопробирки (1 мл на флакон). Криопробирки помещали в морозильные камеры Mr. Frosty O/N при -80°C и на следующий день переносили в жидкий азот для длительного хранения. Для получения вирусного маточного раствора P2 добавляли по 0,5 мл вирусного супернатанта P1 к 50 мл незараженных клеток Sf21 (посев которых с плотностью 5×10^5 клеток/мл осуществляли за день до заражения для получения их удвоения в течение ночи) в среде SF-900II SFM, содержащей 5 мкг/мл гентамицина. Эти клетки инкубировали при 27°C в течение 3 дней при встряхивании со скоростью 110 об/мин перед сбором маточного материала P2 путем центрифугирования при 2000×g в течение 10 мин при 4°C. Вирусные супернатанты P2 выливали и отбрасывали, а осадки клеток P2 использовали для получения P2 ВПС согласно описанному выше протоколу. Протокол получения бакуловируса подтверждался согласно процедуре для P1/P2 ВПС с титрами 2×10^9 БОЕ/мл (2×10^7 клеток/мл $\times 100$ БОЕ/клетка).

Экспрессия полноразмерного STING (HAQ).

Для создания мембран STING в течение ночи амплифицировали ВПС P1/P2 путем добавления замороженных ВПС к клеткам Sf21, высеянным с плотностью $1,0 \times 10^6$ клеток/мл. Этот объем ВПС, используемый для заражения культуры, рассчитывали, исходя из предполагаемого титра ВПС 2×10^9 БОЕ/мл для достижения MOI=10 в ночной амплификации. После культивирования в течение ночи клетки подсчитывали на ViCell XR для подтверждения того, что инфицирование произошло (размер клетки ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 80-90%). Объем инфицированных клеток Sf21 из ночной амплификации, используемый для заражения больших количеств экспрессирующих *Trichoplusia ni* (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), высеивали с плотностью $1,0 \times 10^6$ в (ESF921 SFM, содержащий 5 мкг/мл гентамицина) при MOI=2,0, рассчитанной исходя из (100 БОЕ/инфицированные клетки Sf21). Клетки оставляли для экспрессии на 48 ч при 27°C перед сбором клеток, осажденных центрифугированием при 3400×g в течение 10 мин при 4°C. Клетки T.ni подсчитывали на ViCell XR для подтверждения того, что инфицирование произошло (размер клетки ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность примерно 80-90%) до сбора урожая.

Создание мембраны с полноразмерным STING (HAQ).

Реагенты маточного буфера:

1) 1 М HEPES pH 7,5, Teknova, кат. № H1035,

2) 5 М NaCl, Sigma Aldrich, кат. № S5150-1L,

3) KCl, Sigma Aldrich, кат. № 319309-500ML,

4) таблетки с полным набором ингибиторов протеаз без EDTA, Roche Diagnostics, кат. № 11873580001,

5) бензоназа, Universal Nuclease, Pierce, кат. № 88702.

Буфер для лизиса [25 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 20 мМ KCl (бензоназа 1:5000, таблетка с полным набором ингибиторов протеаз/50 мл)] добавляли к осадку осажденных клеток, экспрессирующих полноразмерный STING (HAQ), полученный выше, в количестве 5 мл буфера для лизиса/г клеточного осадка. Осадок ресуспендировали и гомогенизировали двадцать раз с помощью гомогенизатора Wheaton Dounce для разрушения клеточной мембраны. Затем гомогенизированный лизат пропускали через микрофлюидизатор Emulsiflex-C5 под давлением, близким к 5000 psi (340,23 атм). Ресуспендированный осадок центрифугировали при 36000 об/мин (100 000×g) в роторе 45Ti в ультраскоростной центрифуге в течение 45 мин при 4°C. Супернатант удаляли. Затем осадок ресуспендировали в промывочном буфере [(25 мМ HEPES pH 7,5, 1 мМ MgCl₂, 20 мМ KCl, 1 М NaCl (таблетка с полным набором ингибиторов протеаз)/50 мл)] в объеме, равном 50 мл осадка/центрифужная пробирка. Затем смесь осадок/промывочный буфер гомогенизировали, используя стеклянный гомогенизатор на льду (20 штрихов) с последующим центрифугированием при 36000 об/мин в течение 45 мин при 4°C. Супернатант удаляли, этап промывки повторяли еще раз. Полученную мембрану ресуспендировали в 20 мМ HEPES, pH 7,5, 500 мМ NaCl, 10% глицерин, с ингибиторами протеаз без EDTA (1 таб./50 мл). Концентрацию белка измеряли с помощью анализа Брэдфорда (Bio-Rad Protein Assay, кат. № 500-0006), обогащение белком определяли методом SDS-PAGE и подтверждали вестерн-блот анализом. Ресуспендированные мембраны

хранили при -80°C.

Аминокислотная последовательность полноразмерного

HAQ STING [STING (1-379) R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-Avi Tag-GS-HRV3C-HIS8] :

MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTLWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLL
 LNGVCSLAEELHHIHSRYRGSYWRTVRACLGCPLRRGALLLLSIYFYSLPNAVGPFFTWMLAL
 LGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRTYNQHYN
 NLLRGAVSQRLYILLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLENG
 QRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCQTLIEDILADAPESQNNCRLIAYQ
 EPADSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEVTVGLKTSAVPSTSTMSQEPPELLISGMEKPLPLRTDFS
 GGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLFGPHHHHHHHH (SEQ. ID. No. 2)

Последовательность плазмидной ДНК для полноразмерного

HAQ [STING (1-379) R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-Avi Tag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] :

GGAACGGCTCCGCCACTATTAATGAAATTAATAATTTCAATTTTAAAAACGCAGCAA
 GAGAAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGACATGCTGAACAAC
 AAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCGC
 GCGGCGGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAACTGTTACATTGCAAACGTGGTTTCGTGTGC
 CAAGTGTGAAAACCGATGTTTAAATCAAGGCTCTGACGCATTTCTACAACCACGACTCCAAGTGT
 GTGGGTGAAGTCATGCATCTTTTAAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCACCAAACGCCAAA
 AAATGAAAACGTGCGACAAGCTCTGTCCGTTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTG
 TAATTAATGAAATAATAAAACAATATAAATGCTAAATTTGTTTTTATTAACGATACAAACCAA
 ACGCAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTA
 ATATTTAAATCATTTTCAAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATAAATTTATTTTCACAT
 AAAC TAGACGCCTTGTCGTCTTCTTCTCGTATTCCTTCTCTTTTTCATTTTCTCTTCATAAA
 AATTAACATAGTTATTATCGTATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTGTGTGTC
 ATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGTGTATAGTACCGCTGCGCATAGTTTTCTGTAATTT
 ACAACAGTGCATTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTGTGCTTTAATTAATAAATTTATATAAT
 CAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGTACAATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTCTAG
 TTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACC GGATTAACATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCG
 TTAACAACAAAACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTGTGTAA
 AAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAACTAATATCACAAACTGGAATGTCTATCAATAT

ATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAAAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAA
GTATTTTACTGTTTTTCGTAACAGTTTTGTAAATAAAAAAACCTATAAATATAGGATCCATGCCCC
ACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCAGGGGTACCGGGGCCAGAAGGCAGCCTTGGT
TCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTCCGG
TACCTGGTGTCCACCTAGCCTCCCTGCAGCTGGGACTGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGG
CTGAGGAGCTGCACCACATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGCCTG
CCTGGGCTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTC
CCAAATGCGGTGCGGCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCTGGGCTCTCGCAGGCACTGA
ACATCCCTCCTGGGCTCAAGGGCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGTGAAAAAGGGAA
TTTCAACGTGGCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGATATCTGCGGCTGATCTGCCA
GAGCTCCAGGCCCGGATTGCAACTTACAATCAGCATTACAACAACCTGCTACGGGGTGCAGTGA
GCCAGCGGCTGTATATTTCTCCCATTTGACTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGA
CCCCAACATTCGCTTCTCGGATAAACTGCCCCAGCAGACCCTGACCGTGTGGCATCAAGGAT
CGGGTTTACAGCAACAGCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCAGCGGGCGGGCACCTGTGTCC
TGGAGTACGCCACCCCTTGCAGACTTTGTTTGCATGTCAATAACAGTCAAGCTGGCTTTAG
CCGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAACTCTTCTGCCAGACACTTGAGGACATCTGGCAGAT
GCCCCGAGTCTCAGAACAACCTGCCGCTCATTGCCTACCAGGAACCTGCAGATGACAGCAGCT
TCTCGCTGTCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGAAAAGGAAGAGGTTACTGTGGG
CAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCCAGTACCTCCACGATGTCCCAAGAGCCTGAGCTCCTCATC
AGTGGAAATGAAAAGCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCT
TCGAAGCCAGAAAATCGAATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGTGTTCCAGGGCCCACACCA
CCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCTAACCT
AGGTAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATTCTGT
GCGTTGTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTTAATAATTCATTAAATTTATAATCTTTA
GGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTA
AATCCTCAATAGATTTGTAATAAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGTTTTTCCGAACC
GATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACCTTGCCAAATCTTGTAGCAGC
AATCTAGCTTTGTCGATATTCGTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAAGGTTTCGACGTCGTTCAAAA
TATTATGCGCTTTTGTATTTCTTTCATCACTGTGCTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACAC
GTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTGTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCC
TCGTCCCAACCCCTCGTCGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCC
TATTAATTTGTGTCGGCTAACACGTCCCGGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTGGAATTAATTC
TGATTGCGGGGCTTTTTGGGGCGGTTTCAATCTAACTGTGCCGATTTTAATTCAGACAACACG
TTAGAAAAGCGATGGTGCAGGCGGTGTAACATTTTCAGACGGCAAATCTACTAATGGCGGCGGTG
GTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGGGGCTGGCGGCGGAGGCGGAGG
CGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGGCGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGTC

GGCACCTCAACTATTGTTACTGGTTTCGGGCGCCGTTTTTGGTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGC
 GATTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGCTGCTAAAGGTGCAGCGGGTTG
 AGGTTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGG
 GGGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGGTGGTGGCGGGGTGCCGCCGTATAATTTGTTCTG
 GTTTAGTTTGTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGCACAACGGAAGG
 TCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCAATATTATAATTGGAATACAAATCG
 TAAAAATCTGTATAAGCATTGTAATTTTCGCTATCGTTTACCGTGCCGATATTTAACACCCT
 CAATGTAAGCAATTGTATTGTAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAA
 CAAGCCTTTTCATTTTACTACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGCTGCTCGAGGTTTAA
 ACGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGCTTCGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCA
 CTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCA
 AAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCC
 GCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACT
 ATAAAGATAACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCCTGTTCCGACCTGCCG
 CTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCT
 GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCGT
 TCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGTAAGACACGAC
 TTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA
 CAGAGTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGC
 TCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACC
 GCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAG
 AAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGAT
 TTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATAAAAATGAAGTTTT
 AAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGG
 CACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCGTCGTGTAGAT
 AACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGTGCAATGATACCGCGAGACCCACGC
 TCACCGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTC
 CTGCAACTTTATCCGCCCTCCATCCAGTCTATTAATTTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTC
 GCCAGTTAATAGTTTGGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCCG
 TTTGGTATGGCTTCATTAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGT
 TGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGT
 GTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATCTCTTACTGTGATGCCATCCGTAAGATGC
 TTTTCTGTGACTGGTGTAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGGGCGACCCGAGTT
 GCTCTTGCCCGCGCTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGTCTCAT
 CATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCCG
 ATGTAACCCACTCGTGCACCCAACCTGATCTTCAGCATCTTTACTTTACCAGCGTTTCTGGGT
 GAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAAT
 ACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATGAAGCATTATCAGGGTATTGTCTCATGAGCGGA
 TACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGAAAAAG
 TGCCACCTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGT
 GACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTCTTCCCTTCCCTTTCGCGC
 ACGTTCGCGCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTG
 CTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGATTAGGGTGTAGGTTACGTAAGTGGCCATCGCC
 CTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTGTTC
 CAAACTGGAACAACACTCAACCCSTATCTCGGTCTATCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGA
 TTTCCGGCTATTTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACAAAT
 ATTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTG
 CGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA

(SEQ. ID. No. 3)

Конкретные соединения по изобретению оценивали в анализе *in vitro* связывания HAQ STING, как описано выше. В приведенной ниже таблице показаны биологические данные для этих соединений в виде значений EC₅₀.

Таблица 12

Анализ связывания HAQ STING на фильтрах с ³H-cGAMP

Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)
Пример 1	<1	Пример 55	55,3	Пример 134	<1
Пример 2	1,3	Пример 56	89,4	Пример 135	253,4
Пример 3	257,1	Пример 57	437,9	Пример 136	3,7
Пример 4	22	Пример 58	3,1	Пример 137	11,4
Пример 5	1,1	Пример 59	11,8	Пример 138	738,8
Пример 6	<1	Пример 60	42,5	Пример 139	<1
Пример 7	1,2	Пример 61	18,2	Пример 140	12,9
Пример 8	13,6	Пример 66	117,1	Пример 141	<1
Пример 9	7,2	Пример 67	6,4	Пример 142	6,2
Пример 10	4,9	Пример 68	63,8	Пример 143	1,05
Пример 11	1,2	Пример 69	<1	Пример 144	<1
Пример 12	<1	Пример 70	2	Пример 145	<1
Пример 13	1,5	Пример 71	<1	Пример 146	5,6

Пример 14	<1	Пример 72	<1	Пример 147	1, 4
Пример 15	378, 1	Пример 73	834	Пример 148	33, 3
Пример 16	12, 4	Пример 74	5, 8	Пример 149	8, 4
Пример 17	121	Пример 75	2, 6	Пример 150	<1
Пример 18	53, 9	Пример 76	75, 4	Пример 151	<1
Пример 19	173	Пример 77	160, 5	Пример 152	<1
Пример 20	<1	Пример 78	14, 6	Пример 244	156, 6
Пример 21	1, 3	Пример 79	103, 2	Пример 245	2, 7
Пример 22	4822	Пример 80	1, 3	Пример 246	21, 3
Пример 23	<1	Пример 81	<1	Пример 247	<1
Пример 24	2, 4	Пример 82	21, 5	Пример 290	2, 5
Пример 25	3, 4	Пример 83	3, 7	Пример 291	64, 7
Пример 26	<1	Пример 85	<1	Пример 292	2, 6
Пример 27	1, 3	Пример 86	<1	Пример 293	1, 9
Пример 28	18, 7	Пример 87	<1	Пример 294	6, 6
Пример 30	91	Пример 88	<1	Пример 295	29, 6
Пример 31	94	Пример 89	8272	Пример 296	4, 1
Пример 32	11, 1	Пример 90	1, 7	Пример 297	<1
Пример 33	11, 9	Пример 91	15, 8	Пример 298	52, 9
Пример 34	24, 6	Пример 92	114	Пример 299	1325
Пример 35	7, 9	Пример 93	<1	Пример 300	5, 1
Пример 36	21, 5	Пример 94	24, 6	Пример 301	4, 8
Пример 37	619, 6	Пример 95	13, 9	Пример 302	2, 3
Пример 38	3	Пример 96	5, 3	Пример 303	<1
Пример 69	<1	Пример 97	<1	Пример 304	3, 3
Пример 70	2	Пример 98	1, 8	Пример 305	326, 2
Пример 71	<1	Пример 99	<1	Пример 306	3, 6
Пример 72	<1	Пример 100	16, 7	Пример 307	<1
Пример 73	834	Пример 101	8	Пример 308	1, 6
Пример 74	5, 8	Пример 102	<1	Пример 309	4
Пример 39	24, 4	Пример 117	1	Пример 310	27, 6

Пример 40	3,2	Пример 118	1,4	Пример 311	1595
Пример 41	11,8	Пример 119	17,8	Пример 312	122,5
Пример 42	15,2	Пример 120	45,1	Пример 313	210,6
Пример 43	162,2	Пример 121	<1	Пример 314	<1
Пример 44	17,1	Пример 123	5,1	Пример 315	49,9
Пример 45	24,8	Пример 124	<1	Пример 316	2324
Пример 46	11,7	Пример 125	21,7	Пример 317	<1
Пример 47	39,2	Пример 126	9,7	Пример 318	6,2
Пример 48	1,2	Пример 127	24,4	Пример 319	7,3
Пример 49	30	Пример 128	<1	Пример 320	6,3
Пример 50	2,7	Пример 129	88,6	Пример 321	112,2
Пример 51	287,1	Пример 130	<1	Пример 322	68,8
Пример 52	1,5	Пример 131	2,4	Пример 332	8,2
Пример 53	1,7	Пример 132	25,9	Пример 333	45,9
Пример 54	<1	Пример 133	61,4		

Пример 350. Анализ связывания (WT STING) на фильтрах с ^3H -сGAMP.

