

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035493

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.06.25

(21) Номер заявки  
201491040

(22) Дата подачи заявки  
2012.12.20

(51) Int. Cl. C07H 19/00 (2006.01)  
C07D 473/34 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)  
C12N 9/99 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01)  
A61K 31/708 (2006.01)  
A61K 31/7068 (2006.01)  
A61K 31/7072 (2006.01)  
C07H 19/06 (2006.01)  
C07H 19/14 (2006.01)  
C07H 19/16 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/522 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ, НУКЛЕОТИДЫ И ИХ АНАЛОГИ

(31) 61/579,560; 61/613,836

(32) 2011.12.22; 2012.03.21

(33) US

(43) 2015.01.30

(86) PCT/US2012/071063

(87) WO 2013/096679 2013.06.27

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

(72) Изобретатель:  
Бейгельман Леонид, Ван Гуани,  
Смит Дэвид Бернارد, Деваль Жером,  
Прхавц Мария (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н., Назина Е.Е. (RU)

(56) CHANG, W. ET AL.: "Synthesis and Anti-HCV Activity of 3',4'-Oxetane Nucleosides", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20(15), pages 4539-4543, abstract, figure 3, compounds 4, 6, 8, scheme 1 and table 2

KOZAK, J. ET AL.: "Synthesis of 4'-Trifluoromethyl Nucleoside Analogs", Nucleosides & Nucleotides, (1998), 17(12), pages 2221-2239, abstract, scheme 3, compounds 19 and 23, page 2225

WAGA, T. ET AL.: "Synthesis and Biological Evaluation of 4'-C-Methyl Nucleosides", Nucleosides & Nucleotides, (1996), 15(1-3), pages 287-304, abstract, scheme 3 and 5, compounds 15 and 19, and Biological Activity on page 292

KOHGO, S. ET AL.: "Synthesis of 4'-C-Ethynyl-β-D-arabino- and 4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-β-D-ribo-pentofuranosyl Pyrimidines, and Their Biological Evaluation", Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, (1999), 63(6), pages 1146-1149, scheme 3, compounds 21 and 22 on page 1148

CAS Registry Number 1026639-60-0, STN Entry Date 08 June 2008, see structure

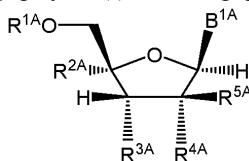
CAS Registry Number 1026065-66-6, STN Entry Date 06 June 2008, see structure

WO-A1-2010030858

EP-A1-2177527

WANG, Q. ET AL.: "Synthesis and Anti-HIV Activity of 2'-Deoxy-2'-Fluoro-4'-C-Ethynyl Nucleoside Analogs", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20(14), pages 4053-4056, abstract, figure 1, compounds 1a, 1b, 2 and scheme 1, pages 4053-4054

(57) В изобретении описаны нуклеозиды формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли



фармацевтические композиции, содержащие один или более нуклеозидов, и способы получения указанных соединений и композиций. Также в настоящем изобретении описаны способы облегчения и/или лечения заболевания и/или состояния, включая инфекцию, вызванную парамиксовирусом и/или ортомиксовирусом, при помощи нуклеозида.

B1

035493

035493 B1

### **Уровень техники**

#### **Область техники**

Настоящее изобретение относится к областям химии, биохимии и медицины. В частности, в настоящем изобретении описаны нуклеозиды, нуклеотиды и их аналоги, фармацевтические композиции, содержащие один или более нуклеозидов, нуклеотидов и их аналогов, и способы получения указанных соединений и композиций. Также в настоящем изобретении описаны способы облегчения и/или лечения парамиксовирусной и/или ортомиксовирусной инфекции при помощи одного или более нуклеозидов, нуклеотидов и их аналогов.

#### **Описание изобретения**

Респираторные вирусные инфекции, в том числе вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, ежегодно поражают и приводят к летальному исходу миллионы людей. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей затрагивают нос, носовые пазухи, глотку и/или гортань. Вирусные инфекции нижних дыхательных путей затрагивают дыхательную систему ниже голосовых связок, включая трахею, бронхи первого порядка и легкие.

Аналоги нуклеозидов представляют собой класс соединений, которые, как было установлено, обладают противовирусной активностью как *in vitro*, так и *in vivo* и, следовательно, являются предметом широкомасштабных исследований в отношении лечения вирусных инфекций. Аналоги нуклеозидов, как правило, представляют собой терапевтически неактивные соединения, которые под воздействием среды организма или вирусных ферментов превращаются в соответствующие активные антиметаболиты, которые, в свою очередь, способны ингибировать полимеразы, задействованные в вирусной или клеточной пролиферации. Активация происходит посредством различных механизмов, таких как присоединение одной или более фосфатных групп, возможно в комбинации с другими метаболическими процессами.

#### **Краткое описание изобретения**

Некоторые из вариантов реализации, описанные в настоящем патенте, относятся к соединению формулы (I), формулы (II) и/или формулы (III) или к фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

Некоторые из вариантов реализации, описанных в настоящем изобретении, относятся к способам облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту, страдающему от парамиксовирусной инфекции, эффективного количества соединения формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. Другие варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к применению соединения формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения лекарственных средств для облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции. Другие варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к соединению формулы (I) или к фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, которые могут быть применены для облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции. Другие варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к способам облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции, которые могут включать приведение клетки, инфицированной парамиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. Некоторые из вариантов реализации, описанных в настоящем изобретении, относятся к способам ингибирования репликации парамиксовируса, которые могут включать приведение клетки, инфицированной парамиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. Например, парамиксовирусная инфекция может быть вызвана генипавирусом, морбилливирусом, респираторным рибовирусом, рибулавиром, пневмовирусом (включая респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию), метапневмовирусом, вирусом Хендра, вирусом Нипах, вирусом кори, вирусом Сендай, вирусом свинки, вирусом парагриппа человека (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 и HPIV-4) и/или метапневмовирусом.

Некоторые из вариантов реализации, описанных в настоящем патенте, относятся к способам облегчения и/или лечения ортомиксовирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту, страдающему от ортомиксовирусной инфекции, эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. Другие варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к применению соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения лекарственных средств для облегчения и/или лечения ортомиксовирусной инфекции. Другие варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к соединению формулы (I) или к фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, которые могут быть применены для облегчения и/или лечения ортомиксовирусной инфекции. Другие варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к способам облегчения и/или лечения ортомиксовирусной инфекции, которые могут включать приведе-

ние клетки, инфицированной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. Некоторые из вариантов реализации, описанных в настоящем изобретении, относятся к способам ингибирования репликации ортомиксовируса, которые могут включать приведение клетки, инфицированной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

Например, ортомиксовирусная инфекция может представлять собой инфекцию гриппа (такую как грипп типа А, В и/или С).

Некоторые из вариантов реализации, описанных в настоящем патенте, относятся к способам облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции и/или ортомиксовирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту, страдающему вирусной инфекции, эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанные в настоящем изобретении, в комбинации с одним или более агентами, описанными в настоящем изобретении. Некоторые из вариантов реализации, описанных в настоящем изобретении, относятся к способам облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции и/или ортомиксовирусной инфекции, которые могут включать приведение клетки, инфицированной вирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, в комбинации с одним или более агентами, описанными в настоящем изобретении.

#### **Краткое описание чертежей**

На фигуре приведены примеры РСВ (респираторно-синцитиальных вирусов).

#### **Подробное описание изобретения**

Семейство Paramyxoviridae представляет собой семейство вирусов, содержащих одноцепочечную РНК. Некоторые роды семейства paramyxoviridae включают генипавирус, морбилливирус, респировирус, рубулавирус, пневмовирус и метапневмовирус. Указанные вирусы могут передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем или при прямом контакте с фомитами. К генипавирусу относятся вирус Хендра и вирус Нипах. К морбилливирусу относится вирус кори. К респировирусам относятся вирус Сендай и вирусы парагриппа человека типов 1 и 3; и к рубулавирусам относятся вирус свинки и вирусы парагриппа человека типов 2 и 4. К метапневмовирусу относится метапневмовирус человека.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) человека, один из видов пневмовируса, может вызывать респираторные инфекции и может быть связан с бронхолитом и пневмонией. Симптомы РСВ инфекции включают кашель, чихание, насморк, жар, снижение аппетита и хрипы. РСВ является наиболее частой причиной бронхолита и пневмонии у детей в возрасте до одного года, распространенной по всему миру, и может являться причиной трахеобронхита у детей старшего возраста и взрослых. В США ежегодно госпитализируют от 75000 до 125000 детей с РСВ. Для взрослых старше 65 лет приблизительно 14000 смертей и 177000 случаев госпитализации относят к РСВ.

В настоящее время варианты лечения людей, инфицированных РСВ, ограничены. Антибиотики, как правило, выписываемые для лечения бактериальных инфекций, и лекарственные средства, отпускаемые без рецепта, не являются эффективными при лечении РСВ и способны только облегчить некоторые из симптомов. В тяжелых случаях для облегчения некоторых из симптомов, таких как хрипы, может быть выписан распыляемый бронходилататор, такой как альбутерол. RespiGram® (PBC-ВВИГ (внутривенный иммуноглобулин), MedImmune, одобренный для детей группы высокого риска в возрасте до 24 месяцев), Synagis® (пализумаб, MedImmune, одобренный для детей группы высокого риска в возрасте до 24 месяцев) и Virzole® (рибавирин в форме аэрозоля, ICN Pharmaceuticals) одобрены для лечения РСВ.

Симптомы кори включают жар, насморк, покраснение глаз и множественные высыпания. У некоторых людей с корью могут развиваться пневмония, ушные инфекции и бронхит. Свинка приводит к отеку слюнных желез. Симптомы свинки включают жар, потерю аппетита и усталость. Часто людям прививку против кори и свинки делают при помощи тривакцины против кори, свинки и коревой краснухи. Вирус парагриппа человека включает четыре серотипа и может приводить к инфекциям верхних и нижних дыхательных путей. Вирус парагриппа человека типа 1 (HPIV-1) может быть связан с крупом; вирус парагриппа человека типа 3 (HPIV-3) может быть связан с бронхолитом и пневмонией. По данным центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) против вируса парагриппа человека нет вакцины.

Грипп представляет собой вирус, содержащий одноцепочечную РНК, и входит в семейство Orthomyxoviridae. В настоящее время различают три вида гриппа; грипп типа А, грипп типа В и грипп типа С. Грипп типа А дополнительно классифицируют на основе поверхностных белков гемагглютинаина (H или HA) и нейраминидазы (N). Существует примерно 16 H антигенов (от H1 до H16) и 9 N антигенов (от N1 до N9). Грипп типа А включает несколько подтипов, в том числе H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2, H10N7. Как и в случае

РСВ, вирусы гриппа могут передаваться от человека к человеку при прямом контакте с инфицированными выделениями и/или поверхностями. Осложнения при гриппозной инфекции включают пневмонию, бронхит и обезвоживание, а также инфекции придаточных пазух носа и ушные инфекции. Лекарственные средства, в настоящее время одобренные FDA (Food and Drug Administration - Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) для применения против гриппозной инфекции, включают амантадин, римантадин, Relenza® (занамибир, GlaxoSmithKline) и Tamiflu® (озельтамивир, Genentech).

Определения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем изобретении, имеют значения, обычно понимаемое специалистом в данной области. Если не указано иное, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, упомянутые в настоящем изобретении, включены в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки. Если не указано иное, в случае существования нескольких определений для термина, применяемого в настоящем изобретении, предпочтительным является определение, описанное в данном разделе.

Согласно настоящему патенту любая из "R" групп, таких как, без ограничений, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>4A</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6A</sup>, R<sup>7A</sup>, R<sup>8A</sup>, R<sup>9A</sup>, R<sup>10A</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup>, R<sup>14A</sup>, R<sup>15A</sup>, R<sup>16A</sup>, R<sup>17A</sup>, R<sup>18A</sup>, R<sup>19A</sup>, R<sup>20A</sup>, R<sup>21A</sup>, R<sup>22A</sup>, R<sup>23A</sup>, R<sup>24A</sup>, R<sup>25A</sup>, R<sup>26A</sup>, R<sup>27A</sup>, R<sup>28A</sup>, R<sup>29A</sup>, R<sup>30A</sup>, R<sup>31A</sup>, R<sup>32A</sup>, R<sup>33A</sup>, R<sup>34A</sup>, R<sup>35A</sup>, R<sup>36A</sup>, R<sup>37A</sup>, R<sup>38A</sup>, представляет собой заместитель, который может быть присоединен к указанному атому. R группа может быть замещенной или незамещенной. Если две "R" группы описаны, как "совместно образующие", R группы и атом, к которому они присоединены, могут образовывать циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил или гетероцикл. Например, без ограничений, если R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> группы описаны, как "совместно образующие", это означает, что они ковалентно связаны друг с другом с образованием кольца



Кроме того, если две "R" группы описаны, как "совместно образующие" с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены с образованием кольца, R группы не ограничиваются заместителями, описанными ранее.