Способность соединений связывать STING определяли количественно по их способности конкурировать с обогащенным тритием сGAMP лигандом за связывание с мембраной, содержащей рецепторы STING в анализе связывания на фильтре с радиоактивностью. В анализе связывания использовали рецептор STING, полученный из мембран *Trichoplusia ni* клеток (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), обеспечивающих сверхэкспрессию полноразмерного WT STING, полученного в лаборатории, и обогащенный тритием сGAMP лиганд, также полученный в лаборатории.

Основной протокол анализа фильтрации WT STING является следующим.

16 нМ лиганда [^3H]с-GAMP получали путем разбавления в аналитическом буфере, и 50 мкл этого рабочего раствора вручную добавляли в каждую лунку аналитического планшета. После добавления лиганда в соответствующие лунки с помощью Biomek FX добавляли 2 мкл либо оттитрованного тестируемого соединения, контрольный DMSO (Sigma, № 276855), либо контроль холодного сGAMP (приготовленный в лаборатории). Серийно титрованное соединение получали с помощью прибора Hamilton STARPlus CORE в 96-луночном планшете (Greiner, № 651201), используя формат 1:3 эффекта дозы по 10 точкам. После добавления соединения получали 2,2 мкг/мл рабочую концентрацию мембраны со STING (SEQ ID NO: 4) путем разбавления концентрированной мембраны в аналитическом буфере (1×PBS, Invitrogen, № SH30028.02) и гомогенизации 7× с помощью ручного гомогенизатора тканей (Wheaton, №357546). Затем в каждую лунку 96-луночного полипропиленового планшета с глубокими лунками (Fisher Scientific, № 12-566-121) вручную добавляли по 148 мкл этой приготовленной мембраны. Затем соединение, лиганд и мембрану инкубировали в течение 60 мин при RT перед фильтрованием содержимого каждого аналитического планшета через 96-луночный фильтровальный планшет GF/B (PerkinElmer, № 6005250), используя харвестер клеток TomTec MachIII, содержащий 20 мМ буфера HEPES (Fisher Scientific, № BP299500). Затем фильтровальные планшеты сушили при 55°C в течение 30 мин, используя печь VWR под давлением перед добавлением по 30 мкл сцинтиллята Ultima GoldF в каждую лунку. После этого в каждой реакционной лунке измеряли уровни трития с помощью планшет-ридера PerkinElmer TopCount.

После нормализации по контролю процентную активность для каждой концентрации соединения рассчитывали путем измерения количества оставшейся радиоактивности. График процентной активности в зависимости от log концентрации соединений аппроксимировали с помощью 4-параметрического уравнения эффекта дозы для вычисления значений EC_{50} .

Конечные условия реакции были следующими:

Компонент	Объем (мкл)	Конечная концентрация
Мембрана со STING	148	1,5 мкг/мл
^3H -сGAMP	50	4,0 нМ

Низкий контроль (холодный cGAMP)	2	10 мкМ
Тестируемое соединение/DMSO	2	10 мкМ

Тестируемые концентрации соединений были следующими: 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003 и 0,001 мкМ с 1,0% остаточным DMSO.

Создание вируса с полноразмерным STING (WT).

Вирус, содержащий STING, создавали на основе системы бакуловируса в клетках насекомых. Клетки *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) разбавляли до 5×10^5 клеток/мл в средах Sf-900II SFM (Life Technologies, № 10902088) без антибиотиков. Клеточную суспензию добавляли в каждую лунку обработанного 6-луночного планшета (2 мл на лунку, всего 1×10^6 клеток), и обеспечивали адгезию клеток в течение по меньшей мере 30 мин. К тому времени готовили 1 мл смеси для совместной трансфекции путем объединения 500 нг WT STING[STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] (Genewiz custom synthesis) с 1 мл сред Sf-900II SFM, содержащих 10 мкл реагента Cellfectin® II (Invitrogen, № 10362100) и 100 нг линейаризованной ДНК бакуловируса с удаленными *v-cath/chiA*, вирусный остов BestVac 2,0 (Expression Systems, № 91-002). Смеси для трансфекции инкубировали в течение 30 мин. После инкубации осторожно удаляли среду из 6-луночного планшета с прикрепившимися клетками, добавляли по 1 мл смесей для трансфекции (1 мл на лунку) и планшет помещали во влажный инкубатор при 27°C. На следующий день в каждую лунку 6-луночного планшета добавляли по 1 мл среды Sf-900II SFM (без антибиотиков). После добавления среды клетки инкубировали с ДНК [(SEQ ID NO: 5) и линейаризованным вирусным остовом BestVac 2,0] при 27°C в течение 5-7 дней для получения вирусного маточного раствора P0. Для получения вирусного маточного раствора P1 добавляли по 0,5 мл вирусного супернатанта P0 к 50 мл незараженных клеток Sf21 (посев которых с плотностью 5×10^5 клеток/мл выполняли за день до заражения, чтобы обеспечить однократное удвоение) в среде Sf-900II SFM, содержащей 5 мкг/мл гентамицина (Invitrogen, № 15710072). Затем инфицированные клетки инкубировали при 27°C в течение 3 дней при встряхивании со скоростью 110 об/мин (ATR Biotech Multitron Infors HT, № AJ118). На 3-й день культуры P1 подсчитывали с помощью ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences, № 383556) для подтверждения того, что произошло инфицирование (размер клеток ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность примерно 85-95%). Культуры собирали в 50-мл конические пробирки и центрифугировали при $2000 \times g$ в течение 10 мин при 4°C. Вирусные супернатанты P1 переливали в чистые 50 мл центрифужные пробирки, а оставшиеся осадки клеток P1 использовали для получения клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом (ВПС) в соответствии с утвержденной в лаборатории SOP. В лаборатории готовили среды для криоконсервации, содержащие среду Sf-900II SFM с 10% инактивированной нагреванием FBS, 10% DMSO (Sigma, № D2650) и 5 мкг/мл гентамицина, которые стерилизовали, пропуская через 0,22-мкМ фильтр непосредственно перед использованием. Осадок клеток P1 ресуспендировали до плотности 2×10^7 клеток/мл и аликвотировали в криопробирки (по 1 мл на пробирку). Криопробирки помещали в морозильные камеры Mr. Frosty O/N при -80°C и на следующий день переносили в жидкий азот для длительного хранения. Для получения вирусного маточного раствора P2 добавляли по 0,5 мл вирусного супернатанта P1 к 50 мл незараженных клеток Sf21 (посев которых с плотностью 5×10^5 клеток/мл выполняли за день до заражения, чтобы обеспечить однократное удвоение) в среде Sf-900II SFM, содержащей 5 мкг/мл гентамицина. Эти клетки инкубировали при 27°C в течение 3 дней при встряхивании со скоростью 110 об/мин перед сбором маточного материала P2 путем центрифугирования при $2000 \times g$ в течение 10 мин при 4°C. Вирусные супернатанты P2 выливали и отбрасывали, а осадки клеток P2 использовали для получения P2 ВПС согласно описанному выше протоколу. Протокол получения бакуловируса подтверждали согласно процедуре для P1/P2 ВПС с титрами 2×10^9 БОЕ/мл (2×10^7 клеток/мл $\times 100$ БОЕ/клетка).

Экспрессия полноразмерного STING (WT).

Для создания мембран со STING в течение ночи амплифицировали ВПС P1/P2 путем добавления размороженных ВПС к клеткам Sf21, посеянным с плотностью $1,0 \times 10^6$ клеток/мл. Этот объем ВПС, используемый для заражения культуры, рассчитывали исходя из предполагаемого титра ВПС 2×10^9 БОЕ/мл для достижения MOI=10 в ночной амплификации. После культивирования в течение ночи клетки подсчитывали на ViCell XR для подтверждения того, что инфицирование произошло (размер клетки ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 80-90%). Объем инфицированных клеток Sf21 из ночной амплификации, используемый для заражения больших количеств экспрессирующих *Trichoplusia ni* (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), высевали с плотностью $1,0 \times 10^6$ в (ESF921 SFM, содержащий 5 мкг/мл гентамицина) при MOI=2,0, рассчитанной на основе (100 БОЕ/инфицированные клетки Sf21). Клетки оставляли для экспрессии на 48 ч при 27°C перед сбором клеток, осажденных центрифугированием при $3400 \times g$ в течение 10 мин при 4°C. Клетки T.ni подсчитывали на ViCell XR для подтверждения того, что инфицирование произошло (размер

клетки ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 80-90%) до сбора урожая.

Получение мембраны с полноразмерным STING (WT).

Реагенты маточного буфера:

- 1) 1 М HEPES pH 7,5, Teknova, кат. № H1035,
- 2) 5 М NaCl, Sigma Aldrich, кат. № S5150-1L,
- 3) KCl, Sigma Aldrich, кат. № 319309-500ML,
- 4) таблетки с полным набором ингибиторов протеаз без EDTA, Roche Diagnostics, кат. № 11873580001,
- 5) бензоназа, Universal Nuclease, Pierce, кат. № 88702.

Буфер для лизиса [25 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 20 мМ KCl, (бензоназа 1:5000, таблетка с полным набором ингибиторов протеаз/50 мл)] добавляли к осадку осажденных клеток, экспрессирующих полноразмерный STING (WT), полученный выше, из расчета 5 мл буфера для лизиса/г клеточного осадка. Осадок ресуспендировали и гомогенизировали двадцать раз с помощью гомогенизатора Wheaton Dounce для разрушения клеточной мембраны. Затем гомогенизированный лизат пропускали через микрофлюидизатор Emulsiflex-C5 под давлением, близким к 5000 psi (340,23 атм). Ресуспендированный осадок центрифугировали при 36000 об/мин (100000×g) в роторе 45Ti ультраскоростной центрифуги в течение 45 мин при 4°C. Супернатант удаляли. Затем осадок ресуспендировали в промывочном буфере [(25 мМ HEPES pH 7,5, 1 мМ MgCl₂, 2 0 мМ KCl, 1 М NaCl (таблетка с полным набором ингибиторов протеаз)/50 мл)] в объеме, равном 50 мл осадка/центрифужная пробирка. Затем смесь осадок/промывочный буфер гомогенизировали, используя стеклянный гомогенизатор на льду (20 штрихов), с последующим центрифугированием при 36000 об/мин в течение 45 мин при 4°C. Супернатант удаляли. Этап промывки повторяли еще раз. Полученную мембрану ресуспендировали в 20 мМ HEPES, pH 7,5, 500 мМ NaCl, 10% глицерин, с ингибиторами протеаз без EDTA (1 таб./50 мл). Концентрацию белка измеряли с помощью анализа Брэдфорда (Bio-Rad Protein Assay, кат. № 500-0006), обогащение белком определяли методом SDS-PAGE и подтверждали вестерн-блот анализом. Ресуспендированные мембраны хранили при -80°C.

Аминокислотная последовательность полноразмерного

STING WT [STING (1-379) H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8] :

```
MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTLWGLGEPPEHTLRYLVLHHLASLQLGLL
LNGVCSLAEELRHIIHSRYRGSYWRVTVRACLGCPLRRGALLLLSIYFYSLPNAVGPPFTWMLAL
LGLSQALNILLGKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLILPELQARIRTYNQHYN
NLLRGAVSQRLYIILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYSNSIYELLENG
QRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLIAYQ
EPADSSFSLSQEVLRHLRQEKEEVTVGSLKTSAVPSTSTMSQEPPELLISGMEKPLPLRTDFS
GGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLFGPHNNNNNNH
```

(SEQ. ID. No. 4)

Последовательность плазмиды с полноразмерным

WT STING [STING (1-379) H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] :

```
GGAACGGCTCCGCCACTATTAATGAAATTAATAATTTCAATTTTAAAAAACGCAGCAA
GAGAAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGACATGCTGAACAAC
AAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTTGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCGC
GCGGCGGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAAACTGTTACATTTGCAAACGTGGTTTCGTGTGC
```


CAAGTGTGAAAACCGATGTTTAAATCAAGGCTCTGACGCATTTCTACAACCACGACTCCAAGTGT
GTGGGTGAAGTCATGCATCTTTTAAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCCACAAACTGCCAAA
AAATGAAAACGTGTCGACAAGCTCTGTCCGTTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTG
TAATTATTGAATAATAAAACAATTATAAATGTCAAATTTGTTTTTTATTAAACGATACAAACCAA
ACGCAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTATAAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTA
ATATTTAAAATCATTTTCAAATGATTACAGTTAATTTGCGACAATATAATTTTATTTTCACAT
AAACTAGACGCCTTGTGCTCTTCTTCTCGTATTCCTTCTCTTTTTCATTTTCTCTTCATAAA
AATTAACATAGTTATTATCGTATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTGTGTGTC
ATAAATATATATGTCTTTTTTAAATGGGGTGTATAGTACCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAATTT
ACAACAGTGTCTATTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTGTGCTTAAATTATAAATTTATATAAT
CAATGAATTTGGGATCGTCCGTTTTGTACAATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAG
TTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACCAGGATTAACATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCG
TTAAACAAAAACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTGTGTAA
AAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAACTAATATCACAACTGGAAATGCTATCAATAT
ATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGCAAATAAATA
GTATTTTACTGTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCCTATAAATATAGGATCCATGCCCC
ACTCCAGCTGCATCCATCCATCCCCTGTCCCAGGGGTACGGGGCCAGAAAGGCAGCCTTGGT
TCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGGGGTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTCCGG
TACCTGGTGTCTCCACCTAGCCTCCCTGCAGCTGGGACTGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGG
CTGAGGAGCTGCGCCACATCCACTCCAGGTACCGGGCAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGCCTG
CCTGGGTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTC
CCAAATGCGGTGCGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCTGGCCCTCTCGCAGGCACTGA
ACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGTAAAAAGGGAA
TTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGATATCTGCGGCTGATCCTGCCA
GAGCTCCAGGCCCGGATTTCGAACCTACAATCAGCATTACAACAACCTGCTACGGGGTGCAGTGA
GCCAGCGCTGTATATTCTCCTCCCATTGGACTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGA
CCCCAACATTGCTTCTTGGATAAACTGCCCCAGCAGACCGGTGACCGTGTGGCATCAAGGAT
CGGGTTTACAGCAACAGCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCAGCGGGCGGGCACCTGTGTCC
TGGAGTACGCCACCCCTTGCAGACTTTGTTTGCCATGTACAATAACAGTCAAGCTGGCTTTAG
CCGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAAACTCTTCTGCCGGACACTTGAGGACATCCTGGCAGAT
GCCCCTGAGTCTCAGAACAACCTGCCGCCTCATTGCCTACCAGGAACCTGCAGATGACAGCAGCT
TCTCGTGTCCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGAAAAGGAAGAGGTTACTGTGGG
CAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCAGTACCTCCACGATGTCCCAAGAGCCTGAGTCTCTCATC
AGTGGAATGAAAAGCCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCT
TCGAAGCCAGAAAATCGAATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGTGTTCCAGGGCCACACCA
CCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCTAACCT

AGGTAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGTTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATTCTGT
GCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTTAATAATTCATTAATTTATAATCTTTA
GGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTA
AATCCTCAATAGATTTGTAATAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGTTTTCCGAACC
GATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACCTGCCAAATCTTGTAGCAGC
AATCTAGCTTTGTGCGATATTCGTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAAGGTTTCGACGTCGTTCAAAA
TATTATGCGCTTTTGTATTTCTTTCATCACTGTCGTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACAC
GTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTGTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCG
TCGTCCCAACCCTCGTCGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCC
TATTAATTTGTGTCGGCTAACACGTCCGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTGGAAATATTTTC
TGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAATTCAGACAACACG
TTAGAAAGCGATGGTGCAGGCGGTGTAACATTTTCAGACGGCAAATCTACTAATGGCGGCGGTG
GTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGGGGCTGGCGGCGGAGGCGGAGG
CGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGGCGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGTC
GGCACCTCAACTATTGTACTGGTTTCGGGCGCCGTTTTTGGTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGC
GATTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCAAACAATTGTTGTCTGTGCTAAAGGTGCAGCGGGTTG
AGGTTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGG
GGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGGTGGTGGCGGCGGTGCCGCCGTATAATTTGTTCTG
GTTTAGTTTGTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGCACAACGGAAGG
TCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCATATATAAATTGGAATACAAATCG
TAAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTGCTATCGTTTACCGTGCCGATATTTAAACAACCGCT
CAATGTAAGCAATGTATTGTAAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAA
CAAGCCTTTTCATTTTTACTACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGTCGTCGAGGTTTAA
ACGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCA
CTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCA
AAAGGCCAGCAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCCGGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCC
GCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACT
ATAAAGATAACCAGGCGTTTTCCCCTGGAAGCTCCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCG
CTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCT
GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCGT
TCAGCCCAGCCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGAC
TTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA
CAGAGTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGC
TCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACC
GCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAG
AAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGAT

TTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTA AAAATGAAGTTTT
 AAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGG
 CACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGAT
 AACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGTGCAATGATACCGCGAGACCCACGC
 TCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCCGAGAAGTGGTC
 CTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTC
 GCCAGTTAATAGTTTGCACAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCG
 TTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGT
 TGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGT
 GTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTGATGCCATCCGTAAGATGC
 TTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCAATCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCCGAGTT
 GCTCTTGCCCGGCTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGTCTAT
 CATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCAAGGATCTTACCCTGTTGAGATCCAGTTCG
 ATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGT
 GAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGAATAAGGGCGACACGAAATGTGAAT
 ACTCATACTCTTCCSTTTTCAATATATATGAAGCATTTATCAGGGTATTGTCTCATGAGCGGA
 TACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAACAATAAGGGTTCCGCGCACATTTCCCGAAAAG
 TGCCACCTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGT
 GACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCGCTCCTTTCGCTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCC
 ACGTTCCCGGCTTTCCTCCGTCAGCTCTAAATCGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTG
 CTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGATTAGGGTGTGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCC
 CTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTT
 CAAACTGGAACAACACTCAACCCATCTCGGTCTATTCTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGA
 TTTCGGCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGGAATTTAACAAAAAT
 ATTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTC
 CGGGCTCTTCGCTATTACGCCA

(SEQ. ID. No. 5)

Конкретные соединения по изобретению оценивали с помощью описанного выше анализа *in vitro* связывания WT STING. В приведенной ниже таблице представлены биологические данные для этих соединений в виде значений EC₅₀.

Таблица 13

Анализ связывания WT STING с помощью фильтрования через фильтры с ³H-cGAMP

Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)
Пример 1	3,5	Пример 139	1,2	Пример 226	27,8
Пример 2	0,7	Пример 141	<1	Пример 227	260,6
Пример 3	574,3	Пример 142	174,8	Пример 228	1005
Пример 4	43,5	Пример 144	4,6	Пример 229	31% Inh @ 20 мкМ
Пример 5	1,5	Пример 145	14	Пример 230	382,4
Пример 6	2,9	Пример 148	1932	Пример 231	540,4
Пример 7	<1	Пример 149	110,8	Пример 232	3283
Пример 8	81,4	Пример 152	5,7	Пример 233	33,8
Пример 9	12,4	Пример 153	6,5	Пример 234	275,2
Пример 10	23,2	Пример 154	60	Пример 235	14,9
Пример 13	0,7	Пример 155	<1	Пример 236	6963
Пример 14	1,4	Пример 156	<1	Пример 237	307,2
Пример 20	1,4	Пример 157	<1	Пример 238	66,3
Пример 21	1,4	Пример 158	40	Пример 239	3,2
Пример 25	16,1	Пример 159	7,1	Пример 240	73,6
Пример 26	3,7	Пример 160	10,3	Пример 241	471,8
Пример 27	10	Пример 161	6,2	Пример 242	1,1
Пример 28	264,9	Пример 162	100,7	Пример 243	26,3
Пример 29	5835	Пример 163	14,3	Пример 247	1,1
Пример 32	25	Пример 164	312,4	Пример 248	31,7
Пример 38	24,9	Пример 165	2,9	Пример 249	<1
Пример 41	505,9	Пример 166	463,2	Пример 250	17,3
Пример 42	219	Пример 167	87,7	Пример 251	<1
Пример 43	1015	Пример 168	8,6	Пример 252	768,4
Пример 44	1363	Пример 169	186,6	Пример 253	54,5
Пример 45	104,8	Пример 170	25,5	Пример 254	39,7
Пример 46	337	Пример 171	18,7	Пример 255	301,9
Пример 47	444,1	Пример 172	105,9	Пример 256	93,5
Пример 51	995,8	Пример 176	16,2	Пример 257	135,9
Пример 61	378,7	Пример 177	7,9	Пример 258	5

Пример 62	2, 6	Пример 178	37, 4	Пример 259	1, 5
Пример 63	68, 8	Пример 179	111, 7	Пример 260	7, 2
Пример 64	61, 6	Пример 180	832, 1	Пример 261	21, 8
Пример 65	249, 6	Пример 181	459, 2	Пример 262	57, 3
Пример 70	19, 4	Пример 182	3276	Пример 263	4, 8
Пример 71	4, 4	Пример 183	3180	Пример 264	177, 5
Пример 72	<1	Пример 184	<1	Пример 265	5473
Пример 81	3, 1	Пример 185	201, 1	Пример 266	1, 9
Пример 82	14, 6	Пример 186	30, 2	Пример 267	6267
Пример 84	6, 3	Пример 187	6, 5	Пример 268	77
Пример 86	2	Пример 188	47, 6	Пример 269	4837
Пример 89	<1	Пример 189	423, 9	Пример 270	4383
Пример 90	4, 4	Пример 190	408, 7	Пример 271	12, 8
Пример 93	1, 9	Пример 191	281, 2	Пример 272	749, 6
Пример 94	523, 8	Пример 192	3867	Пример 273	216, 4
Пример 95	64	Пример 193	190, 5	Пример 274	2, 3
Пример 96	57, 8	Пример 194	159, 2	Пример 275	21, 8
Пример 97	0, 4	Пример 195	1855	Пример 276	321, 5
Пример 98	151, 7	Пример 196	1033	Пример 277	28, 7
Пример 99	1, 8	Пример 197	1, 2	Пример 278	477, 9
Пример 100	552	Пример 198	19, 1	Пример 279	1235
Пример 101	74, 4	Пример 199	72	Пример 280	1186
Пример 84	6, 3	Пример 200	15	Пример 281	2485
Пример 86	2	Пример 201	649, 5	Пример 282	12190
Пример 102	1	Пример 202	813, 5	Пример 283	17, 2
Пример 103	<1	Пример 203	7, 3	Пример 284	128, 3
Пример 104	11, 6	Пример 204	1233	Пример 285	277, 1
Пример 105	3, 9	Пример 205	42, 7	Пример 286	4010
Пример 106	<1	Пример 206	259, 7	Пример 287	80, 2
Пример 107	17, 9	Пример 207	1, 4	Пример 288	24, 9
Пример 108	1784	Пример 208	23, 3	Пример 289	5, 3

Пример 109	1393	Пример 209	9,5	Пример 308	3,3
Пример 110	141,4	Пример 210	28,5	Пример 323	3,7
Пример 111	155,1	Пример 211	1045	Пример 324	10,7
Пример 112	1279	Пример 212	11,8	Пример 325	866,1
Пример 113	44,2	Пример 213	135	Пример 326	89,7
Пример 114	3,3	Пример 214	2,1	Пример 327	14
Пример 115	67,9	Пример 215	33,1	Пример 328	74,4
Пример 116	1624	Пример 216	3,4	Пример 329	31,7
Пример 117	1,7	Пример 217	66,2	Пример 330	204
Пример 118	1,6	Пример 218	13,8	Пример 331	182,9
Пример 119	40	Пример 219	530,5	Пример 334	110,5
Пример 120	393,7	Пример 220	29% Inh @ 20 мкМ	Пример 335	5,2
Пример 122	179,2	Пример 221	<1	Пример 336	422,2
Пример 124	4	Пример 222	60	Пример 337	29,2
Пример 126	447,4	Пример 223	302,5	Пример 338	441,7
Пример 128	19,5	Пример 224	37,4		
Пример 129	973,3	Пример 225	779,3		

Пример 351. Секретия IFN- β в культуре клеток THP1 (5 ч).

Способность соединений стимулировать секрецию интерферона-бета в клетках THP1 измеряли с помощью набора IFN- β AlphaLISA человека (Perkin Elmer, кат. № AL265F). Основной протокол был следующим.

Для переноса 120 нл соединения, растворенного в DMSO, в лунки пустого стерильного 384-луночного микропланшета (Corning, кат. № 3712) использовали акустический диспенсер Labcyte Echo 550. Клетки THP1 (American Type Culture Collection, кат. № TIB202), предварительно замороженные в восстановительной среде (Life Technologies, № 12648-010), оттаивали и сразу разбавляли в 10 раз в аналитической среде при 37°C (RPMI 1640+L-глутамин и фенол-красный, Life Technologies, № 11875-085, 0,5% инактивированная нагреванием фетальная бычья сыворотка, Sigma Aldrich, кат. № F4135, 1 мМ пируват натрия, Life Technologies, № 11360-070; 1× заменимых аминокислот, Life Technologies, № 11140-050). Жизнеспособность и количество клеток определяли с помощью счетчика клеток Beckman Coulter V-Cell XR. Суспензию клеток центрифугировали при 200×g в течение 5 мин при RT. Клетки ресуспендировали до плотности $0,8 \times 10^6$ /мл в аналитической среде при 37°C. Жидкости переносили с помощью либо многоканальной пипетки Matrix, либо автоматизированной платформы для обработки жидкостей Agilent Bravo.

Анализ начинали с внесения 40 мкл предварительно приготовленной клеточной суспензии в содержащие соединения лунки планшета. Через 5 ч инкубации при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ планшет с клетками и соединениями центрифугировали при 200×g в течение 5 мин при RT. Из каждой лунки по 5 мкл супернатанта переносили в соответствующие лунки белой 384-луночной планшеты (Perkin Elmer, кат. № 6005620). К этим содержащим супернатант лункам добавляли 10 мкл 5× гранул акцептора анти-аналита (50 мкг/мл AlphaLISA HiBlock Buffer), и инкубировали в течение 30 мин при RT при встряхивании на орбитальном настольном шейкере. В каждую лунку добавляли по 10 мкл 5× анти-аналита для биотинилированного антитела (5 нМ в буфере AlphaLISA HiBlock) и инкубировали на орбитальном настольном шейкере в течение 60 мин при RT или в течение ночи при 4°C. В каждую лунку добавляли по 25 мкл 2× микросфер SA-Donor (80 мкг/мл в буфере AlphaLISA HiBlock) и инкубировали в течение 30-45 мин при RT в темноте при встряхивании на орбитальной настольном шейкере. Затем планшет считывали на Perkin Elmer Envision (λ_{ex} =680 нм, λ_{em} =570 нм). Выраженный в процентах эффект сигнала AlphaLISA для каждой концентрации соединения рассчитывали исходя из 30 мкМ сGAMP положительных контролей и 0,3% DMSO отрицательных контролей. График зависимости выраженного в процентах эффекта от log концентрации соединений аппроксимировали с помощью 4-параметрического уравнения эффекта дозы для вычисления значений EC₅₀. Тестируемые соединения оценивали для концентраций 30000, 10000, 3333, 1111, 370,4, 123,4, 41,2, 13,7, 4,6 и 1,5 нМ с 0,3% остаточным DMSO. Контрольное соединение, сGAMP, оценивали для концентраций 100000, 33333, 11111, 3704, 1235, 412, 137, 46 и 15 нМ с 0,3% остаточным DMSO.

Соединения по настоящему изобретению оценивали в отношении секреции IFN- β в культуре клеток

ТНР1, как описано выше. В приведенной ниже таблице представлены биологические данные для этих соединений в виде активации, выраженной в процентах, относительно 2'3'-сGAMP с концентрацией 30 мкМ.

Таблица 14

Секреция IFN- β в культуре клеток ТНР1 культуре (5 ч)

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP
Пример 1	154	Пример 117	211	Пример 233	254
Пример 2	148	Пример 118	174	Пример 234	75
Пример 3	149	Пример 119	151	Пример 235	262
Пример 4	171	Пример 120	72	Пример 236	5
Пример 5	152	Пример 121	108	Пример 237	222
Пример 6	114	Пример 122	75	Пример 238	183
Пример 7	112	Пример 123	128	Пример 239	164
Пример 8	98	Пример 124	128	Пример 240	141
Пример 9	143	Пример	138	Пример	300

		125		241	
Пример 10	126	Пример 126	167	Пример 242	156
Пример 11	169	Пример 127	145	Пример 243	165
Пример 12	89	Пример 128	146	Пример 244	96
Пример 13	39	Пример 129	33	Пример 245	234
Пример 14	139	Пример 130	215	Пример 246	217
Пример 15	39	Пример 131	238	Пример 247	166
Пример 16	57	Пример 132	150	Пример 248	42
Пример 17	81	Пример 133	117	Пример 249	106
Пример 18	74	Пример 134	138	Пример 250	6
Пример 19	49	Пример 135	43	Пример 251	175
Пример 20	159	Пример 136	131	Пример 252	23
Пример 21	142	Пример 137	124	Пример 253	73
Пример 22	109	Пример 138	51	Пример 254	131
Пример 23	125	Пример 139	110	Пример 255	49
Пример 24	90	Пример	96	Пример	149

		140		256	
Пример 25	145	Пример 141	111	Пример 257	8
Пример 26	150	Пример 142	111	Пример 258	120
Пример 27	164	Пример 143	157	Пример 259	91
Пример 28	60	Пример 144	114	Пример 260	113
Пример 29	25	Пример 145	141	Пример 261	90
Пример 30	131	Пример 146	59	Пример 262	108
Пример 31	100	Пример 147	146	Пример 263	114
Пример 32	125	Пример 148	13	Пример 264	123
Пример 33	200	Пример 149	8	Пример 265	25
Пример 34	125	Пример 150	89	Пример 266	168
Пример 35	51	Пример 151	57	Пример 267	5
Пример 36	120	Пример 152	16	Пример 268	181
Пример 37	57	Пример 153	234	Пример 269	109
Пример 38	123	Пример 154	198	Пример 270	235
Пример 39	74	Пример	139	Пример	229