Во всех случаях при описании "возможно замещенной" группы указанная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более указанными заместителями. Аналогично, если "незамещенная или замещенная" группа является замещенной, заместитель(и) может(могут) быть выбран(ы) из одного или более указанных заместителей. Если не указан ни один заместитель, это означает, что указанная "возможно замещенная" или "замещенная" группа может быть замещена одной или более группами, индивидуально и независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, защищенного гидроксила, алкокси, ацила, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксы, защищенного С-карбоксы, О-карбоксы, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо, amino, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы и защищенных производных указанных кислот.

Применяемый в настоящем изобретении термин "C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>", в котором "a" и "b" представляют собой целые числа, относится к количеству атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или к количеству атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, циклоалкинильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклильной группы. Т.е., алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо циклоалкенила, кольцо циклоалкинила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероалициклила может содержать от "a" до "b" атомов углерода, включительно. Так, например, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильная" группа относится ко всем алкильным группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, т.е. CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- и (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Если при описании алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, циклоалкинильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклильной группы не указаны значения "a" и "b", подразумевается самый широкий диапазон, описанный в указанных определениях.

Термин "алкил", применяемый в настоящем изобретении, относится к линейным и разветвленным углеводородным цепям, состоящим из полностью насыщенных (без двойных или тройных связей) углеводородных групп. Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (во всех случаях при описании в настоящем изобретении числовой диапазон, такой как "от 1 до 20", относится к каждому целому числу в пределах указанного диапазона; например "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, из 2 атомов углерода, из 3 атомов углерода и т.д. вплоть до 20 атомов углерода, включительно, хотя настоящее определение также охватывает случай применения термина "алкил" без указания числового диапазона). Алкильная группа также может представлять собой алкил средней длины, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа также может представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа в соединениях может быть обозначена, как "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" или аналогичными обозначениями. Как пример,

обозначение "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" указывает, что в алкильной цепи находится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильную цепь выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, вторбутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "алкенил", применяемый в настоящем изобретении, относится к алкильной группе, которая содержит линейную и разветвленную углеводородную цепь с одной или более двойными связями. Алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "алкинил", применяемый в настоящем изобретении, относится к алкильной группе, которая содержит линейную и разветвленную углеводородную цепь с одной или более тройными связями. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "циклоалкил", применяемый в настоящем патенте, относится к полностью насыщенным (без двойных или тройных связей) моно- или полициклической углеводородной кольцевой системе. Если циклоалкил состоит из двух или более колец, кольца могут быть конденсированы друг с другом. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 кольцевых атомов или от 3 до 8 кольцевых атомов. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин "циклоалкенил", применяемый в настоящем патенте, относится к моно- или полициклической углеводородной кольцевой системе, содержащей одну или более двойные связи в, по меньшей мере, одном кольце; причем при наличии более чем одной, двойной связи, они не образуют полностью делокализованную π-электронную кольцевую систему (в противном случае группа будет являться "арильной", как определено в настоящем изобретении). Если циклоалкенил состоит из двух или более колец, кольца могут быть конденсированы друг с другом. Циклоалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "циклоалкинил", применяемый в настоящем патенте, относится к моно- или полициклической углеводородной кольцевой системе, содержащей одну или более тройные связи в, по меньшей мере, одном кольце. При наличии более чем одной, тройной связи, они не образуют полностью делокализованную π-электронную кольцевую систему. Если циклоалкинил состоит из двух или более колец, кольца могут быть конденсированы друг с другом. Циклоалкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "арил", применяемый в настоящем изобретении, относится к карбоциклической (только атомы углерода) моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе (включая конденсированные кольцевые системы, в которых карбоциклические кольца имеют общую химическую связь) с полностью делокализованной π-электронной кольцевой системой. Количество атомов углерода в арильной группе может варьироваться. Например, арильная группа может представлять собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арильную группу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арильную группу или C<sub>6</sub>арильную группу. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "гетероарил", применяемый в настоящем патенте, относится к моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной системой π-электронов), которая содержит один или более гетероатомы, т.е. элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу. Количество кольцевых атомов в гетероарильной группе может варьироваться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 кольцевых атомов, от 5 до 10 кольцевых атомов или от 5 до 6 кольцевых атомов. Кроме того, термин "гетероарил" включает конденсированные кольцевые системы, в которых два кольца, например по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термины "гетероцикл" и "гетероалицикл", применяемые в настоящем изобретении, относятся к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти- и вплоть до 18-членных моноциклических, бициклических и трициклических кольцевых систем, образованных атомами углерода совместно с 1-5 гетероатомами. Гетероцикл может содержать одну или более ненасыщенные связи, расположенные таким образом, что не образуется полностью делокализованная π-электронная кольцевая система. Гетероатом(ы) представляет(ют) собой элемент(ы), отличный(е) от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильные или тиокарбонильные функциональные группы, таким образом, определение включает оксосистемы и

тиосистемы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если гетероцикл состоит из двух или более колец, кольца могут быть конденсированы друг с другом. Кроме того, любой из атомов азота в гетероалицикле может быть кватернизован. Гетероциклические и гетероалициклические группы могут быть незамещенными или замещенными. Примеры указанных "гетероциклических" или "гетероалициклических" групп включают, но не ограничиваются ими, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин-N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидион, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидропиран, тиаморфолин, сульфоксид тиаморфолина, сульфон тиаморфолина и бензоконденсированные аналоги указанных соединений (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилендиоксифенил).

Термины "аралкил" и "арил(алкил)", применяемые в настоящем патенте, относятся к арильной группе, в качестве заместителя присоединенной через группу низшего алкилена. Группа низшего алкилена и арильная группа аралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилалкил, 3-фенилалкил и нафтилалкил.

Термины "гетероаралкил" и "гетероарил(алкил)", применяемые в настоящем изобретении, относятся к гетероарильной группе, в качестве заместителя присоединенной через группу низшего алкилена. Группа низшего алкилена и гетероарильная группа гетероаралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенилалкил, 3-тиенилалкил, фурилалкил, тиенилалкил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил, имидазолалкил и бензоконденсированные аналоги указанных соединений.

Термины "(гетероалициклический)алкил" и "(гетероциклический)алкил", применяемые в настоящем изобретении, относятся к гетероциклической или гетероалициклической группе, в качестве заместителя присоединенной через группу низшего алкилена. Группа низшего алкилена и гетероциклическая группа (гетероалициклический)алкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил, (пиперидин-4-ил)этил, (пиперидин-4-ил)пропил, (тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил и (1,3-тиазинан-4-ил)метил.

"Группы низших алкиленов" представляют собой связующие группы с линейной цепью из фрагментов  $-CH_2-$ , связывающие молекулярные фрагменты через свои концевые атомы углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метилен ( $-CH_2-$ ), этилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропилен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) и бутилен ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ). Группа низшего алкилена может быть замещена путем замены одного или более атомов водорода группы низшего алкилена на заместитель(и), из числа указанных в определении "замещенный".

Термин "алкокси", применяемый в настоящем изобретении, относится к формуле  $-OR$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил определенные в настоящем изобретении. Неограничивающий список алкоксигрупп включает метокси, этокси, n-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), n-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкоксигруппа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "ацил", применяемый в настоящем изобретении, относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу или арилу, в качестве заместителя присоединенному через карбонильную группу. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "гидроксиалкил", применяемый в настоящем патенте, относится к алкильной группе, в которой один или более атомы водорода заменены на гидроксигруппу. Гидроксиалкильные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "галогеналкил", применяемый в настоящем патенте, относится к алкильной группе, в которой один или более атомы водорода заменены на галоген (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Указанные группы включают, но не ограничиваются ими, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "галогеналкокси", применяемый в настоящем патенте, относится к алкоксигруппе, в которой один или более атомы водорода заменены на галоген (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Указанные группы включают, но не ограничиваются ими, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси и 2-фторизобутокси.

Галогеналкоксигруппа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "арилтио", применяемый в настоящем изобретении, относится к  $RS-$ , где R представляет собой арил, включая, но не ограничиваясь им, фенил. Арилтиогруппа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "сульфенил", применяемый в настоящем изобретении, относится к "-SR" группе, в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "сульфинил", применяемый в настоящем изобретении, относится к "-S(=O)-R" группе, в которой R может быть таким же, как определено для сульфенила. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "сульфонил", применяемый в настоящем изобретении, относится к "SO<sub>2</sub>R" группе, в которой R может быть таким же, как определено для сульфенила. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

"О-карбокsigруппа" относится к "RC(=O)O-" группе, в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил, как определено в настоящем изобретении. О-карбокsigруппа может быть замещенной или незамещенной.

Термины "сложный эфир" и "С-карбоксии" относятся к "-C(=O)OR" группе, в которой R может быть таким же, как определено для О-карбоксии. Сложный эфир и С-карбоксии могут быть замещенными или незамещенными.

"Тиокарбонильная" группа относится к "-C(=S)R" группе, в которой R может быть таким же, как определено для О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

"Тригалогенметансульфонильная" группа относится к "X<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>-" группе, в которой каждый из X представляет собой галоген.

"Тригалогенметансульфонамидогруппа" относится к "X<sub>3</sub>CS(O)<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-" группе, в которой каждый из X представляет собой галоген, и R<sub>A</sub> представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил.

Термин "амино", применяемый в настоящем изобретении, относится к -NH<sub>2</sub> группе.

Термин "гидрокси", применяемый в настоящем изобретении, относится к -OH группе.

Термин "цианогруппа" относится к "-CN" группе.

Термин "азидо", применяемый в настоящем изобретении, относится к -N<sub>3</sub> группе.

Термин "изоцианатогруппа" относится к "-NCO" группе.

Термин "тиоцианатогруппа" относится к "-CNS" группе.

Термин "изотиоцианатогруппа" относится к "-NCS" группе.

Термин "меркаптогруппа" относится к "-SH" группе.

Термин "карбонильная" группа относится к C=O группе.

Термин "S-сульфонамидогруппа" относится к "-SO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" группе, в которой R<sub>A</sub> и R<sub>B</sub> независимо могут представлять водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. S-сульфонамидогруппа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "N-сульфонамидогруппа" относится к "RSO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-" группе, в которой R и R<sub>A</sub> независимо могут представлять водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. N-сульфонамидогруппа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "О-карбамильная" группа относится к "-OC(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" группе, в которой R<sub>A</sub> и R<sub>B</sub> независимо могут представлять водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. О-карбамильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "N-карбамильная" группа относится к "ROC(=O)N(R<sub>A</sub>)-" группе, в которой R и R<sub>A</sub> независимо могут представлять водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. N-карбамильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "О-тиокарбамильная" группа относится к "-OC(=S)-N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" группе, в которой R<sub>A</sub> и R<sub>B</sub> независимо могут представлять водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. О-тиокарбамильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "N-тиокарбамильная" группа относится к "ROC(=S)N(R<sub>A</sub>)-" группе, в которой R и R<sub>A</sub> независимо могут представлять водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. N-тиокарбамильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "С-амидогруппа" относится к "-C(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" группе, в которой R<sub>A</sub> и R<sub>B</sub> независимо могут представлять водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. С-амидогруппа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "N-амидогруппа" относится к "RC(=O)N(R<sub>A</sub>)-" группе, в которой R и R<sub>A</sub> независимо могут представлять водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероалициклил)алкил. N-амидогруппа может быть замещенной или незамещенной.

Термин "атом галогена" или "галоген", применяемый в настоящем изобретении, означает любой из стабильных атомов 7 группы периодической таблицы элементов, таких как фтор, хлор, бром и иод.

В случае отсутствия указания количества заместителей (например, для галогеналкила) группа может содержать один или более заместителей. Например, "галогеналкил" может содержать один или более одинаковых или различных галогенов. В качестве другого примера, "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксифенил" может содержать одну или более одинаковых или различных алкоксигруппы с цепями из одного, двух или трех атомов.