		155		271	
Пример 40	77	Пример 156	119	Пример 272	44
Пример 41	8	Пример 157	151	Пример 273	85
Пример 42	101	Пример 158	123	Пример 274	124
Пример 43	130	Пример 159	140	Пример 275	157
Пример 44	135	Пример 160	12	Пример 276	45
Пример 45	161	Пример 161	130	Пример 277	174
Пример 46	143	Пример 162	116	Пример 278	68
Пример 47	141	Пример 163	127	Пример 279	160
Пример 48	104	Пример 164	41	Пример 280	191
Пример 49	74	Пример 165	245	Пример 281	8
Пример 50	85	Пример 166	143	Пример 282	39
Пример 51	36	Пример 167	278	Пример 283	288
Пример 52	143	Пример 168	164	Пример 284	260
Пример 53	127	Пример 169	117	Пример 285	195
Пример 54	83	Пример	134	Пример	16

		170		286	
Пример 55	83	Пример 171	142	Пример 287	202
Пример 56	64	Пример 172	26	Пример 288	153
Пример 57	7	Пример 173	142	Пример 289	58
Пример 58	92	Пример 174	5	Пример 290	90
Пример 59	76	Пример 175	120	Пример 291	98
Пример 60	12	Пример 176	114	Пример 292	114
Пример 61	34	Пример 177	180	Пример 293	86
Пример 62	68	Пример 178	111	Пример 294	84
Пример 63	83	Пример 179	66	Пример 295	70
Пример 64	93	Пример 180	143	Пример 296	92
Пример 65	87	Пример 181	178	Пример 297	176
Пример 66	54	Пример 182	47	Пример 298	121
Пример 67	111	Пример 183	23	Пример 299	5
Пример 68	72	Пример 184	108	Пример 300	86
Пример 69	31	Пример	61	Пример	107

		185		301	
Пример 70	100	Пример 186	179	Пример 302	103
Пример 71	113	Пример 187	134	Пример 303	106
Пример 72	102	Пример 188	251	Пример 304	104
Пример 73	5	Пример 189	93	Пример 305	50
Пример 74	57	Пример 190	200	Пример 306	153
Пример 75	96	Пример 191	516	Пример 307	174
Пример 76	39	Пример 192	50	Пример 308	132
Пример 77	39	Пример 193	399	Пример 309	232
Пример 78	162	Пример 194	258	Пример 310	117
Пример 79	145	Пример 195	61	Пример 311	9
Пример 80	234	Пример 196	14	Пример 312	90
Пример 81	138	Пример 197	237	Пример 313	117
Пример 82	111	Пример 198	205	Пример 314	143
Пример 83	133	Пример 199	139	Пример 315	92
Пример 84	128	Пример	219	Пример	12

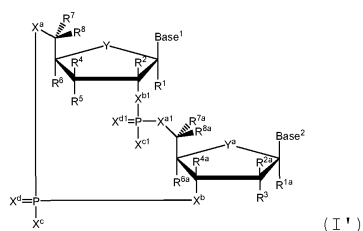
		200		316	
Пример 85	154	Пример 201	222	Пример 317	107
Пример 86	137	Пример 202	171	Пример 318	150
Пример 87	99	Пример 203	194	Пример 319	143
Пример 88	54	Пример 204	101	Пример 320	115
Пример 89	119	Пример 205	132	Пример 321	36
Пример 90	117	Пример 206	166	Пример 322	41
Пример 91	106	Пример 207	189	Пример 323	92
Пример 92	62	Пример 208	163	Пример 324	99
Пример 93	155	Пример 209	170	Пример 325	10
Пример 94	138	Пример 210	178	Пример 326	34
Пример 95	118	Пример 211	114	Пример 327	126
Пример 96	67	Пример 212	285	Пример 328	99
Пример 97	113	Пример 213	255	Пример 329	105
Пример 98	54	Пример 214	224	Пример 330	67
Пример 99	135	Пример	277	Пример	116

		215		331	
Пример 100	35	Пример 216	170	Пример 332	113
Пример 101	129	Пример 217	70	Пример 333	10
Пример 102	132	Пример 218	152	Пример 334	66
Пример 103	114	Пример 219	142	Пример 335	60
Пример 104	154	Пример 220	6	Пример 336	85
Пример 105	137	Пример 221	405	Пример 337	204
Пример 106	208	Пример 222	171	Пример 338	219
Пример 107	171	Пример 223	11	Пример 339	175
Пример 108	15	Пример 224	288	Пример 340	306
Пример 109	151	Пример 225	467	Пример 341	7
Пример 110	181	Пример 226	439	Пример 342	23
Пример 111	200	Пример 227	290	Пример 343	255
Пример 112	33	Пример 228	6	Пример 344	337
Пример 113	154	Пример 229	6	Пример 345	144
Пример 114	163	Пример 230	116	Пример 346	182
Пример 115	177	Пример 231	189	Пример 347	225
Пример 116	149	Пример 232	21	Пример 348	8

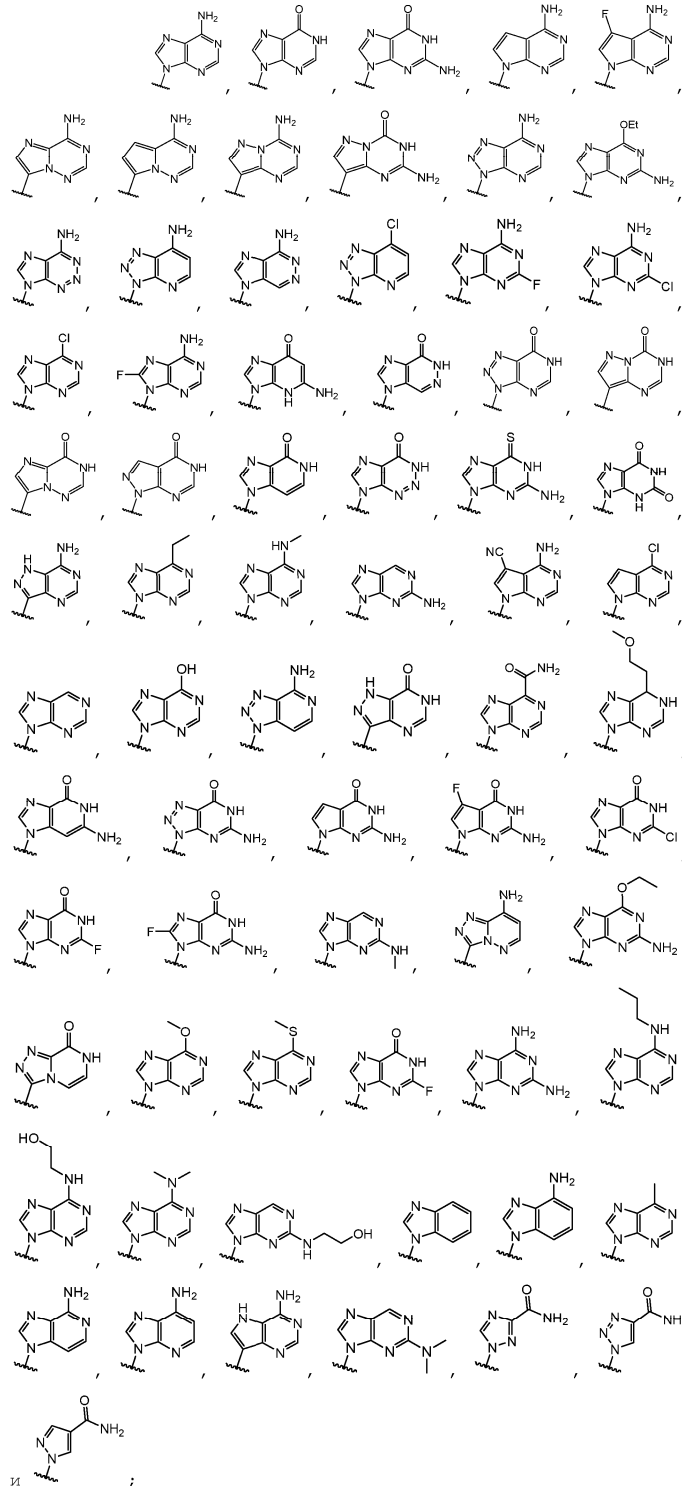
Следует иметь в виду, что любые из рассмотренных выше, а также другие признаки и функции или их альтернативы могут быть при желании объединены во множестве других различных системах или приложениях. Также следует иметь в виду, что специалистами в данной области техники могут быть получены различные непредвиденные или непредусмотренные в настоящем описании альтернативы, модификации, изменения или улучшения, которые также следует рассматривать, как входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I')



или его фармацевтически приемлемая соль,
где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей из



- каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-;
- каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O;
- каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O;
- каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ;
- каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S;
- каждый из R^1 и R^{1a} независимо представляет собой H;
- каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1 - C_6 алкила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;
- R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1 - C_6 алкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;
- каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и C_1 - C_6 алкила, где ука-

занные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 , C_1-C_6 алкила и $-O-C_1-C_6$ алкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил и $-O-C_1-C_6$ алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN, NR^9R^9 и N_3 ;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила, где указанные R^6 и R^{6a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил и C_2-C_6 алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^7 и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила, где указанные R^7 и R^{7a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

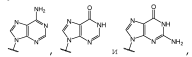
каждый из R^8 и R^{8a} независимо представляет собой H;

каждый R^9 независимо представляет собой H;

необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; и

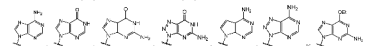
необязательно R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^5 ;

при условии, что когда каждый из Y и Y^a представляет собой O и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, R^2 представляет собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H, каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают

из группы, состоящей из , оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из $-O-$ и $-S-$;

каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O;

каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S;

каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H;

каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила, где указанные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 и C_1-C_6 алкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN, NR^9R^9 и N_3 ;

оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из OH и C_1-C_6 алкила, замещенного OH;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила, где указанные R^6 и R^{6a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

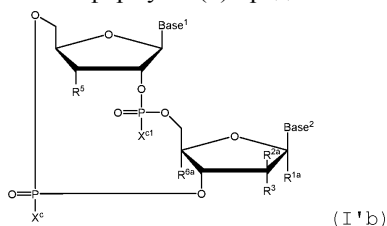
каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H;

каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H;

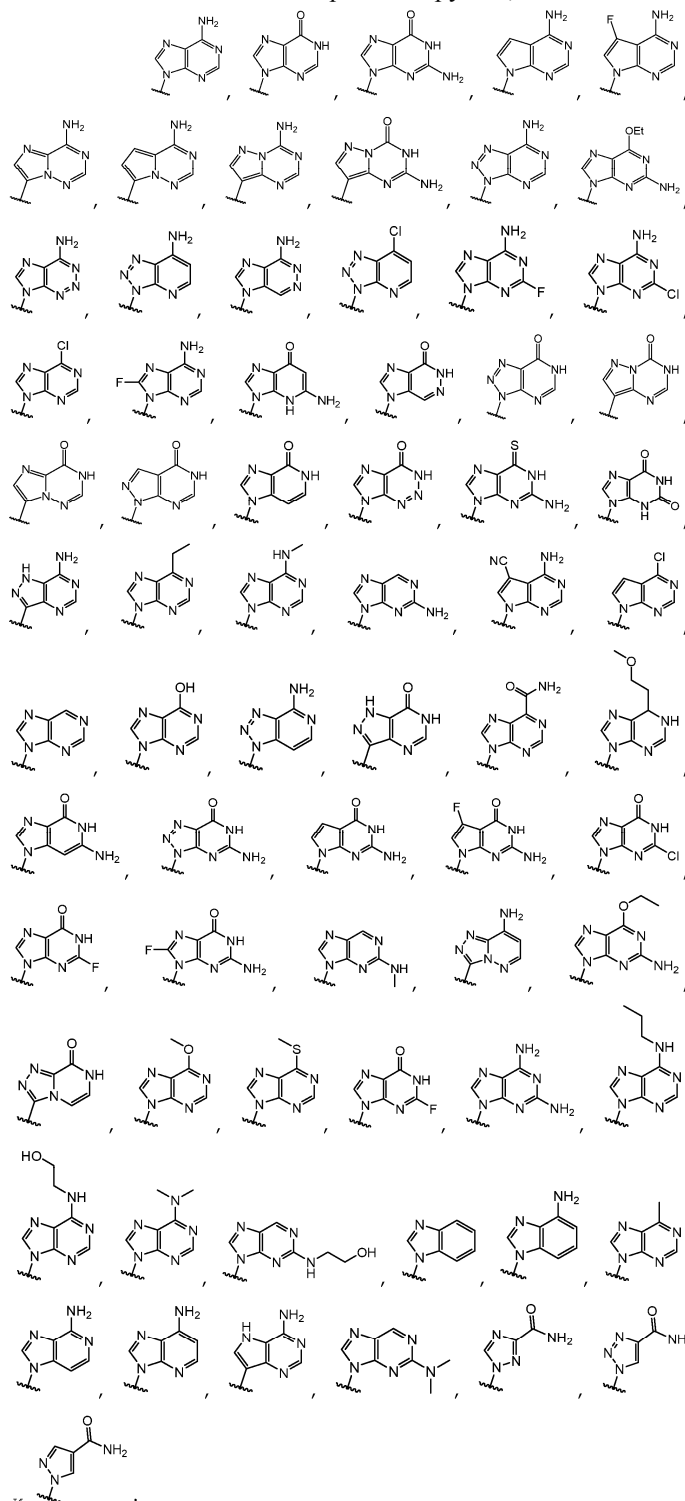
каждый R^9 независимо представляет собой H;

необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^3 .

3. Соединение по п.1, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'b)



или его фармацевтически приемлемую соль,
где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей из



каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹;

R^{1a} представляет собой H;

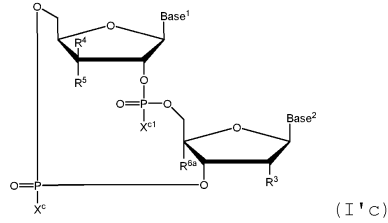
R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C₁-C₆ алкила, где указанный R^{2a}, когда представляет собой C₁-C₆ алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH;

R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C₁-C₆ алкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁-C₆ алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH₂, N₃ и C₁-C₆ алкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁-C₆ алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH;

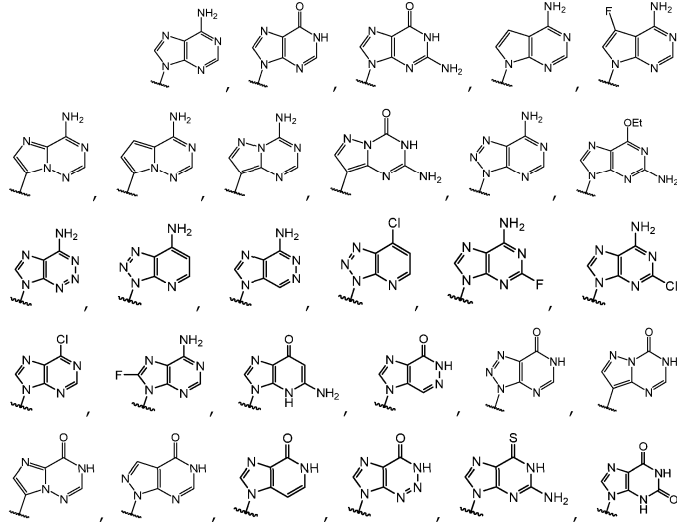
оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из OH и C_1-C_6 алкила, замещенного OH;
 R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила;
каждый R^9 независимо представляет собой H и
необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^3
и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^3 .

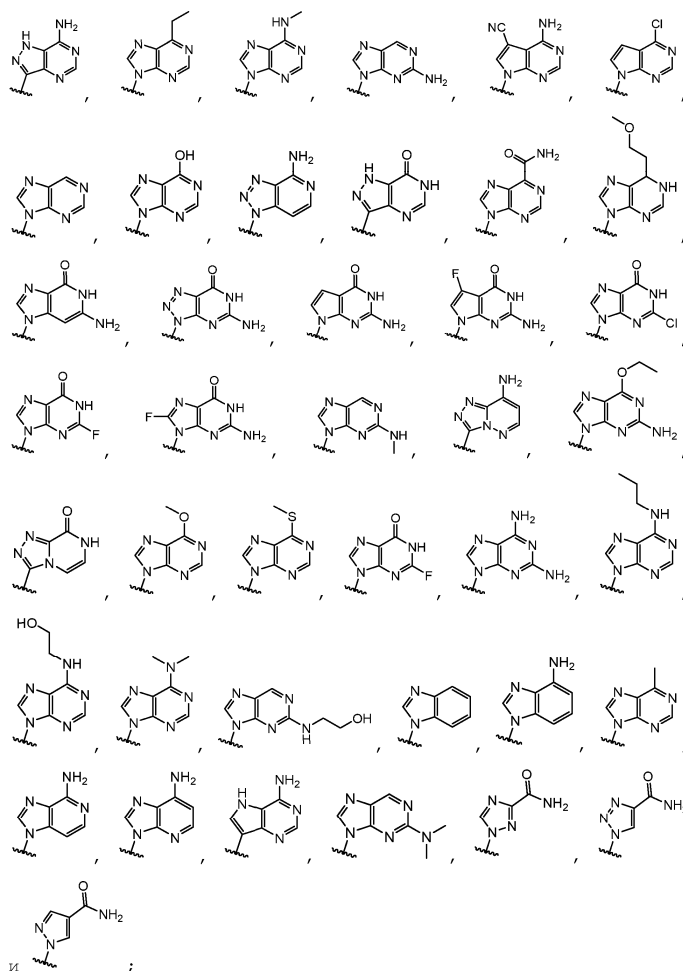
4. Соединение по п.1, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'c)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из





каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ;

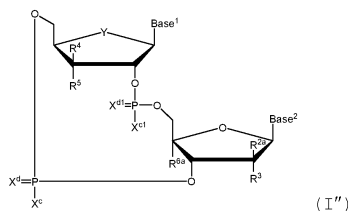
R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1 - C_6 алкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH;

R^4 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и C_1 - C_6 алкила, где указанный R^4 , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH;

R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 и C_1 - C_6 алкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH;

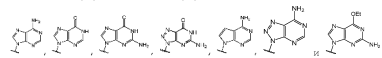
R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F и C_1 - C_6 алкила, где указанный R^{6a} , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; и каждый R^9 независимо представляет собой H.

5. Соединение формулы (I'')



или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



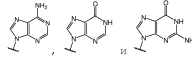
Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ;

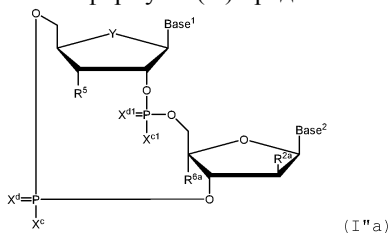
каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S;

R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1 - C_6 алкила;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1 - C_6 алкила;

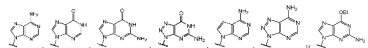
R^4 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и C_1-C_6 алкила;
 R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 , C_1-C_6 алкила и $-O-C_1-C_6$ алкила;
 R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила;
каждый R^9 независимо представляет собой H и необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; и при условии, что когда Y представляет собой O и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, R^{6a} представляет собой H и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из , оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH.

6. Соединение по п.5, где соединение формулы (I'') представляет собой соединение формулы (I''a)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S;

R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила;

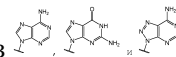
R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 , C_1-C_6 алкила и $-O-C_1-C_6$ алкила;

R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила; и

каждый R^9 независимо представляет собой H.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S;

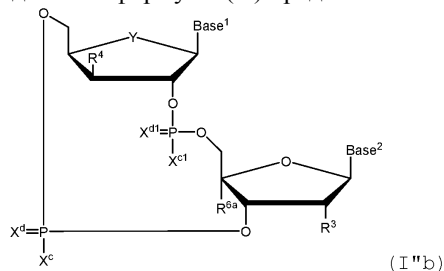
R^{2a} представляет собой F;

R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 , C_1-C_6 алкила и $-O-C_1-C_6$ алкила;

R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила; и

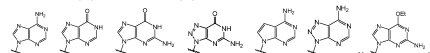
каждый R^9 независимо представляет собой H.

8. Соединение по п.5, где соединение формулы (I'') представляет собой соединение формулы (I''b)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 и SR^9 ;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, OH и C_1-C_6 алкила;

R^4 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и C_1-C_6 алкила;

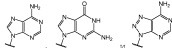
R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, OH, NH_2 , N_3 , C_1-C_6 алкила и $-O-C_1-C_6$ алкила;

R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила; и

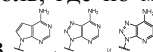
каждый R^9 независимо представляет собой H и

R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, указанный O присоединен в положении R^3 .

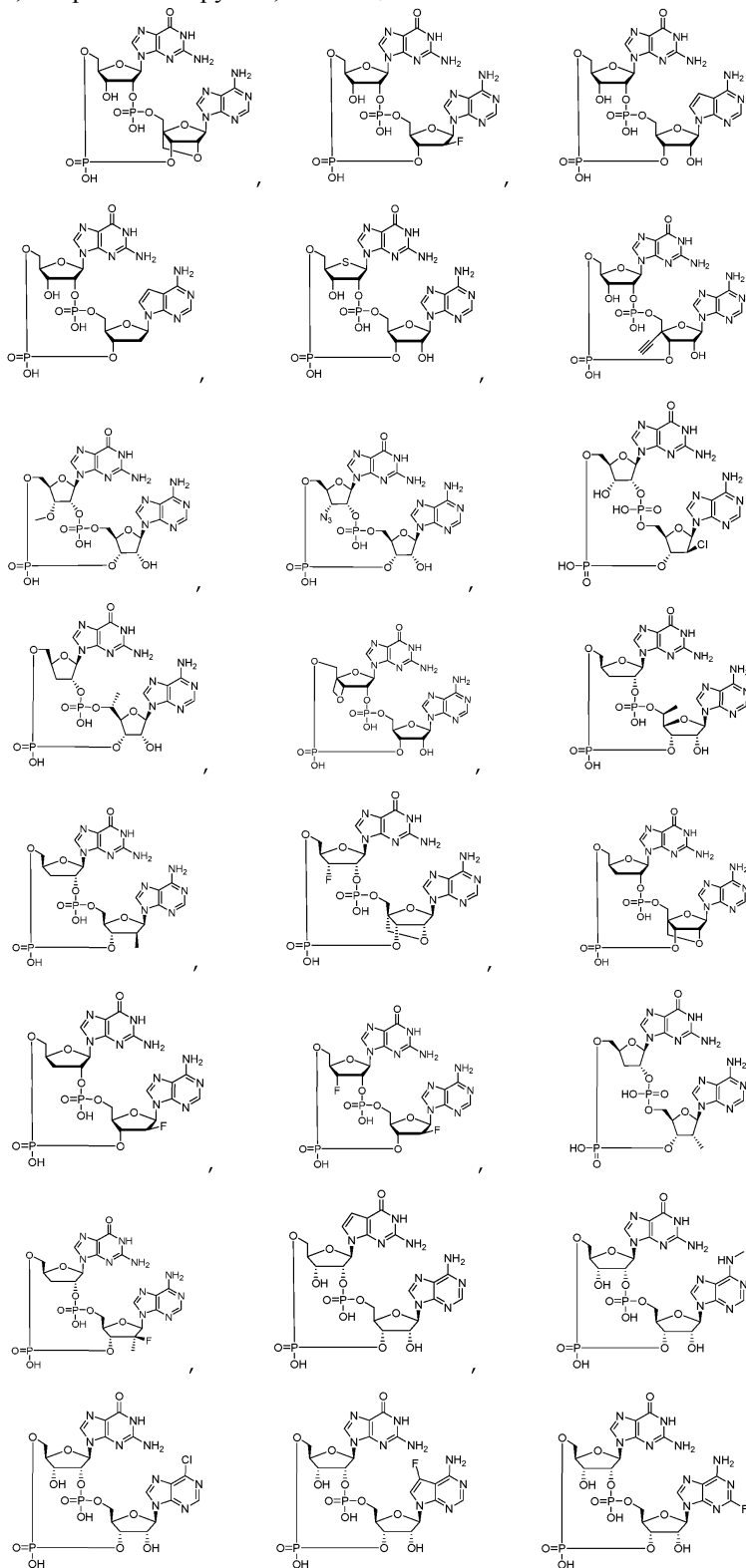
9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



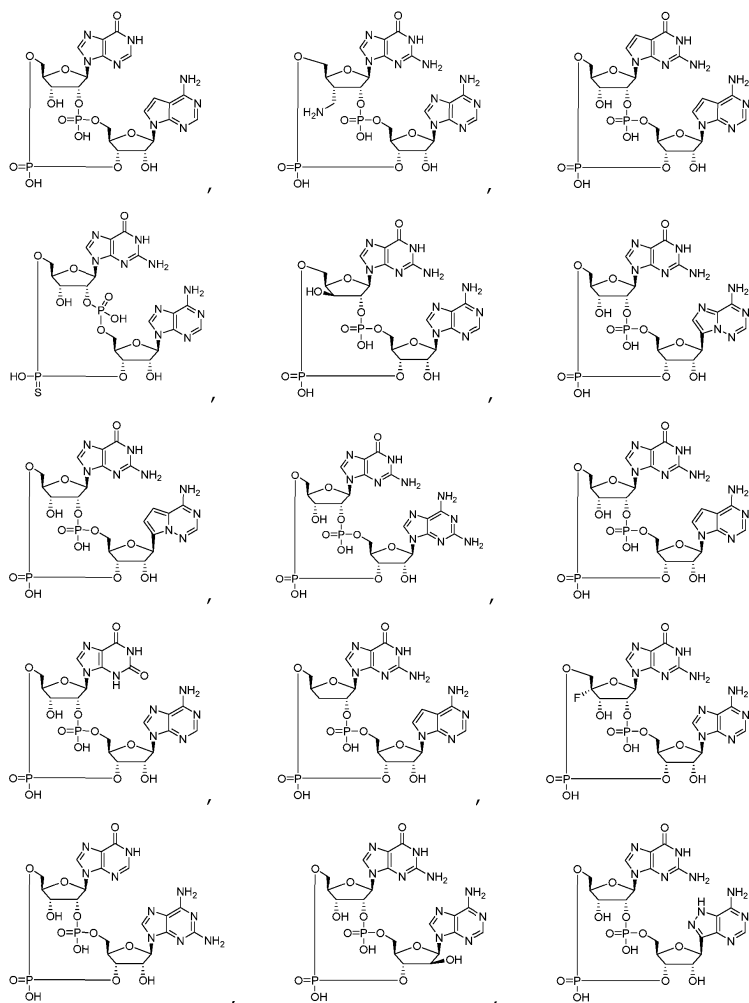
10. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из $Base^1$ и $Base^2$, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из



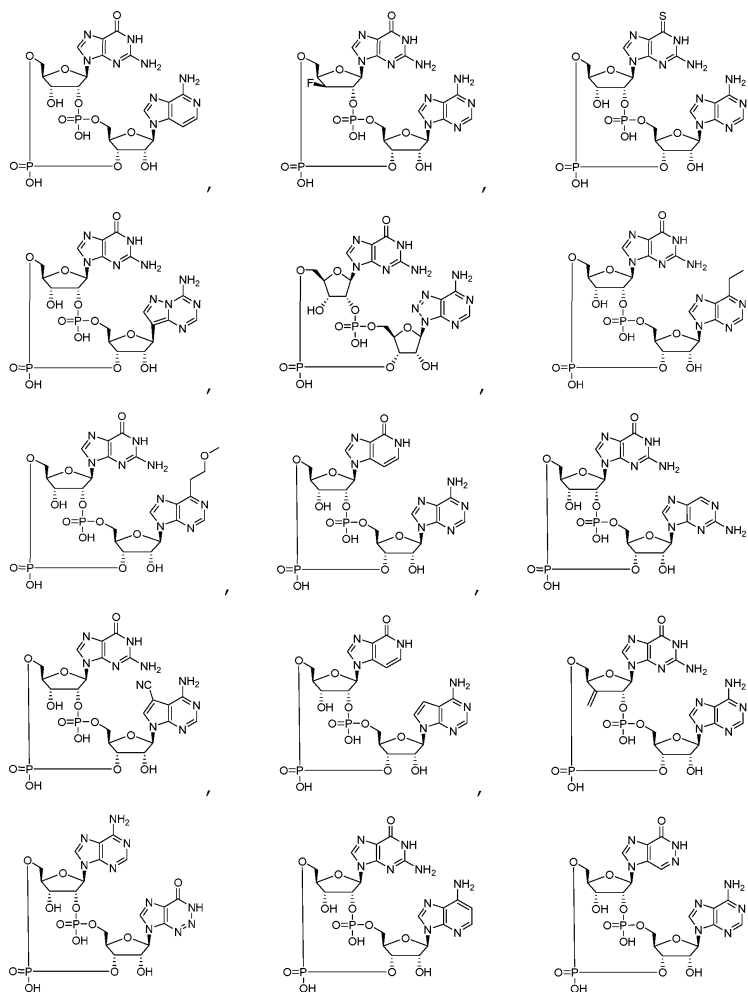
11. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