Если не указано иное, аббревиатуры для любых защитных групп, аминокислот и других соединений применяются в настоящем изобретении в соответствии с традиционным применением, общепринятыми аббревиатурами или рекомендациями комиссии IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре (см. Biochem. 11:942-944 (1972)).

Термин "нуклеозид" применяется в настоящем изобретении в своем обычном значении, понятном специалистам в данной области, и относится к соединению, состоящему из фрагмента возможно замещенной пентозы или фрагмента модифицированной пентозы, присоединенного к гетероциклическому основанию или его таутомеру при помощи N-гликозидной связи, например, присоединенного в 9 положении пуринового основания или в 1 положении пиримидинового основания. Примеры включают, но не ограничиваются ими, рибонуклеозид, содержащий фрагмент рибозы, и дезоксирибонуклеозид, содержащий фрагмент дезоксирибозы. Фрагмент модифицированной рибозы представляет собой фрагмент пентозы, в которой атом кислорода заменен на атом углерода и/или атом углерода заменен на атом серы или кислорода. "Нуклеозид" представляет собой мономер, который может иметь замещенное основание и/или сахарный фрагмент. Кроме того, нуклеозид может быть включен в состав более крупных полимеров и олигомеров ДНК и/или РНК. В некоторых случаях нуклеозид может представлять собой лекарственное средство из группы нуклеозидных аналогов.

Термин "нуклеотид" применяется в настоящем изобретении в своем обычном значении, понятном специалистам в данной области, и относится к нуклеозиду, содержащему сложный эфир фосфорной кислоты, присоединенный к фрагменту пентозы, например, в 5' положении.

Термин "гетероциклическое основание", применяемый в настоящем изобретении, относится к возможно замещенному гетероциклилу, содержащему азот, который может быть присоединен к фрагменту возможно замещенной пентозы или фрагменту модифицированной пентозы. В некоторых вариантах реализации гетероциклическое основание может быть выбрано из возможно замещенного пуринового основания, возможно замещенного пиримидинового основания и возможно замещенного триазольного основания (например, из 1,2,4-триазола). Термин "пуриновое основание" применяется в настоящем изобретении в своем обычном значении, понятном специалистам в данной области, и включает таутомеры. Аналогично, "пиримидиновое основание" применяется в настоящем изобретении в своем обычном значении, понятном специалистам в данной области, и включает таутомеры. Неограничивающий список возможно замещенных пуриновых оснований включает пурин, аденин, гуанин, гипоксантин, ксантин, аллоксантин, 7-алкилгуанин (например, 7-метилгуанин), теобромин, кофеин, мочевую кислоту и изогуанин. Примеры пиримидиновых оснований включают, но не ограничиваются ими, цитозин, тимин, урацил, 5,6-дигидроурацил и 5-алкилцитозин (например, 5-метилцитозин). Примером возможно замещенного триазольного основания является 1,2,4-триазол-3-карбоксамид. Другие неограничивающие примеры гетероциклических оснований включают диаминопурин, 8-оксо-N<sup>6</sup>-алкиладенин (например, 8-оксо-N<sup>6</sup>-метиладенин), 7-дезаксантин, 7-дезагуанин, 7-дезааденин, N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-этанцитозин, N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-этан-2,6-диаминопурин, 5-галогенурацил (например, 5-фторурацил и 5-бромуррацил), псевдоизоцитозин, изоцитозин, изогуанин и другие гетероциклические основания, описанные в патентах США № 5432272 и 7,125,855, включенных в настоящую заявку посредством ссылки исключительно для представления дополнительных гетероциклических оснований. В некоторых вариантах реализации гетероциклическое основание может быть возможно замещенным аминоксиппой(ами) или енольной(ыми) защитной(ыми) группой(ами).

Термин "аминоксипота, присоединенная через -N" относится к аминоксипоте, которая присоединена к указанному фрагменту при помощи аминоксиппы или монозамещенной аминоксиппы главной цепи. Если аминоксипота присоединена, как аминоксипота, присоединенная через -N, один из атомов водорода, входящих в состав аминоксиппы или монозамещенной аминоксиппы главной цепи, отсутствует, и аминоксипота присоединена через атом азота. Аминоксипоты, присоединенные через -N, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "сложноэфирное производное аминоксипоты, присоединенной через -N" относится к аминоксипоте, в которой карбоксийная группа главной цепи превращена в сложноэфирную группу. В некоторых вариантах реализации сложноэфирная группа имеет формулу, выбранную из алкил-O-C(=O)-, циклоалкил-O-C(=O)-, арил-O-C(=O)- и арил(алкил)-O-C(=O)-. Неограничивающий список сложноэфир-

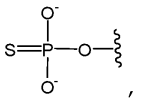
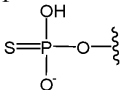
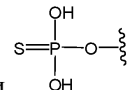
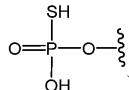


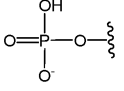
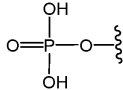
ных групп включает замещенные и незамещенные варианты следующих групп: метил-О-С(=О)-, этил-О-С(=О)-, н-пропил-О-С(=О)-, изопропил-О-С(=О)-, н-бутил-О-С(=О)-, изобутил-О-С(=О)-, трет-бутил-О-С(=О)-, неопентил-О-С(=О)-, циклопропил-О-С(=О)-, циклобутил-О-С(=О)-, циклопентил-О-С(=О)-, циклогексил-О-С(=О)-, фенил-О-С(=О)-, бензил-О-С(=О)- и нафтил-О-С(=О)-. Сложноэфирные производные аминокислот, присоединенных через -N, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "аминокислота, присоединенная через -O" относится к аминокислоте, которая присоединена к указанному фрагменту при помощи гидроксигруппы карбоксильной группы главной цепи. Если аминокислота присоединена, как аминокислота, присоединенная через -O, атом водорода, входящий в состав гидроксигруппы карбоксильной группы главной цепи, отсутствует, и аминокислота присоединена через атом кислорода. Аминокислоты, присоединенные через O, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "аминокислота", применяемый в настоящем патенте, относится к любой аминокислоте (как к стандартным, так и к нестандартным аминокислотам), включая, но не ограничиваясь ими, α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты и δ-аминокислоты. Примеры подходящих аминокислот включают, но не ограничиваются ими, аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин.

Дополнительные примеры подходящих аминокислот включают, но не ограничиваются ими, орнитин, гипузин, 2-аминоизомаляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этилглицин, альфа-пропилглицин и норлейцин.

Термины "фосфоротиоат" и "фосфотиоат" относятся к соединению общей формулы , его протонированным формам (например,  и ) и их таутомерам (например, ).

Термин "фосфат" применяется в настоящем изобретении в своем обычном значении, понятном специалистам в данной области, и включает его протонированные формы (например,  и ). Термины "монофосфат", "дифосфат" и "трифосфат" применяются в настоящем изобретении в своих обычных значениях, понятных специалистам в данной области, и включают протонированные формы.

Термины "защитная группа" и "защитные группы", применяемые в настоящем изобретении, относятся к любому атому или группе атомов, которые присоединяют к молекуле для защиты групп, присутствующих в молекуле, от нежелательных химических реакций. Примеры защитных групп описаны в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, и в J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, включенных в настоящую заявку посредством ссылки исключительно для представления подходящих защитных групп. Защитная группа может быть выбрана таким образом, чтобы она являлась устойчивой в конкретных условиях реакции и легко удалялась при помощи подходящих способов, известных в данной области. Неограничивающий список защитных групп включает бензильную; замещенную бензильную; алкилкарбонильные и алкоксикарбонильные (например, трет-бутоксикарбонильную (BOC), ацетильную или изобутирильную); арилалкилкарбонильные и арилалкоксикарбонильные (например, бензилоксикарбонильную); замещенную метиловую эфирную (например, метоксиметиловую эфирную); замещенную этиловую эфирную; замещенную бензиловую эфирную; тетрагидропириллиловую эфирную; силильные (например, триметилсилильную, триэтилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную, триизопропилсилилоксиметильную, [2-(триметилсилил)этокси]метильную или трет-бутилдифенилсилильную); сложноэфирные (например, сложноэфирную группу бензойной кислоты); карбонатные (например, метоксиметилкарбонатную); сульфатные (например, тозилатную или мезилатную); ациклические кетальные (например, диметилацетальную); циклические кетальные (например, 1,3-диоксановую, 1,3-диоксолановые и кетальные группы, описанные в настоящем изобретении); ациклические ацетальные; циклические ацетальные (например, ацетальные группы, описанные в настоящем изобретении); ациклические полуацетальные; циклические полуацетальные; циклические дитиокетальные (например, 1,3-дитиановую или 1,3-дитиолановую); сложные ортоэфирные (например, сложные ортоэфирные группы, описанные в настоящем изобретении) и триарилметильные группы (например, тритильную, монометокситритильную (MMTr); 4,4'-диметокситритильную (DMTr); 4,4',4"-триметокситритильную (TMTr); и триарилметильные группы, описанные в настоящем изобретении).

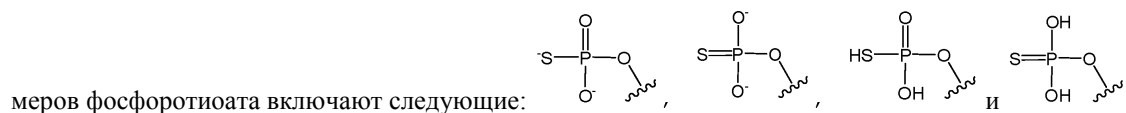
Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, не вызывает значитель-

ного раздражения в организме, в который ее вводят, и не подавляет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых вариантах реализации соль представляет собой соль присоединения кислоты. Фармацевтические соли могут быть получены путем взаимодействия соединения с неорганическими кислотами, такими как галогенводородная кислота (например, соляная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены путем взаимодействия соединения с неорганическими кислотами, такими как алифатические или ароматические карбоновые или сульфоновые кислоты, например, муравьиная, уксусная, янтарная, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, никотиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, п-толуолсульфоновая, салициловая или нафталинсульфоновая кислоты. Фармацевтические соли также могут быть получены путем взаимодействия соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция или магния, соль органического основания, такая как дициклогексилламин, N-метил-D-глюкамин, трис-(гидроксиэтил)метиламин, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкиламин, циклогексилламин, триэтаноламин, этилендиамин, и соли аминокислот, таких как аргинин и лизин.

Если не указано иное, термины и фразы, применяемые в настоящем изобретении, и их вариации, особенно в пунктах прилагаемой формулы изобретения, следует считать открытыми, а не ограничивающими. Например, термин "включая" подразумевает фразы "включая, без ограничений", "включая, но не ограничиваясь ими" и т.п.; термин "содержащий", применяемый в настоящем изобретении, является синонимом терминов "включающий", "содержащий в себе" или "характеризуется", является охватывающим или открытым и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или стадии способов; термин "содержащий" равнозначен фразе "содержащий по меньшей мере"; термин "включает" равнозначен фразе "включает, но не ограничивается ими"; термин "пример" применяют для представления вариантов реализации элемента исследования, приведенных в качестве примера, но не представляющих собой исчерпывающий или ограничивающий список указанных вариантов реализации; и применение терминов, таких как "предпочтительно", "предпочтительный", "желательный" или "желательно", и слов, имеющих аналогичное значение, не следует считать указанием на то, что конкретные отличительные признаки являются решающими, необходимыми или важными для структуры или функции изобретения, а означает, что они приведены исключительно для выделения альтернативных или дополнительных отличительных признаков, которые могут или не могут быть применены в конкретном варианте реализации. Кроме того, термин "содержащий" является синонимом фраз "содержащий по меньшей мере" или "включающий по меньшей мере". При описании процесса термин "включающий" означает, что процесс включает по меньшей мере указанные стадии, но при этом может включать дополнительные стадии. При описании соединения, композиции или устройства термин "содержащий" означает, что соединение, композиция или устройство содержит по меньшей мере указанные отличительные признаки или компоненты, но также может содержать дополнительные отличительные признаки или компоненты. Аналогично, описание группы элементов, связанных союзом "и", не требует наличия в группе каждого из указанных элементов и следует читать как "и/или", если не указано иное. Аналогично, описание группы элементов, связанных союзом "или", не подразумевает взаимного исключения элементов в группе и следует читать как "и/или", если не указано иное.