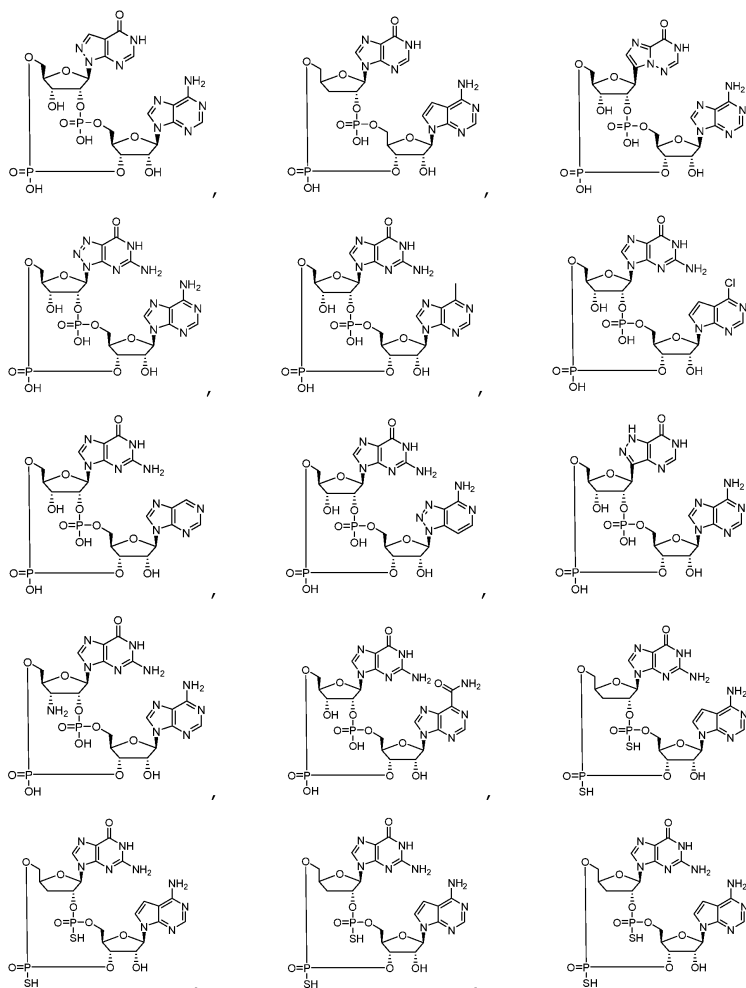
034786



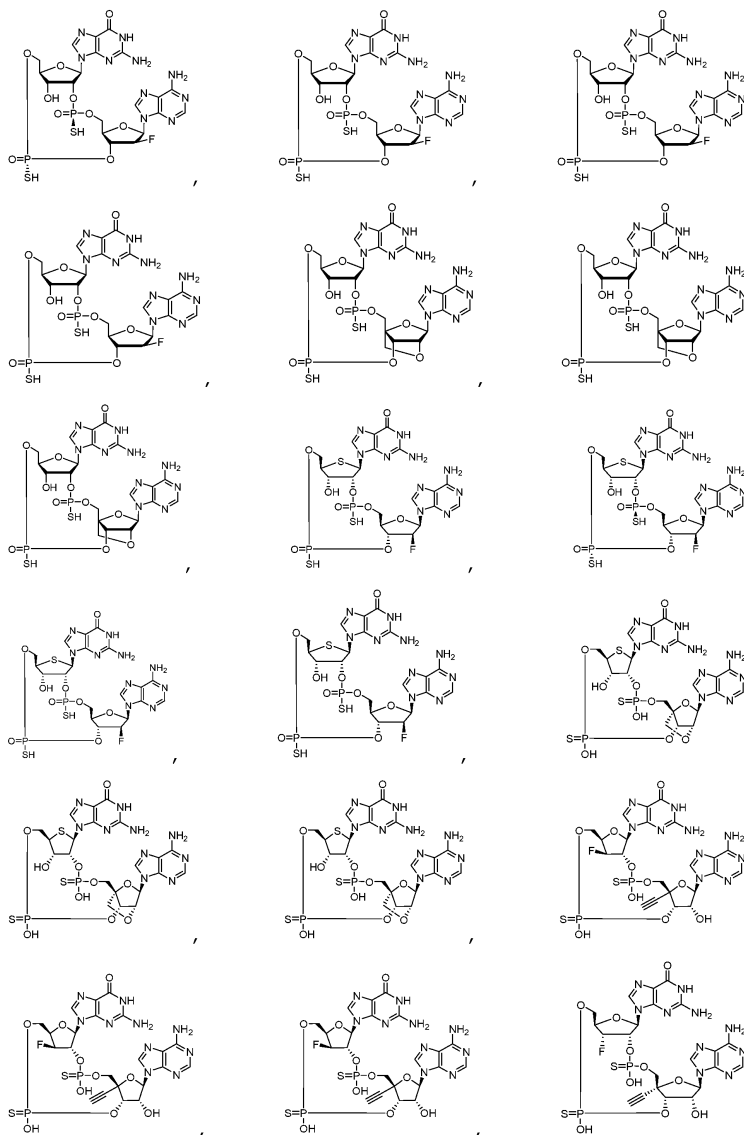
034786



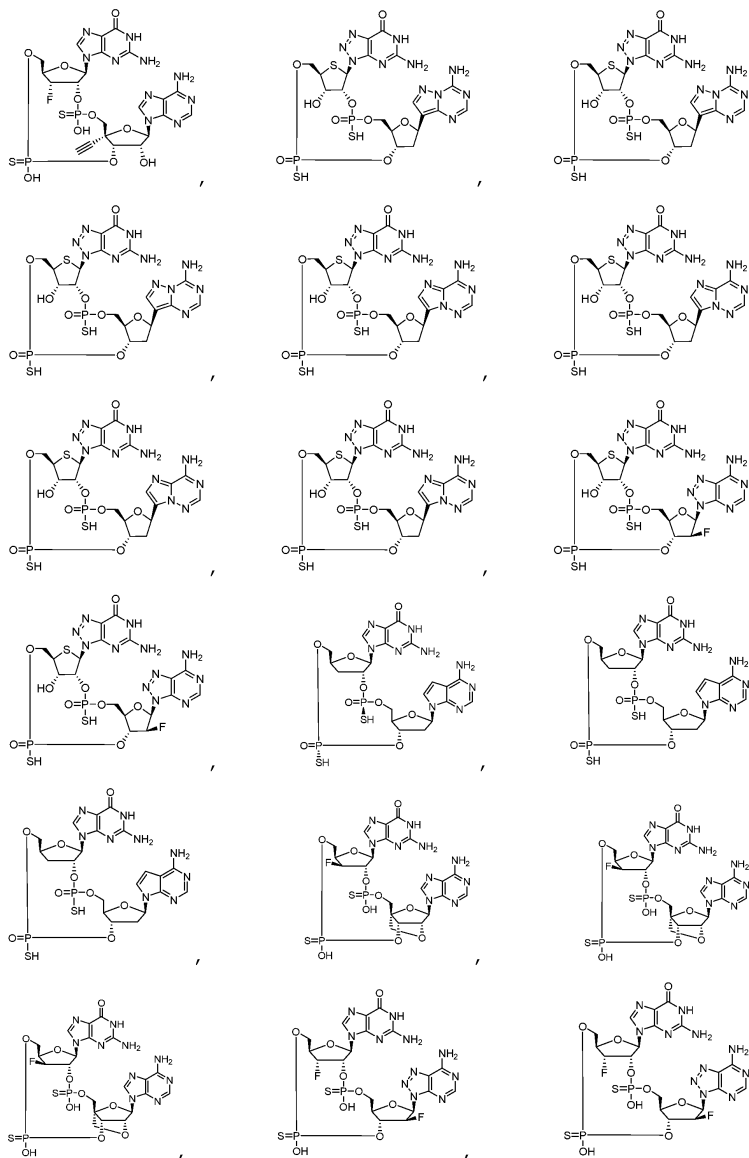
034786



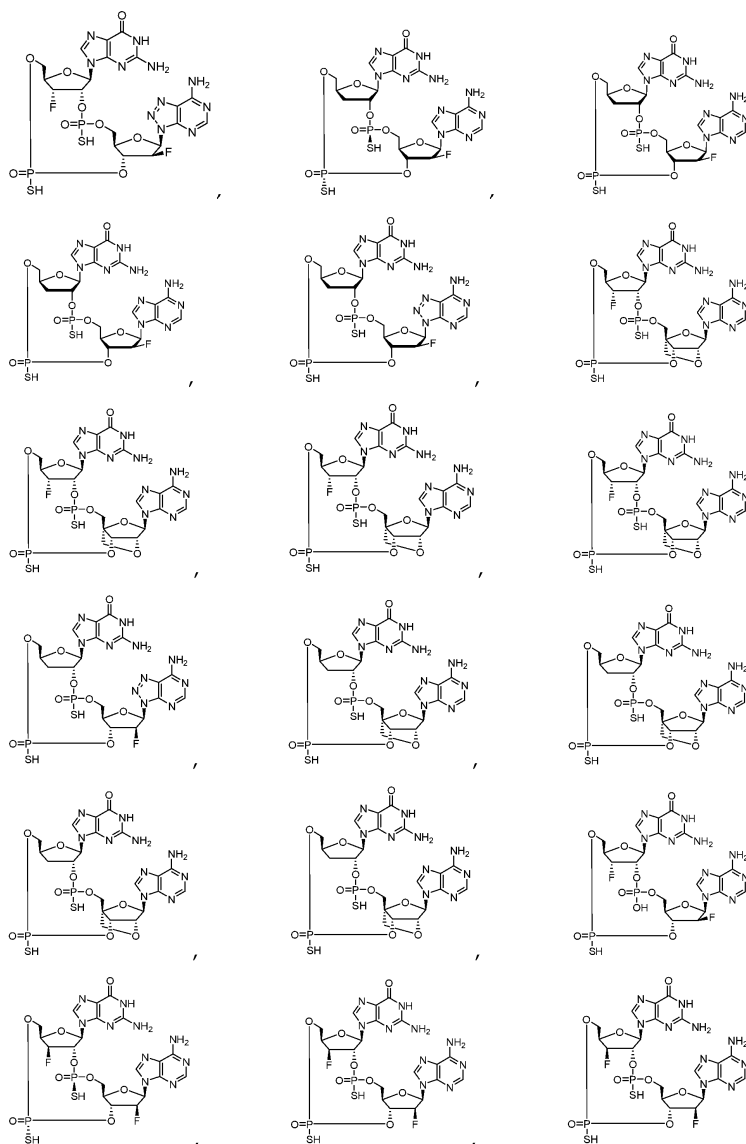
034786



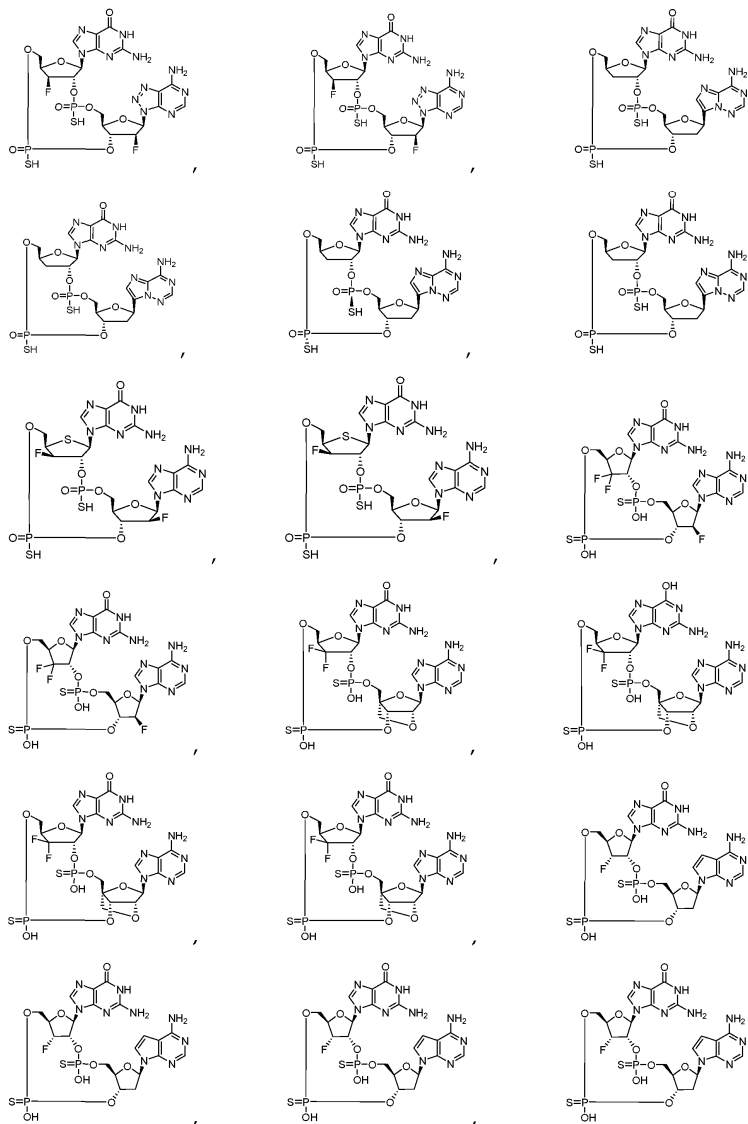
034786



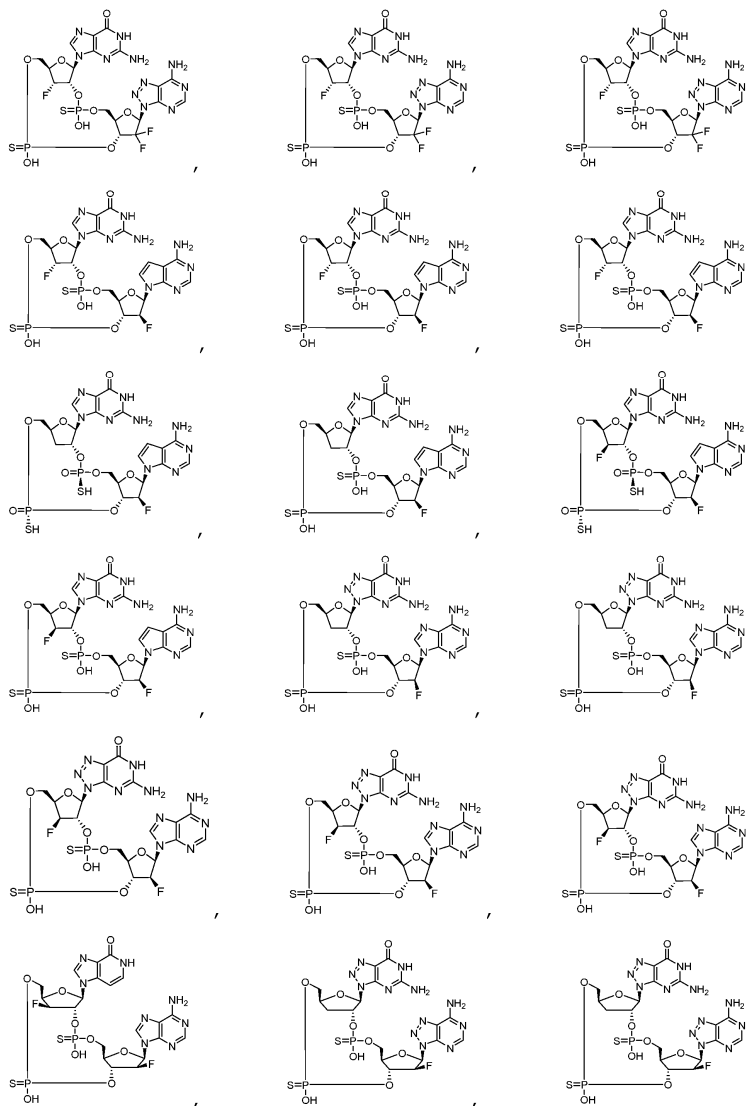
034786



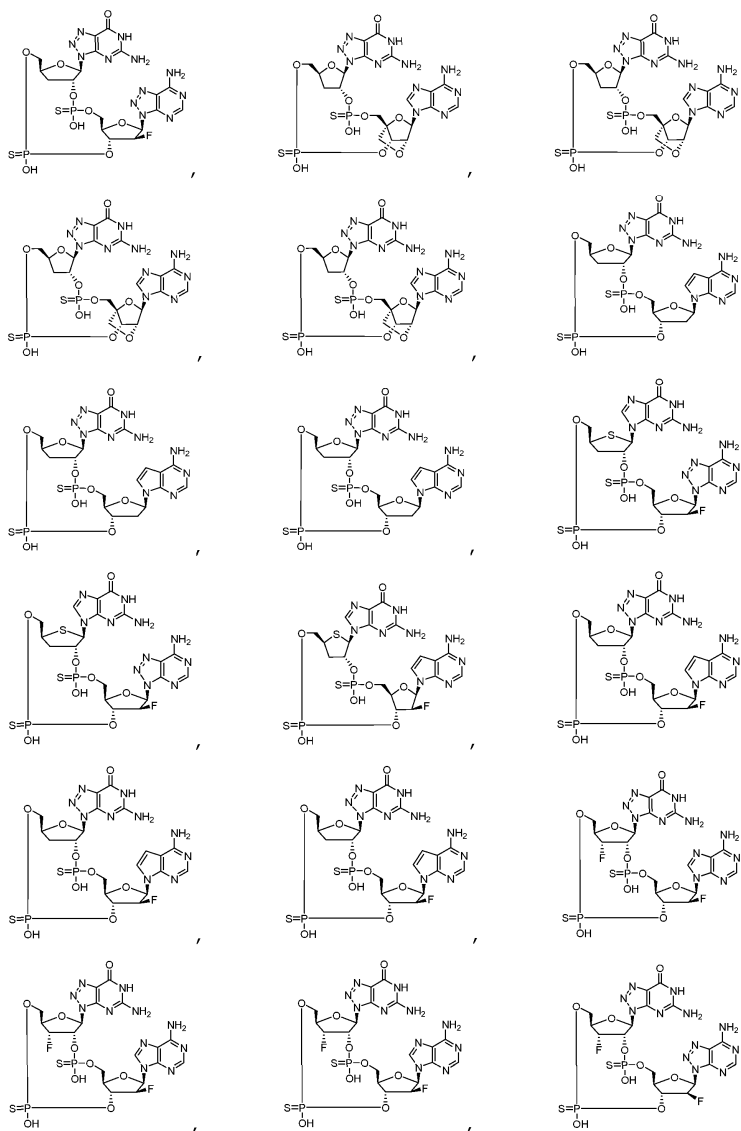
034786



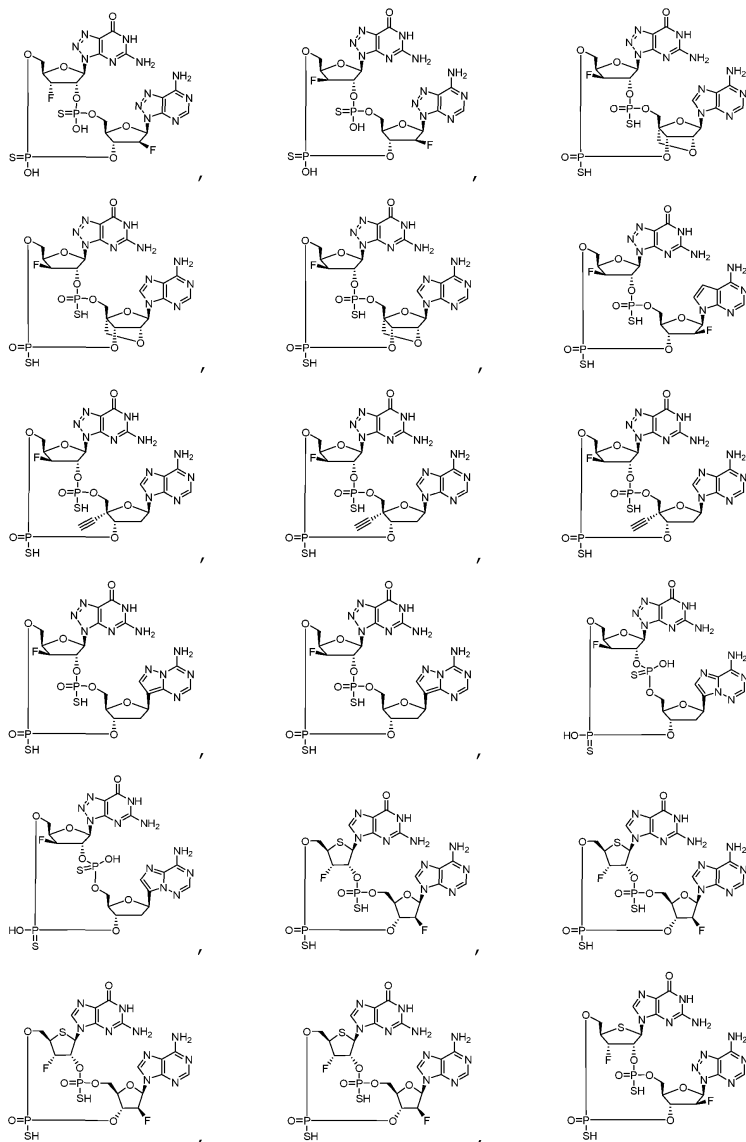
034786



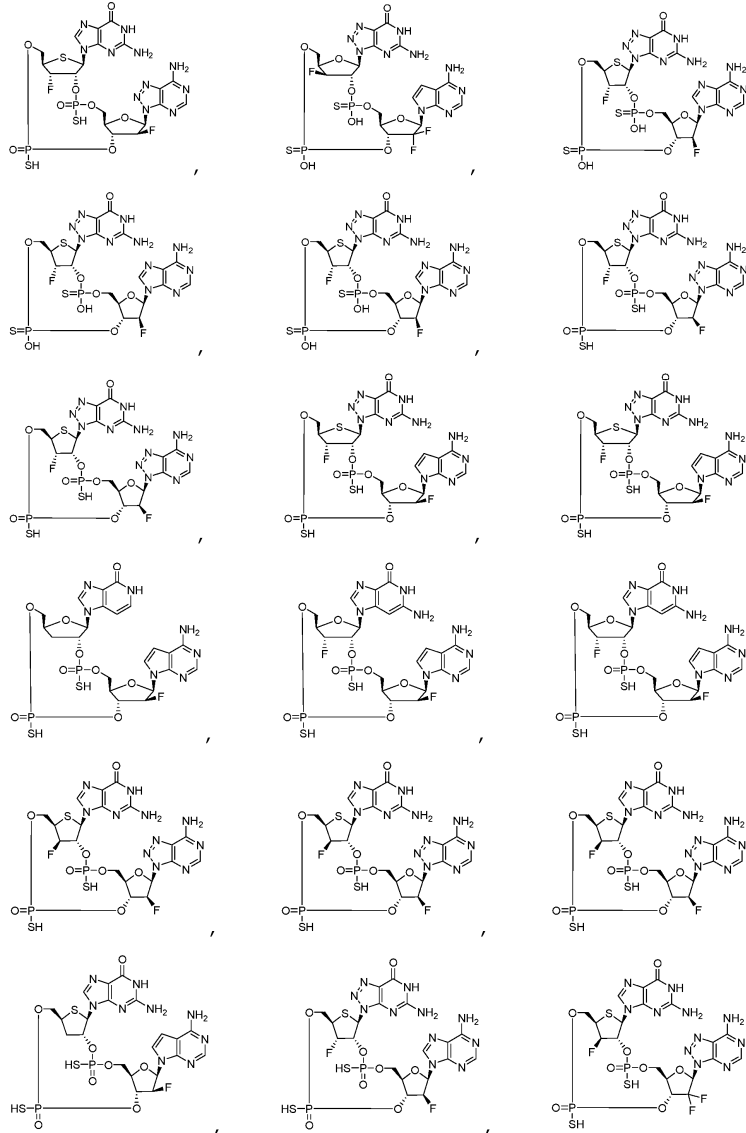
034786



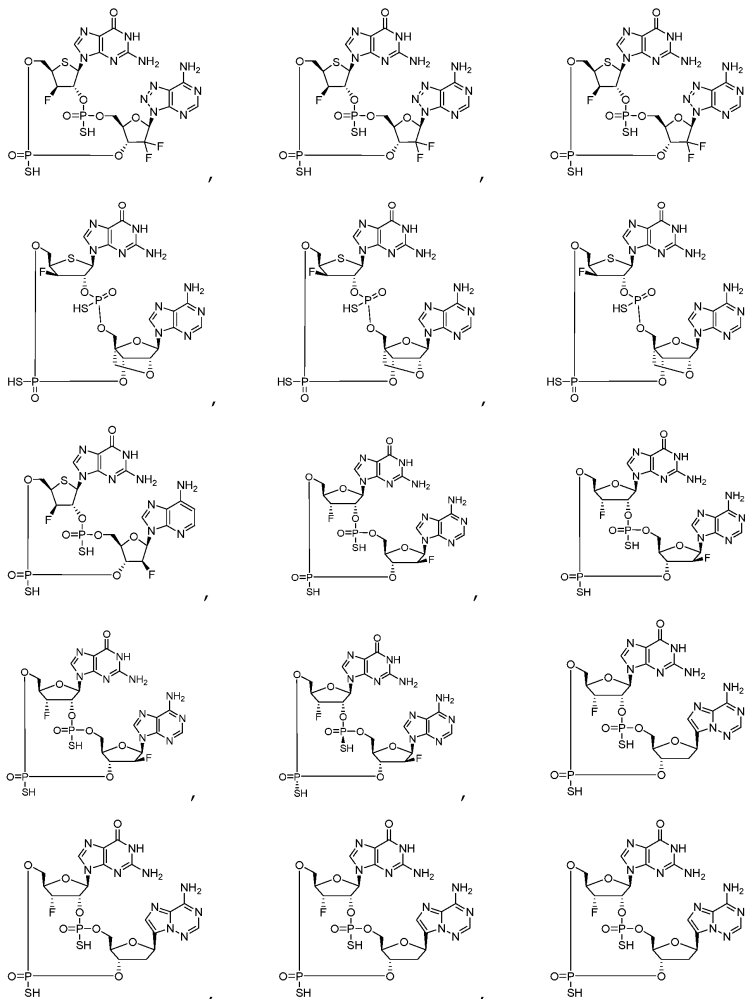
034786



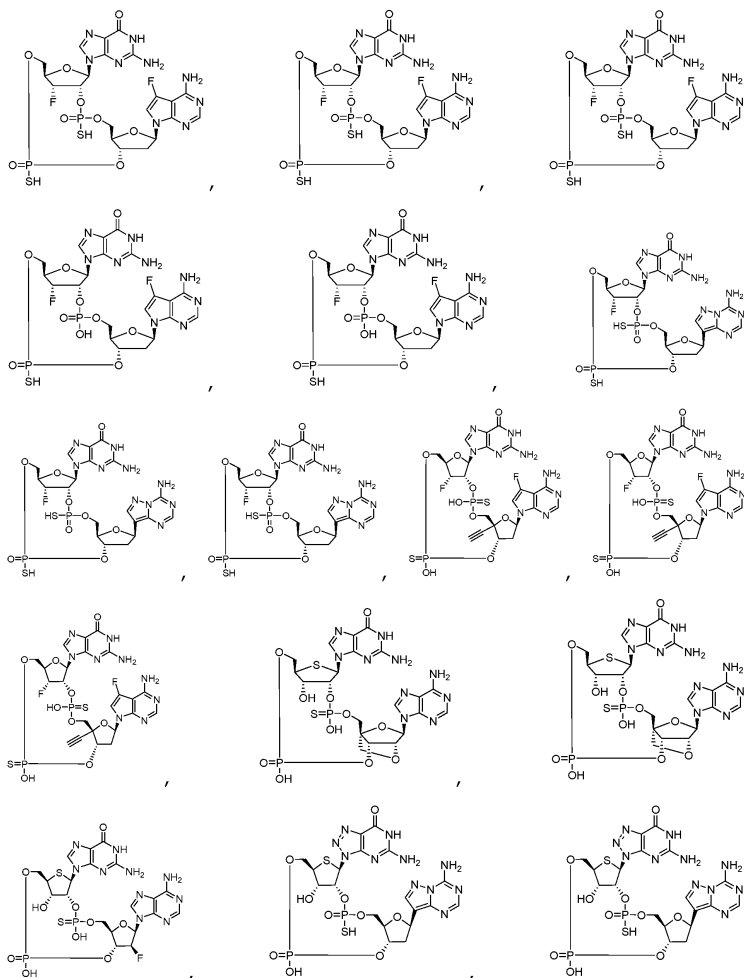
034786



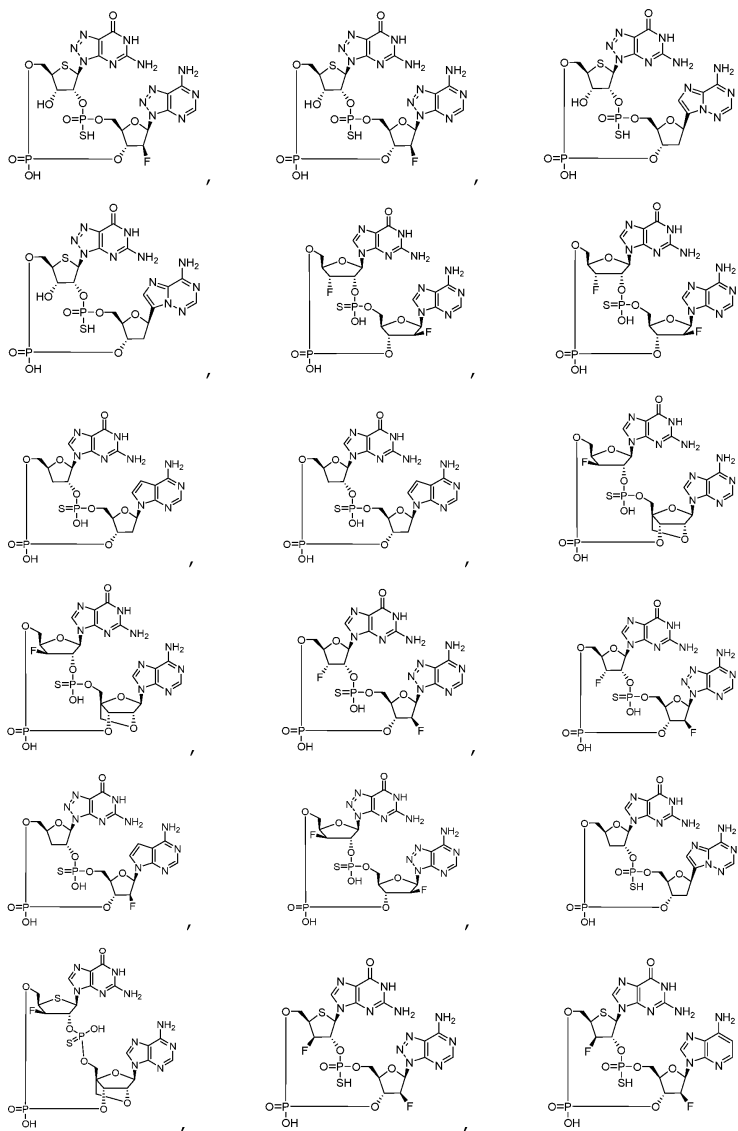
034786



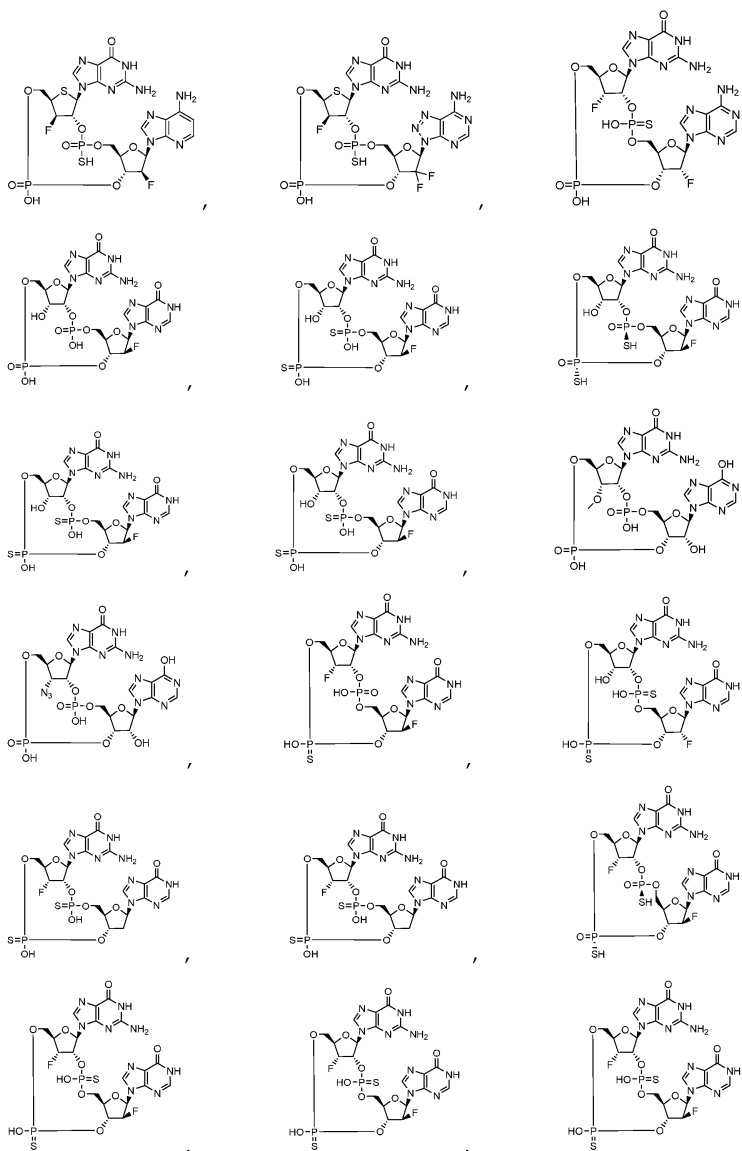
034786



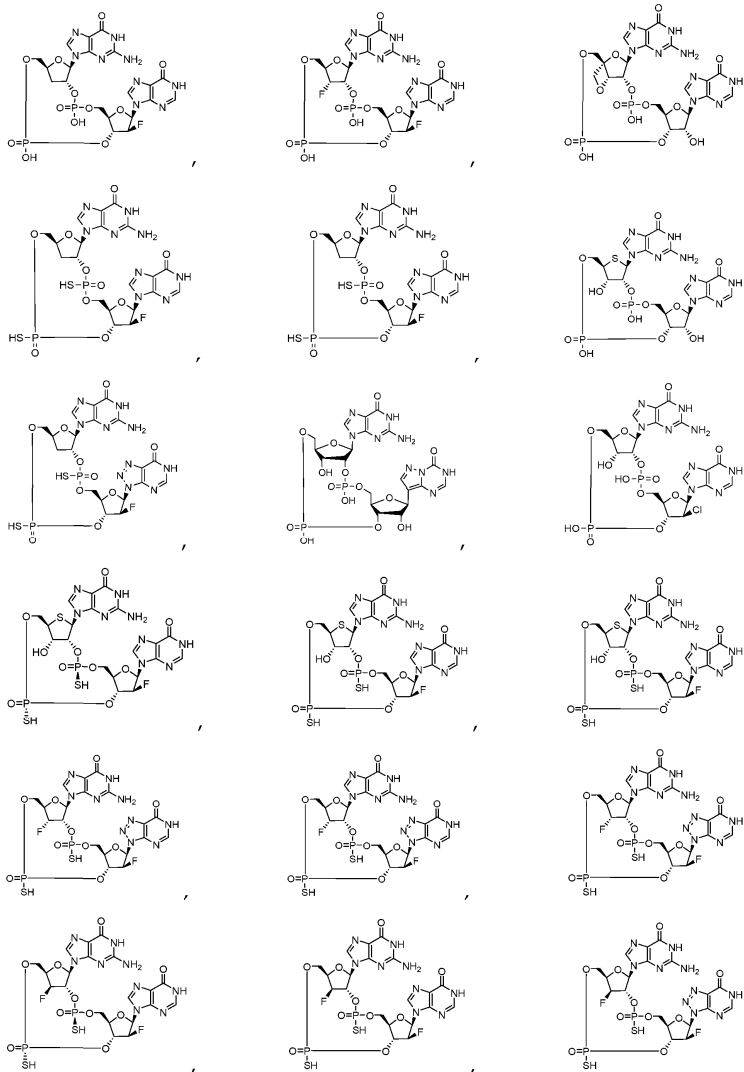
034786



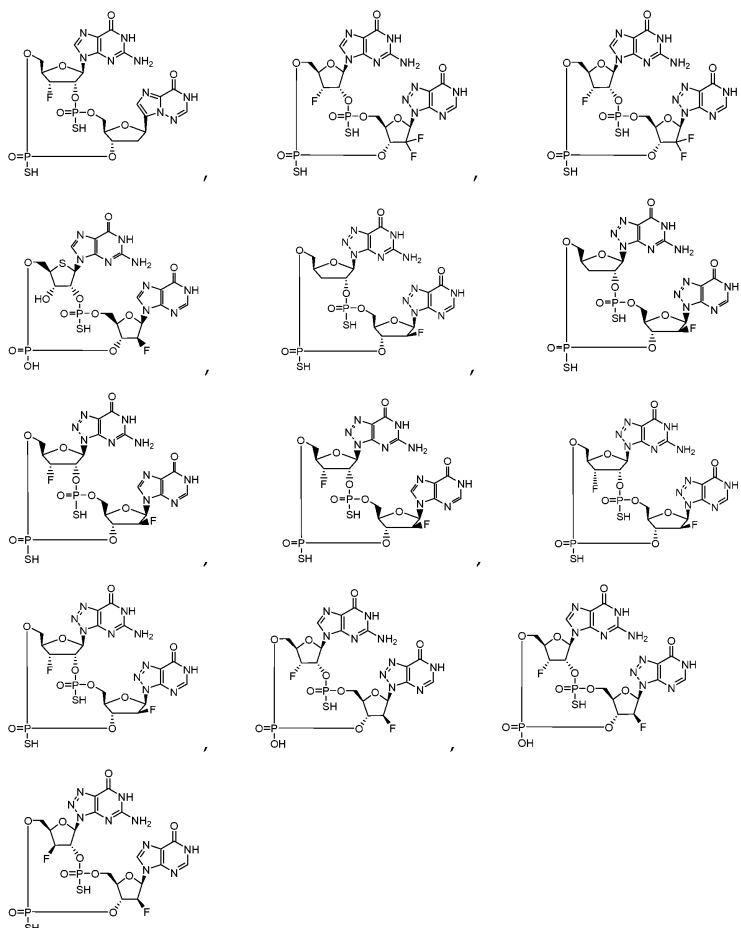
034786



034786

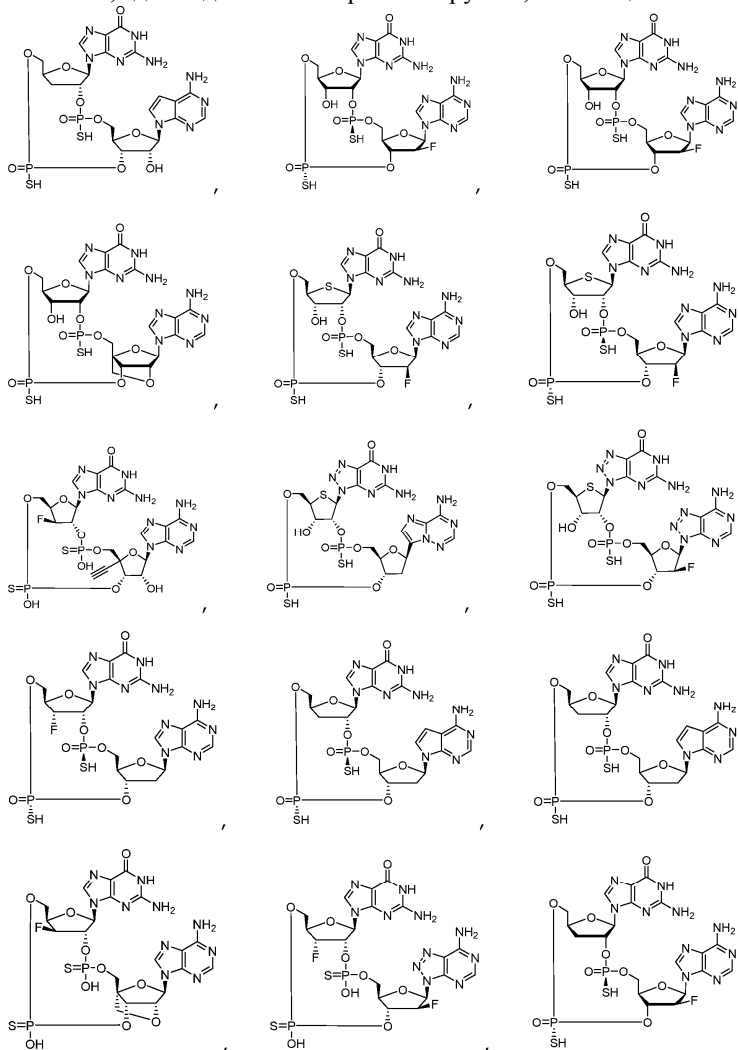


034786

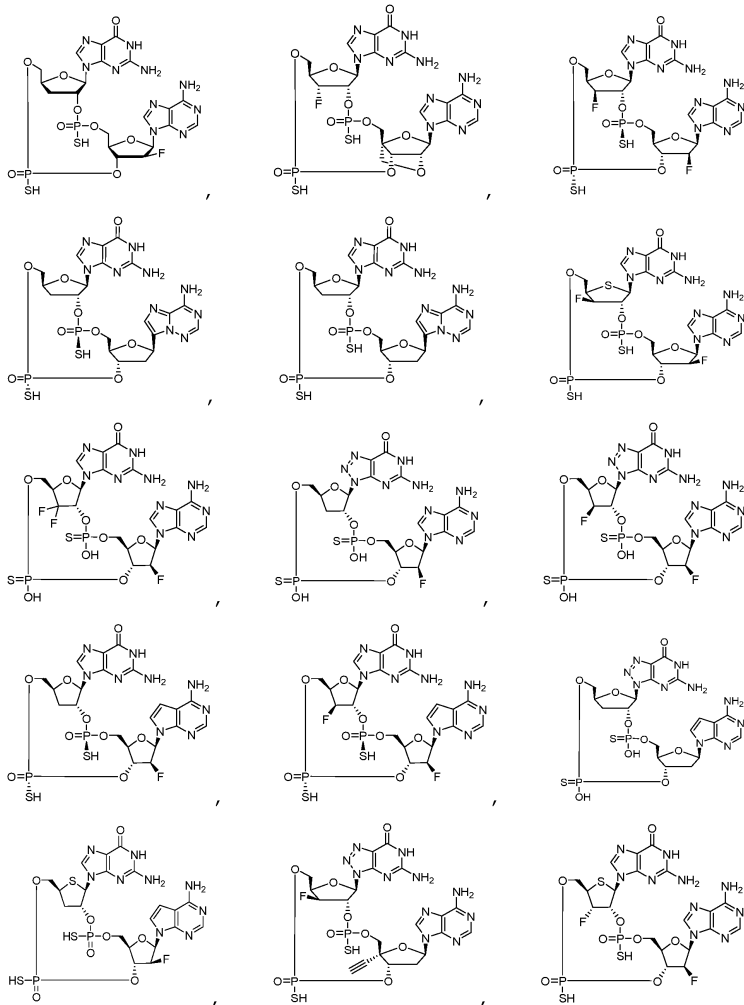


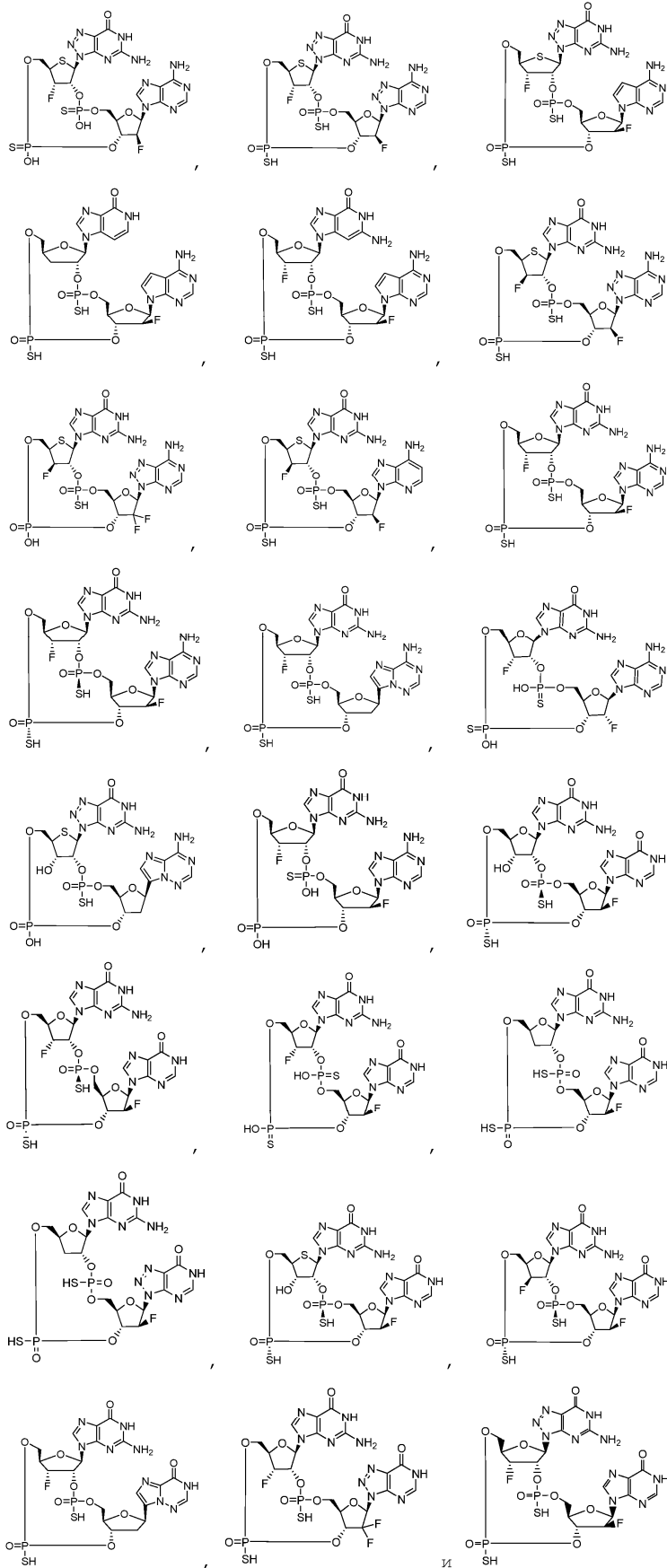