В случае применения в настоящем изобретении по существу любых терминов во множественном и/или единственном числе специалисты в данной области могут переводить множественное число в единственное и/или единственное в множественное в соответствии с контекстом и/или применением. Для ясности различные преобразования единственное число/множественное число могут быть явно указаны в настоящем изобретении. Формы единственного числа включают формы множественного числа. Отдельное устройство или иной элемент может выполнять функции нескольких элементов, указанных в формуле изобретения. Тот факт, что конкретные показатели, приведены во взаимно различных зависимых пунктах формулы изобретения, не означает, что применение комбинации указанных показателей не может быть эффективным. Любые ссылки в формуле изобретения не следует рассматривать, как ограничивающие объем изобретения.

Следует понимать, что в любом из описанных в настоящем патенте соединений, содержащих один или более хиральных центров, в случае явного указания абсолютной конфигурации каждый из центров независимо может иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию или смесь указанных конфигураций. Таким образом, соединения, представленные в настоящем изобретении, могут являться энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, рацемическими смесями, диастереомерно чистыми, диастереомерно обогащенными или смесями стереоизомеров. Кроме того, следует понимать, что в любом из описанных в настоящем изобретении соединений, содержащих одну или более двойные связи, образующие геометрические изомеры, которые могут быть определены, как E или Z, атомы углерода при каждой из двойных связей независимо могут иметь E или Z или смешанную конфигурацию. Аналогично, следует понимать, что любое из описанных в настоящем изобретении соединений, также включает все таутомерные формы. Например, включает все таутомеры фосфатных и фосфоротиоатных групп. Примеры тауто-



Кроме того, включены все таутомеры гетероциклических оснований, известные в данной области, включая таутомеры природных и искусственных пуриновых и пиримидиновых оснований.

Следует понимать, что, если соединения, описанные в настоящем патенте, имеют неуказанные валентности, валентности заняты атомами водорода или их изотопов, например, водорода-1 (протий) и водорода-2 (дейтерий).

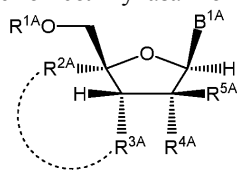
Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем патенте, могут быть помечены изотопами. Заместители с изотопами, такими как дейтерий, могут обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической устойчивости, например, увеличение времени полувыведения *in vivo* или снижение требуемых дозировок. Каждый химический элемент в структуре соединения может включать любые изотопы указанного элемента. Например, содержание атома водорода в структуре соединения может быть явно указано или подразумеваться. В любом положении в соединении, в котором может находиться атом водорода, атом водорода может представлять собой любой из изотопов водорода, включая, но не ограничиваясь ими, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Таким образом, в настоящем патенте описание соединения охватывает все возможные изотопные формы, если из контекста явно не следует иное.

Следует понимать, что способы и комбинации, описанные в настоящем изобретении, включают кристаллические формы (также известные, как полиморфы, которые включают различные виды кристаллических структур одного и того же химического состава соединения), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат как стехиометрические, так и нестехиометрические количества растворителя и могут быть получены в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, и алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Кроме того, соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах. В целом в отношении соединений и способов, описанных в настоящем изобретении, сольватированные формы являются эквивалентными несольватированным формам.

При описании диапазона значений следует понимать, что верхний и нижний пределы и каждое промежуточное значение, находящееся между верхним и нижним пределами, охватываются вариантами реализации.

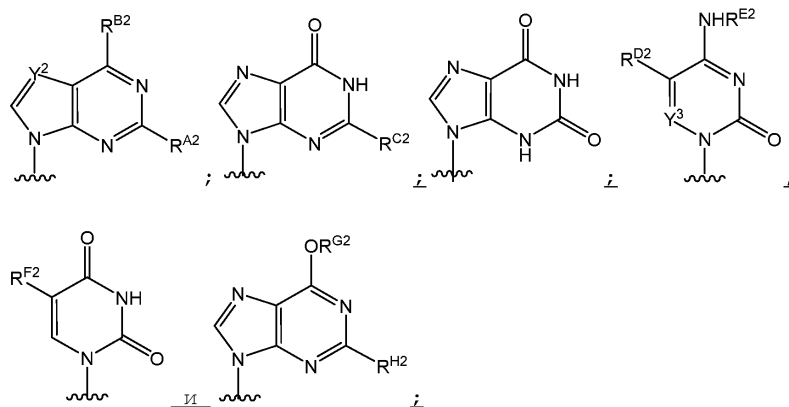
Соединения.

Некоторые из вариантов реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к соединению формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения:



(I)

где  $B^{1A}$  выбирают из группы, включающей



где  $R^{A2}$  выбирают из группы, включающей водород, галоген и  $NHR^{J2}$ , где  $R^{J2}$  выбирают из группы, включающей водород,  $-C(=O)R^K$  и  $C(=O)OR^{L2}$ ;

$R^{B2}$  представляет собой галоген или  $NHR^{W2}$ , где  $R^{W2}$  выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $C_{1,8}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2,6}$ алкенил, необязательно замещенный  $C_{3,8}$ циклоалкил,  $-C(=O)R^{M2}$  и  $-C(=O)OR^{N2}$ ;

$R^{C2}$  представляет собой водород или  $NHR^{O2}$ , где  $R^{O2}$  выбирают из группы, включающей водород,  $-C(=O)R^{P2}$  и  $-C(=O)OR^{Q2}$ ;

$R^{D2}$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1,6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2,6}$ алкенил и необязательно замещенный  $C_{2,6}$ алкинил;

$R^{E2}$  выбирают из группы, включающей водород, гидрокси, необязательно замещенный  $C_{1,6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3,8}$ циклоалкил,  $-C(=O)R^{R2}$  и  $-C(=O)OR^{S2}$ ;

$R^{F2}$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1,6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2,6}$ алкенил и необязательно замещенный  $C_{2,6}$ алкинил;

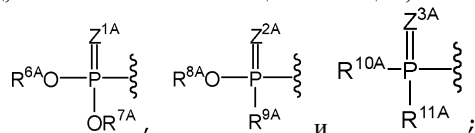
$Y^2$  и  $Y^3$  независимо представляют собой N или  $CR^{I2}$ , где  $R^{I2}$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1,6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2,6}$ алкенил и необязательно замещенный  $C_{2,6}$ алкинил;

$R^{G2}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1,6}$ алкил;

$R^{H2}$  представляет собой водород или  $NHR^{T2}$ , где  $R^{T2}$  независимо выбирают из группы, включающей водород,  $-C(=O)R^{U2}$  и  $-C(=O)OR^{V2}$ ; и

$R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  и  $R^{V2}$  независимо выбирают из группы, включающей  $C_{1,6}$ алкил,  $C_{2,6}$ алкенил,  $C_{2,6}$ алкинил,  $C_{3,6}$ циклоалкил,  $C_{3,6}$ циклоалкенил,  $C_{6-10}$ арил, гетероарил, гетероалициклил, арил( $C_{1,6}$ алкил), гетероарил( $C_{1,6}$ алкил) и гетероалициклил( $C_{1,6}$ алкил);

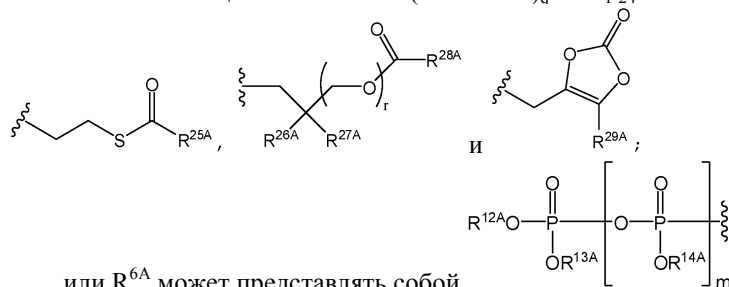
$R^{1A}$  выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный ацил, необязательно



замещенную аминокислоту, присоединенную через O,

если пунктирная линия (-----) формулы (I) представляет собой одинарную связь,  $R^{2A}$  может представлять собой  $CH_2$ , и  $R^{3A}$  может представлять собой O (кислород);  $R^{2A}$  может быть выбран из возможно замещенного  $C_{1,6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2,6}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2,6}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3,6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $-O-C_{1,6}$ алкила, возможно замещенного  $O-C_{3,6}$ алкенила, возможно замещенного  $O-C_{3,6}$ алкинила и циано, и  $R^{3A}$  может быть выбран из OH,  $-OC(=O)R^{4A}$  и возможно замещенной аминокислоты, присоединенной через O;  $R^{4A}$  представляет собой галоген;  $R^{5A}$  представляет собой водород или галоген;  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  и  $R^{8A}$  независимо могут отсутствовать или независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного  $C_{1,2,4}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2,2,4}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2,2,4}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3,6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_{3,6}$ циклоалкенила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного арил( $C_{1,6}$ алкила), возможно замещенного  $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1,2,4}$ алкила, воз-

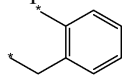
можно замещенного  $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1,2,4}$ алкенила,




или  $R^{6A}$  может представлять собой

и  $R^{7A}$  может отсутствовать или может представлять собой водород; или  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  совместно могут

образовывать фрагмент, выбранный из возможно замещенного



и возможно замещенного  где атомы кислорода, присоединенные к  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$ , атом фосфора и указанный фрагмент образуют кольцевую систему, содержащую от шести до десяти членов;  $R^{9A}$  независимо может быть выбран из возможно замещенного  $C_{1,2,4}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2,2,4}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2,2,4}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3,6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_{3,6}$ циклоалкенила,  $NR^{30A}R^{31A}$ , возможно замещенной аминокислоты, присоединенной через N, и возможно замещенного

сложноэфирного производного аминокислоты, присоединенной через N; R<sup>10A</sup> и R<sup>11A</sup> независимо могут представлять собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или возможно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N; R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup> и R<sup>14A</sup> независимо могут отсутствовать или независимо могут представлять собой водород; каждый R<sup>15A</sup>, каждый R<sup>16A</sup>, каждый R<sup>17A</sup> и каждый R<sup>18A</sup> независимо могут представлять собой водород, возможно замещенный C<sub>1-24</sub>алкил или алкокси; R<sup>19A</sup>, R<sup>20A</sup>, R<sup>22A</sup>, R<sup>23A</sup> независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила и возможно замещенного арила; R<sup>21A</sup>, R<sup>24A</sup> независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного -O-C<sub>1-24</sub>алкила и возможно замещенного -O-арила; R<sup>25A</sup>, R<sup>29A</sup>, независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила и возможно замещенного арила; R<sup>26A</sup> и R<sup>27A</sup> независимо могут представлять собой -C≡N или возможно замещенный заместитель, выбранный из C(=O)CH<sub>3</sub>, C<sub>2-8</sub>алкоксикарбонила и C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фенил; R<sup>28A</sup> может быть выбран из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкенила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкинила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила и возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкенила; R<sup>30A</sup> и R<sup>31A</sup> независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкенила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкинила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкенила и возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкенила; R<sup>nA</sup> и может представлять собой возможно замещенный C<sub>1-24</sub>алкил, m и n независимо могут равняться 0 или 1; p и q независимо могут быть выбраны из 1, 2 и 3; r может равняться 1 или 2; Z<sup>1A</sup>, Z<sup>2A</sup>, Z<sup>3A</sup>, Z<sup>4A</sup>, независимо могут представлять собой O или S;

где группа, которая является необязательно замещенной, означает незамещенную группу или группу, замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из C<sub>1-20</sub>алкила, C<sub>1-20</sub>алкенила, C<sub>1-20</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероалициклила, C<sub>6-14</sub>арил(C<sub>1-4</sub>алкила), 4-14-членного гетероарил(C<sub>1-4</sub>алкила), (3-18-членного гетероалициклил) C<sub>1-4</sub>алкила, гидроксид, алкоксигруппы, арилокси, ацила, меркапто, алкилтио, циано, галогена, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксии, O-карбоксии, изоцианата, тиоцианата, изотиоцианата, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалометансульфонила, тригалометансульфонамидо и амино;

где каждый алкокси представляет собой -OR, где R представляет собой C<sub>1-20</sub>алкил;

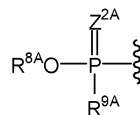
где каждый арил представляет собой 6-10-членную карбоциклическую, моноциклическую или полициклическую ароматическую кольцевую систему;

где каждый гетероарил представляет собой 5-10-членную моноциклическую или полициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

где каждый гетероалициклил содержит 3-18-членную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы

где каждую аминокислоту выбирают из группы, включающей аланин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, орнитин, гибузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этил-глицин, альфа-пропил-глицин и норлейцин;