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.11, где соединение выбрано из группы, состоящей из



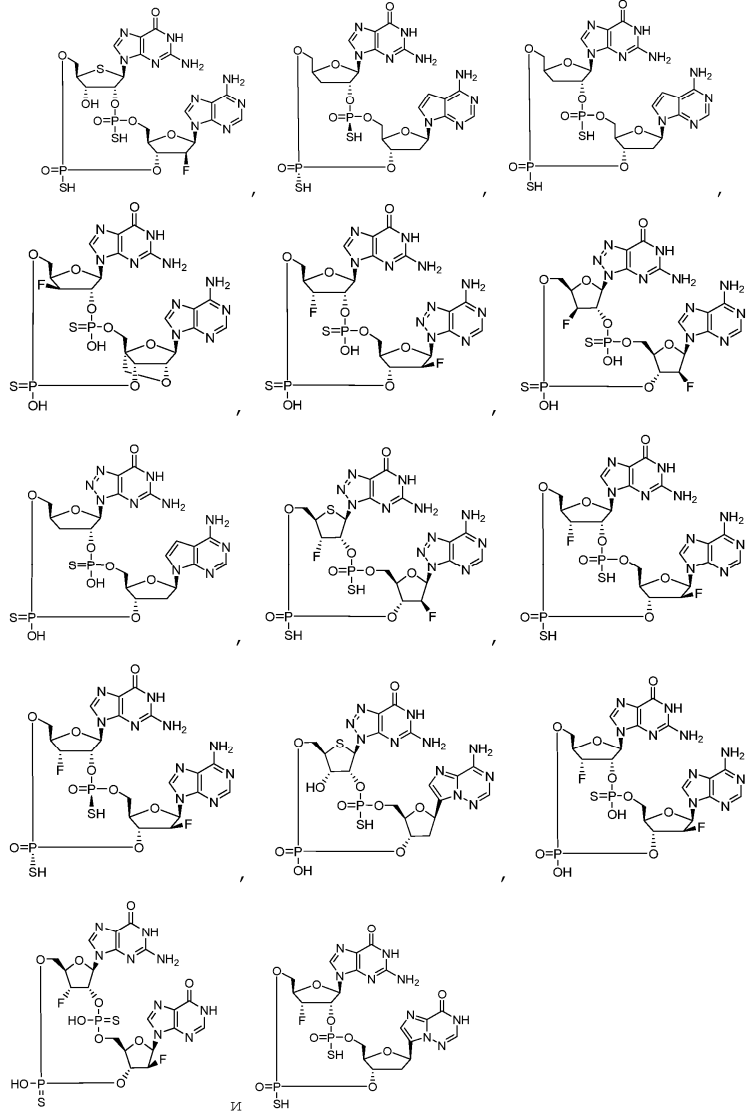
034786





или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.11, где соединение выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция для индукции иммунного ответа у субъекта, содержащая:
 (а) соединение по любому одному из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и
 (б) фармацевтически приемлемый носитель.