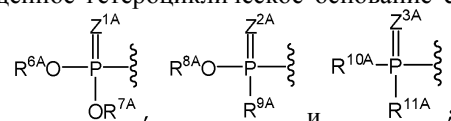
где каждое сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N, представляет собой сложный эфир, полученный превращением основной цепи карбоксикислотной группы аминокислоты в группу, выбранную из алкил-O-C(=O)-, циклоалкил-O-C(=O)-, арил-O-C(=O)- и арил(алкил)-O-C(=O)-;



и, при условии, что когда R<sup>1A</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил или фенил, возможно паразамещенный галогеном или метилом, и R<sup>9A</sup> представляет собой сложный метиловый эфир, сложный этиловый эфир, сложный изопропиловый эфир, сложный н-бутиловый эфир, сложный бензиловый эфир или сложный фениловый эфир аминокислоты, выбранной из глицина, аланина, валина, лейцина, фенилаланина, триптофана, метионина и пролина; R<sup>3A</sup> представляет собой OH; R<sup>4A</sup> представляет собой фтор; R<sup>5A</sup> представляет собой фтор или водород; и B<sup>1A</sup> представляет собой незамещенный урацил; тогда R<sup>2A</sup> не может представлять собой -OCH<sub>3</sub>; при условии, что когда пунктирная линия (-----) формулы (I) отсутствует; R<sup>1A</sup> представляет собой H; R<sup>3A</sup> представляет собой OH; R<sup>4A</sup> представляет собой фтор; R<sup>5A</sup> представляет собой фтор; и B<sup>1A</sup> представляет собой незамещенный цитозин; тогда R<sup>2A</sup> не может представлять собой алленил; при условии, что когда пунктирная линия (-----) формулы (I) отсутствует; R<sup>1A</sup> представляет собой H; R<sup>3A</sup> представляет собой OH; R<sup>4A</sup> представляет собой фтор; R<sup>5A</sup> представляет собой водород; и B<sup>1A</sup> представляет собой незамещенный тимин; тогда R<sup>2A</sup> не может представлять собой C<sub>1</sub>алкил, замещенный возможно замещенной N-амидогруппой (например,

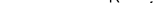
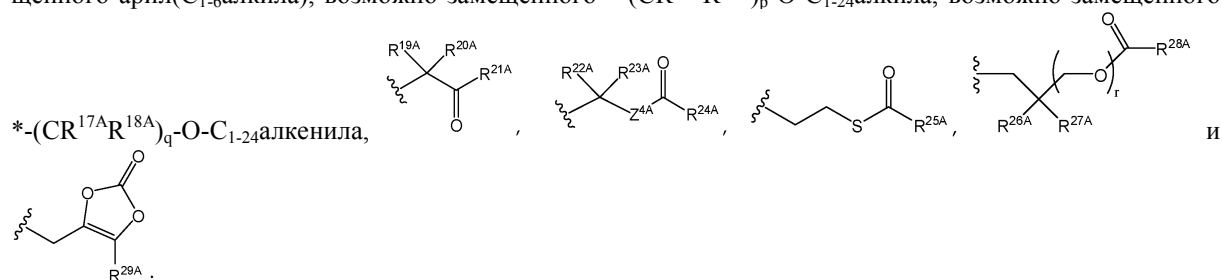
-NC(=O)CF<sub>3</sub>); и, при условии, что R<sup>2A</sup> не может представлять собой этинил.

В некоторых вариантах реализации соединение может представлять собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где B<sup>1A</sup> может представлять собой возможно замещенное гетероциклическое основание или возможно замещенное гетероциклическое основание с защищенной

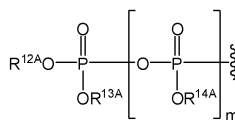


аминогруппой; R<sup>1A</sup> может быть выбран из водорода,

если пунктирная линия (-----) формулы (I) представляет собой одинарную связь, R<sup>2A</sup> представляет собой CH<sub>2</sub> и R<sup>3A</sup> представляет собой O (кислород); R<sup>2A</sup> может быть выбран из возможно замещенного C<sub>1-6</sub>алкила, возможно замещенного C<sub>2-6</sub>алкенила, возможно замещенного C<sub>2-6</sub>алкинила, возможно замещенного -O-C<sub>1-6</sub>алкила, возможно замещенного -O-C<sub>3-6</sub>алкенила, возможно замещенного -O-C<sub>3-6</sub>алкинила или циано, и R<sup>3A</sup> представляет собой OH; R<sup>4A</sup> может представлять собой галоген; R<sup>5A</sup> может представлять собой водород или галоген; R<sup>6A</sup>, R<sup>7A</sup> и R<sup>8A</sup> независимо могут отсутствовать или независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкенила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкинила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкенила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного арил(C<sub>1-6</sub>алкила), возможно замещенного \*(CR<sup>15A</sup>R<sup>16A</sup>)<sub>p</sub>-O-C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного

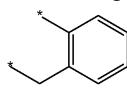


или R<sup>6A</sup> может представлять собой замещенного



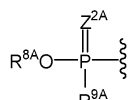
или R<sup>6A</sup> и R<sup>7A</sup> могут совместно образовывать фрагмент, выбранный из возможно

замещенного

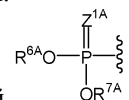


и возможно замещенного, где атомы кислорода, присоединенные к R<sup>6A</sup> и R<sup>7A</sup>, атом фосфора и указанный фрагмент образуют кольцевую систему, содержащую от шести до десяти членов; R<sup>9A</sup> независимо может быть выбран из возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкенила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкинила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкенила, NR<sup>30A</sup>R<sup>31A</sup>, возможно замещенной аминокислоты, присоединенной через N, и возможно замещенного сложноэфирного производного аминокислоты, присоединенной через N; R<sup>10A</sup> и R<sup>11A</sup> независимо могут представлять собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или возможно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N; R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup> и R<sup>14A</sup> независимо могут отсутствовать или независимо могут представлять собой водород; каждый R<sup>15A</sup>, каждый R<sup>16A</sup>, каждый R<sup>17A</sup> и каждый R<sup>18A</sup> независимо могут представлять собой водород, возможно замещенный C<sub>1-24</sub>алкил или алкокси; R<sup>19A</sup>, R<sup>20A</sup>, R<sup>22A</sup> и R<sup>23A</sup> независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила и возможно замещенного арила; R<sup>21A</sup> и R<sup>24A</sup> независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного -O-C<sub>1-24</sub>алкила и возможно замещенного -O-арила; R<sup>25A</sup> и R<sup>29A</sup> независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила и возможно замещенного арила; R<sup>26A</sup> и R<sup>27A</sup> независимо могут представлять собой -C≡N или возможно замещенный заместитель, выбранный из C<sub>2-8</sub>органилкарбонила, C<sub>2-8</sub>алкоксикарбонила и C<sub>2-8</sub>органиламинокарбонила; R<sup>28A</sup> может быть выбран из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкенила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкинила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила и возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкенила; R<sup>30A</sup> и R<sup>31A</sup> независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного C<sub>1-24</sub>алкила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкенила, возможно замещенного C<sub>2-24</sub>алкинила, возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила и возможно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкенила; m может равняться 0 или 1; p и q независимо могут быть выбраны из 1, 2 и 3; r может равняться 1 или 2; Z<sup>1A</sup>, Z<sup>2A</sup>, Z<sup>3A</sup> и Z<sup>4A</sup> независимо могут представлять собой O или S.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) может иметь структуру, представленную в настоящем изобретении, при условии, что когда пунктирная линия (-----) формулы (I) отсутству-

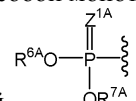


ет;  $R^{1A}$  представляет собой  $\text{---}$ , где  $R^{8A}$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил или фенил, возможно паразамененный галогеном или метилом, и  $R^{9A}$  представляет собой сложный метиловый эфир, сложный этиловый эфир, сложный изопропиловый эфир, сложный *n*-бутиловый эфир, сложный бензиловый эфир или сложный феноловый эфир аминокислоты, выбранной из глицина, аланина, валина, лейцина, фенилаланина, триптофана, метионина и пролина;  $R^{3A}$  представляет собой OH;  $R^{4A}$  представляет собой фтор;  $R^{5A}$  представляет собой фтор или водород; и  $V^{1A}$  представляет собой незамещенный урацил; тогда  $R^{2A}$  не может представлять собой  $-\text{OCH}_3$ ; при условии, что когда  $R^{1A}$  представляет собой H;  $R^{3A}$  представляет собой OH;  $R^{4A}$  представляет собой фтор;  $R^{5A}$  представляет собой фтор; и  $V^{1A}$  представляет собой незамещенный цитозин; тогда  $R^{2A}$  не может представлять собой алленил; при условии, что когда  $R^{1A}$  представляет собой H;  $R^{3A}$  представляет собой OH;  $R^{4A}$  представляет собой фтор;  $R^{5A}$  представляет собой водород; и  $V^{1A}$  представляет собой незамещенный тимин; тогда  $R^{2A}$  не может представлять собой  $C_1$ алкил, замещенный N-амидогруппой; и, при условии, что когда  $R^{1A}$  представляет собой H;  $R^{3A}$  представляет собой OH;  $R^{4A}$  представляет собой фтор;  $R^{5A}$  представляет собой фтор; и  $V^{1A}$  представляет собой незамещенный цитозин; тогда  $R^{2A}$  не может представлять собой этинил.



В некоторых вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой  $\text{---}$ .

В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой водород. В других вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут отсутствовать. В других вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может отсутствовать. В других вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой водород. Специалистам в данной области понятно, что, если  $R^{6A}$  и/или  $R^{7A}$  отсутствуют, соответствующий(е) атом(ы) кислорода имеет(ют) отрицательный заряд. Например, если  $R^{6A}$  отсутствует, соответствующий атом кислорода  $R^{6A}$  имеет отрицательный заряд. В некоторых вариантах реализации  $Z^{1A}$  может представлять собой O (кислород). В других вариантах реализации  $Z^{1A}$  может представлять собой S (серу). В других вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой монофосфат. В других вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой моногидрофосфат.



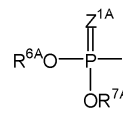
В некоторых вариантах реализации, если  $R^{1A}$  представляет собой  $\text{---}$ , один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой водород, а другой из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  выбирают из возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкенила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила). В некоторых вариантах реализации один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой водород, а другой из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил. В других вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  независимо могут быть выбраны из возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкенила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила). В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил. В других вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой возможно замещенный  $C_{2-24}$ алкенил. В некоторых вариантах реализации  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  независимо могут представлять собой возможно замещенные виды следующих групп: миристолеила, миристила, пальмитолеила, пальмитила, сапиенила, олеила, элаидила, вакценила, линолеила,  $\alpha$ -линоленила, арахидонила, эйкозапентаенила, эруцила, докозагексаенила, каприлила, каприла, лаурила, стеарила, арахидила, бегенила, лигноцерила и церотила.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой  $*(\text{CR}^{15A}\text{R}^{16A})_p\text{-O-C}_{1-24}$ алкил. В других вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой  $*(\text{CR}^{15A}\text{R}^{16A})_p\text{-O-C}_{1-24}$ алкил. В некоторых вариантах реализации каждый  $R^{15A}$  и каждый  $R^{16A}$  представляют собой водород. В других вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{15A}$  и  $R^{16A}$  представляет собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил. В других вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{15A}$  и  $R^{16A}$  представляет собой алкокси (например, бензокси). В некоторых вариантах реализации  $r$  может равняться 1. В других вариантах реализации  $r$  может равняться 2. В других вариантах реализации  $r$  может равняться 3.

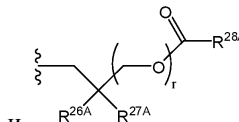
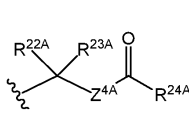
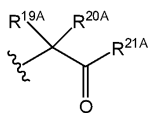
В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой  $*(\text{CR}^{17A}\text{R}^{18A})_q\text{-O-C}_{2-24}$ алкенил. В других вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой  $*(\text{CR}^{17A}\text{R}^{18A})_q\text{-O-C}_{2-24}$ алкенил. В других вариантах реализации каждый  $R^{17A}$  и каждый  $R^{18A}$  представляют собой водород. В других вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{17A}$  и  $R^{18A}$  представляет собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил. В некоторых вариантах реализации  $q$  может равняться 1. В других

вариантах реализации  $q$  может равняться 2. В других вариантах реализации  $q$  может равняться 3. Если по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  представляет собой  $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ алкил или  $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ алкенил,  $C_{1-24}$ алкил может быть выбран из каприлила, каприла, лаурила, миристила, пальмитила, стеарила, арахидила, бегенила, лигноцерила и церотила, и  $C_{2-24}$ алкенил может быть выбран из миристолеила, пальмитолеила, сапиенила, олеила, элаидила, вакценила, линолеила,  $\alpha$ -линоленила, арахидонила, эйкозапентаенила, эруцила и докозагексаенила.

В некоторых вариантах реализации, если  $R^{1A}$  представляет собой



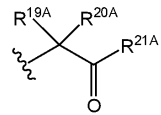
, по меньшей мере



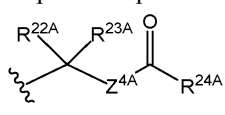
один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может быть выбран из

одной из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может отсутствовать или может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкенила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила).

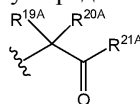
В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой



или

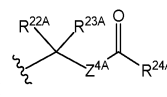
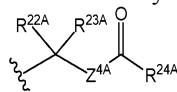


В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой



Если один или оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  представляют собой  $R^{19A}$  и  $R^{20A}$  независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила и возможно замещенного арила; и  $R^{21A}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного  $-O-C_{1-24}$ алкила и возможно замещенного  $-O$ -арила. В некоторых вариантах реализации  $R^{19A}$  и  $R^{20A}$  могут представлять собой водород. В других вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{19A}$  и  $R^{20A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил или возможно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации  $R^{21A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил. В других вариантах реализации  $R^{21A}$  может представлять собой возможно замещенный арил. В других вариантах реализации  $R^{21A}$  может представлять собой возможно замещенный  $-O-C_{1-24}$ алкил или возможно замещенный  $-O$ -арил.

В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой

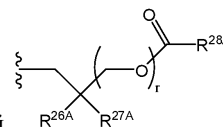


. Если

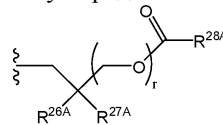
один или оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  представляют собой

$R^{22A}$  и  $R^{23A}$  независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила и возможно замещенного арила;  $R^{24A}$  независимо может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного  $-O-C_{1-24}$ алкила и возможно замещенного  $-O$ -арила; и  $Z^{4A}$  независимо может представлять собой O (кислород) или S (серу). В некоторых вариантах реализации  $R^{22A}$  и  $R^{23A}$  могут представлять собой водород. В других вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{22A}$  и  $R^{23A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил или возможно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации  $R^{24A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил. В других вариантах реализации  $R^{24A}$  может представлять собой возможно замещенный арил. В других вариантах реализации  $R^{24A}$  может представлять собой возможно замещенный  $-O-C_{1-24}$ алкил или возможно замещенный  $-O$ -арил. В некоторых вариантах реализации  $Z^{4A}$  может представлять собой O (кислород). В других вариантах реализации  $Z^{4A}$  может представлять собой S (серу). В некоторых вариантах реализации один или оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой изопропилкарбонилосиметил. В некоторых вариантах реализации один или оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой пивалоилосиметил.

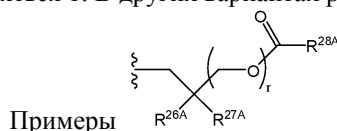




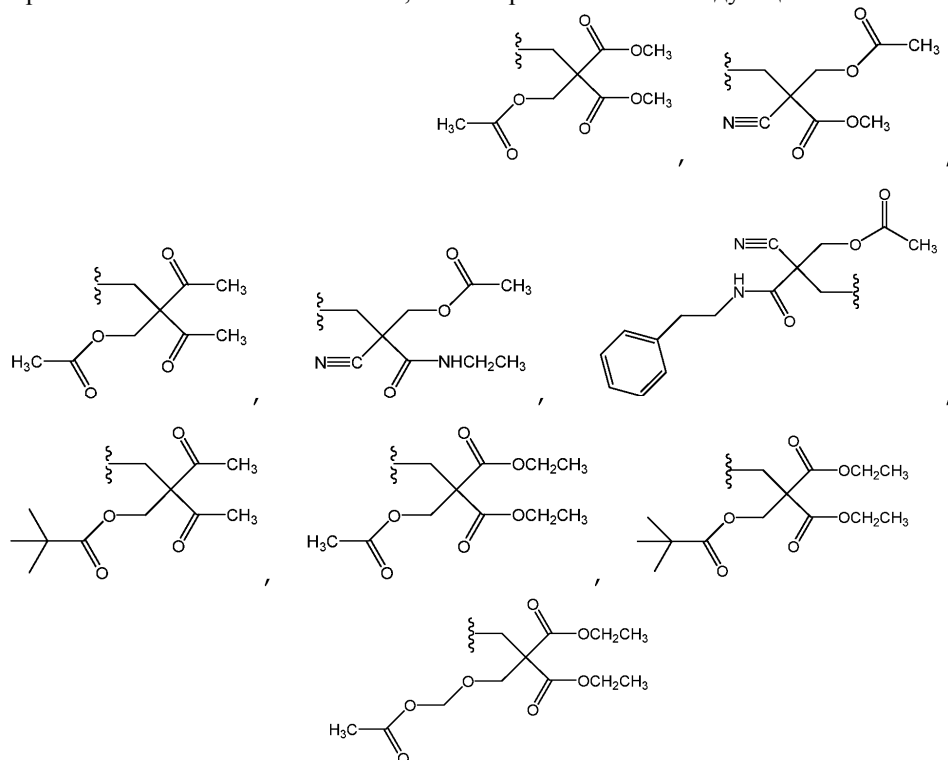
В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой



Если один или оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  представляют собой  $R^{26A}$  и  $R^{27A}$  независимо могут представлять собой  $-C\equiv N$  или возможно замещенный заместитель, выбранный из  $C_{2-8}$ органилкарбонила,  $C_{2-8}$ алкоксикарбонила и  $C_{2-8}$ органиламинокарбонила;  $R^{28A}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила и возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкенила; и  $r$  может равняться 1 или 2. В некоторых вариантах реализации  $R^{26A}$  может представлять собой  $-C\equiv N$ , и  $R^{27A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{2-8}$ алкоксикарбонил, такой как  $-C(=O)OCH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{26A}$  может представлять собой  $-C\equiv N$ , и  $R^{27A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{2-8}$ органиламинокарбонил, например,  $-C(=O)NHCH_2CH_3$  и  $-C(=O)NHCH_2CH_2$ -фенил. В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{26A}$  и  $R^{27A}$  могут представлять собой возможно замещенный  $C_{2-8}$ органилкарбонил, такой как  $-C(=O)CH_3$ . В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{26A}$  и  $R^{27A}$  могут представлять собой возможно замещенный  $C_{1-8}$ алкоксикарбонил, например,  $-C(=O)OCH_2CH_3$  и  $C(=O)OCH_3$ . В некоторых вариантах реализации, включая описанные в настоящем абзаце,  $R^{28A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-4}$ алкил. В одном из вариантов реализации  $R^{28A}$  может представлять собой метил или трет-бутил. В некоторых вариантах реализации  $r$  может равняться 1. В других вариантах реализации  $r$  может равняться 2.



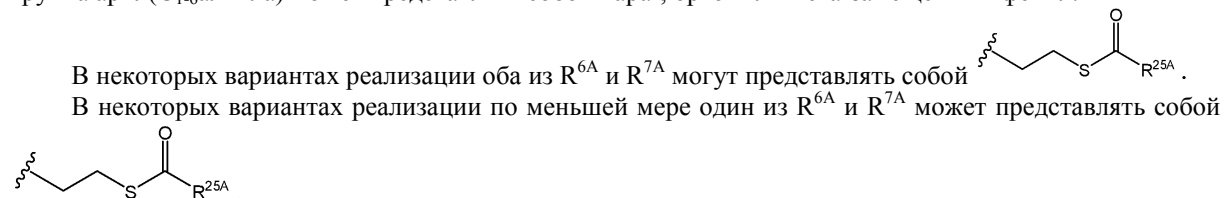
включают, но не ограничиваются следующими:



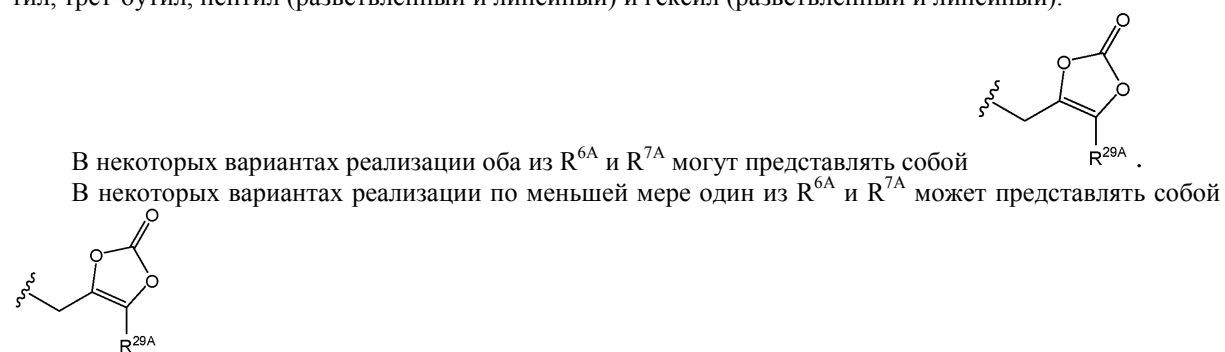
и

В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой возможно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой возможно замещенный арил. Например, оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой возможно замещенный фенил или возможно замещенный нафтил. В случае наличия заместителей замещенный арил может быть замещен 1, 2, 3 или более чем 3 заместителями. В случае наличия двух и более заместителей заместители могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации, если по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  представляет собой замещенный фенил, замещенный фенил может представлять собой пара-, орто- или мета-замещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой возможно замещенный арил ( $C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  может представлять собой возможно замещенный арил ( $C_{1-6}$ алкил). Например, оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут представлять собой возможно замещенный бензил. В случае наличия заместителей замещенная бензильная группа может быть замещена 1, 2, 3 или более чем 3 заместителями. В случае наличия двух и более заместителей заместители могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации арильная группа арил ( $C_{1-6}$ алкила) может представлять собой пара-, орто- или мета-замещенный фенил.

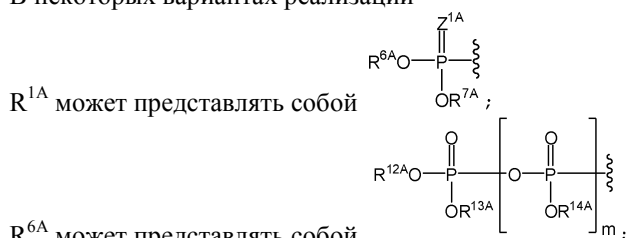


В некоторых вариантах реализации  $R^{25A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{25A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил. В других вариантах реализации  $R^{25A}$  может представлять собой возможно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации  $R^{25A}$  может представлять собой  $C_{1-6}$ алкил, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (разветвленный и линейный) и гексил (разветвленный и линейный).



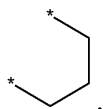
В некоторых вариантах реализации  $R^{29A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{29A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-24}$ алкил. В некоторых вариантах реализации  $R^{29A}$  может представлять собой  $C_{1-4}$ алкил, такой как, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. В других вариантах реализации  $R^{29A}$  может представлять собой возможно замещенный арил, такой как возможно замещенный фенил или возможно замещенный нафтил.

В некоторых вариантах реализации

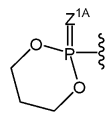


$R^{7A}$  может отсутствовать или может представлять собой водород;  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  и  $R^{14A}$  независимо могут отсутствовать или независимо могут представлять собой водород; и  $m$  может равняться 0 или 1. В некоторых вариантах реализации  $m$  может равняться 0, и  $R^{7A}$ ,  $R^{12A}$  и  $R^{13A}$  независимо могут отсутствовать или независимо могут представлять собой водород. В других вариантах реализации  $m$  может равняться 1, и  $R^{7A}$ ,  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  и  $R^{14A}$  независимо могут отсутствовать или независимо могут представлять собой водород. Специалистам в данной области понятно, что, если  $m$  равняется 0,  $R^{6A}$  может представлять собой дифосфат, если  $Z^{1A}$  представляет собой кислород, или альфа-тиодифосфат, если  $Z^{1A}$  представляет собой серу. Аналогично, специалистам в данной области понятно, что, если  $m$  равняется 1,  $R^{6A}$  может представлять собой трифосфат, если  $Z^{1A}$  представляет собой кислород, или альфа-тиотрифосфат, если  $Z^{1A}$  представляет собой серу.

В некоторых вариантах реализации  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  совместно могут образовывать возможно замещенный

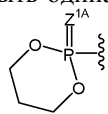


Например,  $R^{1A}$  может представлять собой возможно замещенный



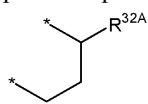
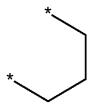
В случае наличия заместителей кольцо может быть замещено 1, 2, 3 или более заместителями. В случае наличия нескольких заместителей заместители могут быть одинаковыми или различными. В не-

которых вариантах реализации, если  $R^{1A}$  представляет собой

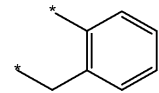


кольцо может быть замещено возможно замещенной арильной группой и/или возможно замещенным гетероарилом. Примером подходящего гетероарила является пиридинил. В некоторых вариантах реализации  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  совместно могут

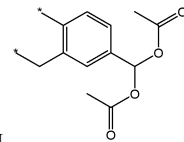
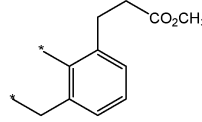
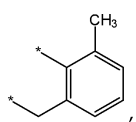
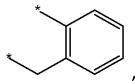
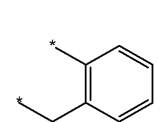
образовывать возможно замещенный



таким как



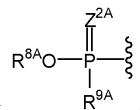
где атомы кислорода, присоединенные к  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$ , атом фосфора и указанный фрагмент образуют кольцевую систему, содержащую от шести до десяти членов. Примеры возможно замещенного



включают

В некоторых вариантах реализации  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  могут различаться.

В некоторых вариантах реализации  $Z^{1A}$  может представлять собой кислород. В других вариантах реализации  $Z^{1A}$  может представлять собой серу.



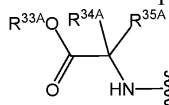
В некоторых вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой

В некоторых вариантах реализации  $R^{8A}$  может отсутствовать или может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила и возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкенила; и  $R^{9A}$  независимо может быть выбран из возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила и возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкенила.

В некоторых вариантах реализации  $R^{8A}$  может представлять собой водород, и  $R^{9A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-6}$ алкил. Примеры подходящих  $C_{1-6}$ алкилов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (разветвленный и линейный) и гексил (разветвленный и линейный). В других вариантах реализации  $R^{8A}$  может представлять собой водород, и  $R^{9A}$  может представлять собой  $NR^{30A}R^{31A}$ , где  $R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо могут быть выбраны из водорода, возможно замещенного  $C_{1-24}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-24}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила и возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкенила.

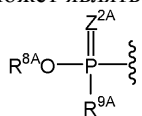
В некоторых вариантах реализации  $R^{8A}$  может отсутствовать или может представлять собой водород; и  $R^{9A}$  может представлять собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или возможно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N. В других вариантах реализации  $R^{8A}$  может представлять собой возможно замещенный арил; и  $R^{9A}$  может представлять собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или возможно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N. В других вариантах реализации  $R^{8A}$  может представлять собой возможно замещенный гетероарил; и  $R^{9A}$  может представлять собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или возможно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N. В некоторых вариантах реализации  $R^{9A}$  может быть выбран из аланина, аспарагина, аспаргата, цистеина, глутамата, глутамина, глицина, пролина, серина, тирозина, аргинина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина и сложноэфирных производных указанных кислот. Примеры возможно замещенных сложноэфирных производных аминокислот, присоединенных через N, включают возможно за-

мещенные виды следующих производных: сложного изопропилового эфира аланина, сложного циклогексилового эфира аланина, сложного неопентилового эфира аланина, сложного изопропилового эфира валина и сложного изопропилового эфира лейцина. В некоторых вариантах реализации  $R^{9A}$  может иметь

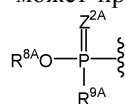


структуру  $\text{HN}$ , где  $R^{33A}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила) и возможно замещенного галогеналкила;  $R^{34A}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{1-6}$ галогеналкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_6$ арила, возможно замещенного  $C_{10}$ арила и возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила); и  $R^{35A}$  может представлять собой водород или возможно замещенный  $C_{1-4}$ алкил; или  $R^{34A}$  и  $R^{35A}$  совместно могут образовывать возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил.

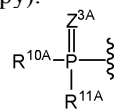
Если  $R^{34A}$  является замещенным,  $R^{34A}$  может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из N-амидо, меркапто, алкилтио, возможно замещенного арила, гидроксид, возможно замещенного гетероарила, O-карбоксии и амина. В некоторых вариантах реализации  $R^{34A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил, такой как алкилы, описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации  $R^{34A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{34A}$  может представлять собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^{33A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-6}$ алкил. Примеры возможно замещенных  $C_{1-6}$ алкилов включают возможно замещенные виды следующих алкилов: метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила (разветвленного и линейного) и гексила (разветвленного и линейного). В некоторых вариантах реализации  $R^{33A}$  может представлять собой метил или изопропил. В некоторых вариантах реализации  $R^{33A}$  может представлять собой этил или неопентил. В других вариантах реализации  $R^{33A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил. Примеры возможно замещенных  $C_{3-6}$ циклоалкилов включают возможно замещенные виды следующих циклоалкилов: циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. В одном из вариантов реализации  $R^{33A}$  может представлять собой возможно замещенный циклогексил. В других вариантах реализации  $R^{33A}$  может представлять собой возможно замещенный арил, такой как фенил или нафтил. В других вариантах реализации  $R^{33A}$  может представлять собой возможно замещенный арил( $C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах реализации  $R^{33A}$  может представлять собой возможно замещенный бензил. В некоторых вариантах реализации  $R^{33A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-6}$ галогеналкил, например,  $CF_3$ . В некоторых вариантах реализации  $R^{35A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{35A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-4}$ алкил, такой как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил или трет-бутил. В одном из вариантов реализации  $R^{35A}$  может представлять собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^{34A}$  и  $R^{35A}$  совместно могут образовывать возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил. Примеры возможно замещенных  $C_{3-6}$ циклоалкилов включают возможно замещенные виды следующих циклоалкилов: циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. В зависимости от групп, выбранных для  $R^{34A}$  и  $R^{35A}$ , атом углерода, к которому присоединены  $R^{34A}$  и  $R^{35A}$ , может являться хиральным центром. В некоторых вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{34A}$  и  $R^{35A}$ , может являться (R)-хиральным центром. В других вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{34A}$  и  $R^{35A}$ , может являться (S)-хиральным центром. В некоторых вариантах реализации, если  $R^{1A}$  представляет



собой  $Z^{2A}$  может представлять собой O (кислород). В других вариантах реализации, если



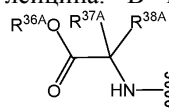
$R^{1A}$  представляет собой  $Z^{2A}$  может представлять собой S (серу).



В некоторых вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой

В некоторых вариантах реализации оба из  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  могут представлять собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или возможно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N. В некоторых вариантах реализации  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  независимо могут быть выбраны из аланина, аспарагина, аспартата, цистеина, глутамата, глутамина, глицина, пролина, серина, тирозина, аргинина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина и сложноэфирных производных указанных кислот. В некоторых вариантах реализации  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  могут представлять собой возможно замещенные виды следующих производных: сложного изопропилового эфира аланина, сложного циклогексилового эфира аланина, сложного неопен-

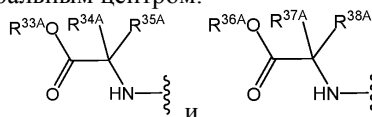
тилового эфира аланина, сложного изопропилового эфира валина и сложного изопропилового эфира лейцина. В некоторых вариантах реализации  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  независимо могут иметь структуру



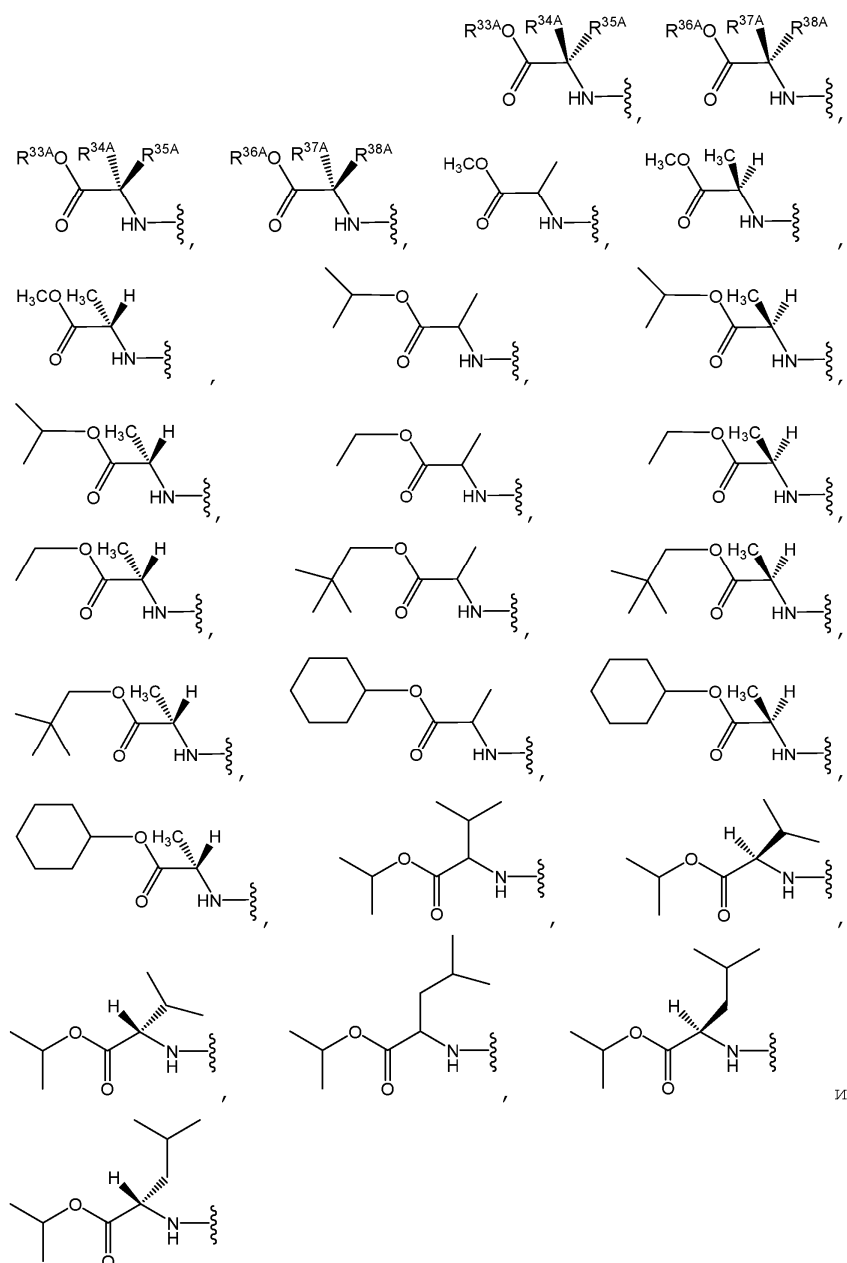
где  $R^{36A}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила) и возможно замещенного галогеналкила;  $R^{37A}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{1-6}$ галогеналкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_6$ арила, возможно замещенного  $C_{10}$ арила и возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила); и  $R^{38A}$  может представлять собой водород или возможно замещенный  $C_{1-4}$ алкил; или  $R^{37A}$  и  $R^{38A}$  совместно могут образовывать возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил.

Если  $R^{37A}$  является замещенным,  $R^{37A}$  может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из N-амидо, меркапто, алкилтио, возможно замещенного арила, гидрокси, возможно замещенного гетероарила, O-карбоксо и amino. В некоторых вариантах реализации  $R^{37A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил, такой как алкилы, описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации  $R^{37A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{37A}$  может представлять собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^{36A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-6}$ алкил. Примеры возможно замещенных  $C_{1-6}$ алкилов включают возможно замещенные виды следующих алкилов: метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила (разветвленного и линейного) и гексила (разветвленного и линейного). В некоторых вариантах реализации  $R^{36A}$  может представлять собой метил или изопропил. В некоторых вариантах реализации  $R^{36A}$  может представлять собой этил или неопентил. В других вариантах реализации  $R^{36A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил. Примеры возможно замещенных  $C_{3-6}$ циклоалкилов включают возможно замещенные виды следующих циклоалкилов: циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. В одном из вариантов реализации  $R^{36A}$  может представлять собой возможно замещенный циклогексил. В других вариантах реализации  $R^{36A}$  может представлять собой возможно замещенный арил, такой как фенил или нафтил. В других вариантах реализации  $R^{36A}$  может представлять собой возможно замещенный арил( $C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах реализации  $R^{36A}$  может представлять собой возможно замещенный бензил. В некоторых вариантах реализации  $R^{36A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-6}$ галогеналкил, например,  $CF_3$ . В некоторых вариантах реализации  $R^{38A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{38A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-4}$ алкил, такой как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил или трет-бутил. В одном из вариантов реализации  $R^{38A}$  может представлять собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^{37A}$  и  $R^{38A}$  совместно могут образовывать возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил. Примеры возможно замещенных  $C_{3-6}$ циклоалкилов включают возможно замещенные виды следующих циклоалкилов: циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. В зависимости от групп, выбранных для  $R^{37A}$  и  $R^{38A}$ , атом углерода, к которому присоединены  $R^{37A}$  и  $R^{38A}$ , может являться хиральным центром. В некоторых вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{37A}$  и  $R^{38A}$ , может являться (R)-хиральным центром. В других вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{37A}$  и  $R^{38A}$ , может являться (S)-хиральным центром.

Примеры подходящих



и групп включают следующие группы:



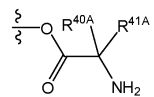
В некоторых вариантах реализации  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  могут различаться.

В некоторых вариантах реализации  $Z^{3A}$  может представлять собой кислород. В других вариантах реализации  $Z^{3A}$  может представлять собой серу.

В некоторых вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой водород. В некоторых вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой возможно замещенный ацил. В других вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой  $-C(=O)R^{39A}$ , где  $R^{39A}$  может быть выбран из возможно замещенного  $C_{1-12}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-12}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-12}$ алкинила, возможно замещенного  $C_{3-8}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_{5-8}$ циклоалкенила, возможно замещенного  $C_{6-10}$ арила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила), возможно замещенного гетероарил( $C_{1-6}$ алкила) и возможно замещенного гетероциклил ( $C_{1-6}$ алкила). В некоторых вариантах реализации  $R^{39A}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-12}$ алкил. В других вариантах реализации  $R^{39A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-12}$ алкил.

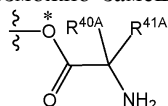
В других вариантах реализации  $R^{1A}$  может представлять собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через O. Примеры подходящих аминокислот, присоединенных через O, включают аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин.

Дополнительные примеры подходящих аминокислот включают, но не ограничиваются ими, орнитин, гипузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этилглицин, альфа-пропилглицин и норлейцин. В некоторых вариантах реализации



аминокислота, присоединенная через O, может иметь структуру

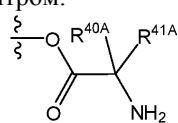
где  $R^{40A}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{1-6}$ галогеналкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_6$ арила, возможно замещенного  $C_{10}$ арила и возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила); и  $R^{41A}$  может представлять собой водород или возможно замещенный  $C_{1-4}$ алкил; или  $R^{40A}$  и  $R^{41A}$  совместно могут образовывать возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил. Специалистам в данной области понятно, что, если  $R^{1A}$  представляет собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через O, атом кислорода в  $R^{1A}O$ - формулы (I) является частью возможно замещенной аминокислоты, присоединенной через O. Например, если  $R^{1A}$



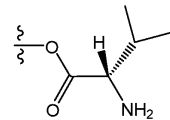
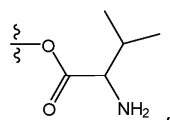
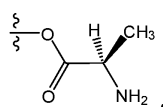
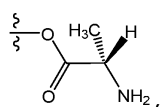
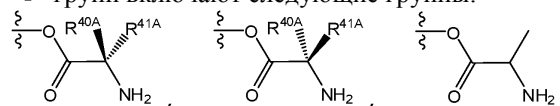
представляет собой в  $R^{1A}O$ - формулы (I), атом кислорода, отмеченный "\*", представляет собой атом кислорода

Если  $R^{40A}$  является замещенным,  $R^{40A}$  может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из N-амидо, меркапто, алкилито, возможно замещенного арила, гидроксиды, возможно замещенного гетероарила, O-карбоксии и амина. В некоторых вариантах реализации  $R^{40A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил, такой как алкилы, описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации  $R^{40A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{40A}$  может представлять собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^{41A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{41A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-4}$ алкил, такой как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил или трет-бутил. В одном из вариантов реализации  $R^{41A}$  может представлять собой метил. В зависимости от групп, выбранных для  $R^{40A}$  и  $R^{41A}$ , атом углерода, к которому присоединены  $R^{40A}$  и  $R^{41A}$ , может являться хиральным центром. В некоторых вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{40A}$  и  $R^{41A}$ , может являться (R)-хиральным центром. В других вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{40A}$  и  $R^{41A}$ , может являться (S)-хиральным центром.

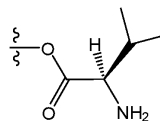
Примеры подходящих



групп включают следующие группы:



и



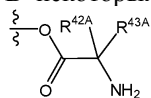
В некоторых вариантах реализации пунктирная линия (-----) может представлять собой одинарную связь,  $R^{2A}$  может представлять собой  $CH_2$ , и  $R^{3A}$  может представлять собой O (кислород).

Если пунктирная линия (-----) представляет собой одинарную связь,  $R^{2A}$  представляет собой  $CH_2$ , и  $R^{3A}$  представляет собой O (кислород), образуется 4-членное кольцо, содержащее атомы углерода кольца пентозы, находящиеся в положениях 4' и 3'. В других вариантах  $R^{2A}$  может быть выбран из возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкинила, возможно замещенного -O- $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного -O- $C_{3-6}$ алкенила, возможно замещенного -O- $C_{3-6}$ алкинила и циано, и  $R^{3A}$  может быть выбран из OH, -OC(=O) $R^{3A}$  и возможно замещенной аминокислоты, присоединенной через O.

В положении 4' кольца пентозы могут быть присоединены различные группы. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-6}$ алкил. Примеры подходящих  $C_{1-6}$ алкилов включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (разветвленный и линейный) и гексил (разветвленный и линейный). В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-6}$ алкил. Например,  $R^{2A}$  может представлять собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный галогеном,  $C_{1-6}$ алкил, замещенный гидроксигруппой,  $C_{1-6}$ алкил, замещенный алкоксигруппой, или  $C_{1-6}$ алкил, замещенный сульфенильной группой (например, - $C_{1-6}$ алкил-S- $C_{1-6}$ алкил). В других вариантах

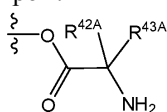
реализации  $R^{2A}$  может представлять собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{2-6}$ алкенил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $C_{2-6}$ алкенил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{2-6}$ алкенил. Например,  $R^{2A}$  может представлять собой этенил, пропенил или алленил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{2-6}$ алкинил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $C_{2-6}$ алкинил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{2-6}$ алкинил. Подходящие  $C_{2-6}$ алкинилы включают этинил и пропилил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил. Неограничивающий список  $C_{3-6}$ циклоалкилов включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой возможно замещенный  $-O-C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $-O-C_{1-6}$ алкил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой незамещенный  $-O-C_{1-6}$ алкил. Примеры подходящих  $O-C_{1-6}$ алкильных групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси (разветвленный и линейный) и гексокси (разветвленный и линейный). В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой возможно замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкенил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкенил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой незамещенный  $-O-C_{3-6}$ алкенил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкинил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкинил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой незамещенный  $-O-C_{3-6}$ алкинил. В других вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкинил. В некоторых вариантах реализации  $R^{2A}$  может представлять собой незамещенный  $-O-C_{3-6}$ алкинил.

Группы, присоединенные в положении 3' кольца пентозы, могут варьироваться. В некоторых вариантах реализации, включая варианты реализации из предыдущего абзаца,  $R^{3A}$  может представлять собой ОН. В других вариантах реализации, включая варианты реализации из предыдущего абзаца,  $R^{3A}$  может представлять собой возможно замещенную аминокислоту, присоединенную через О. Примеры подходящих аминокислот, присоединенных через О, включают аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Дополнительные примеры подходящих аминокислот включают, но не ограничиваются ими, орнитин, гипузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этилглицин, альфа-пропилглицин и норлейцин. В некоторых вариантах реализации аминокислота, присоединенная через О, может иметь структуру



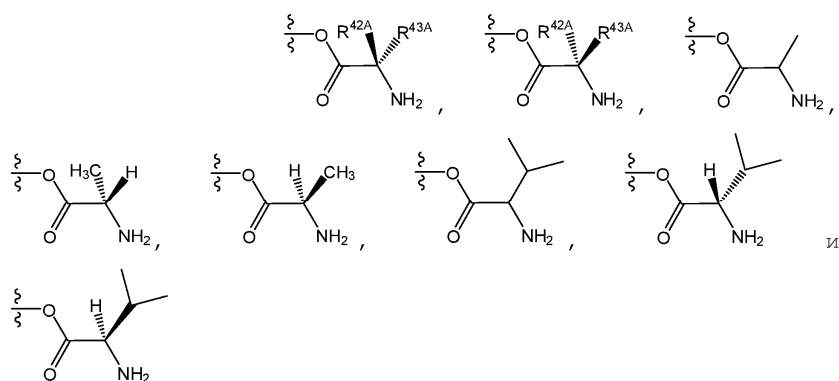
где  $R^{42A}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{1-6}$ галогеналкила, возможно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, возможно замещенного  $C_6$ арила, возможно замещенного  $C_{10}$ арила и возможно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила); и  $R^{43A}$  может представлять собой водород или возможно замещенный  $C_{1-4}$ алкил; или  $R^{42A}$  и  $R^{43A}$  совместно могут образовывать возможно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил.

Если  $R^{42A}$  является замещенным,  $R^{42A}$  может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из N-амидо, меркапто, алкилтио, возможно замещенного арила, гидроксид, возможно замещенного гетероарила, O-карбоксии и амина. В некоторых вариантах реализации  $R^{42A}$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил, такой как алкилы, описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации  $R^{42A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{42A}$  может представлять собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^{43A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации  $R^{43A}$  может представлять собой метил. В зависимости от групп, выбранных для  $R^{42A}$  и  $R^{43A}$ , атом углерода, к которому присоединены  $R^{42A}$  и  $R^{43A}$ , может являться хиральным центром. В некоторых вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{42A}$  и  $R^{43A}$ , может являться (R)-хиральным центром. В других вариантах реализации атом углерода, к которому присоединены  $R^{42A}$  и  $R^{43A}$ , может являться (S)-хиральным центром.



Примеры подходящих групп включают следующие группы:



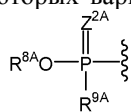


В других вариантах реализации, включая варианты реализации, описанные ранее, R<sup>3A</sup> может представлять собой -OC(=O)R<sup>nA</sup>, где R<sup>nA</sup> может представлять собой возможно замещенный C<sub>1-24</sub>алкил. В некоторых вариантах реализации R<sup>nA</sup> может представлять собой замещенный C<sub>1-6</sub>алкил. В других вариантах реализации R<sup>nA</sup> может представлять собой незамещенный C<sub>1-8</sub>алкил. В других вариантах реализации, включая варианты реализации, описанные ранее, R<sup>3A</sup> может представлять собой возможно замещенный -O-ацил. В других вариантах реализации, включая варианты реализации, описанные ранее, R<sup>3A</sup> может представлять собой -OC(=O)R<sup>44A</sup>, где R<sup>44A</sup> может быть выбран из возможно замещенного C<sub>1-12</sub>алкила, возможно замещенного C<sub>2-12</sub>алкенила, возможно замещенного C<sub>2-12</sub>алкинила, возможно замещенного C<sub>3-8</sub>циклоалкила, возможно замещенного C<sub>5-8</sub>циклоалкенила, возможно замещенного C<sub>6-10</sub>арила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного арил(C<sub>1-6</sub>алкила), возможно замещенного гетероарил(C<sub>1-6</sub>алкила) и возможно замещенного гетероциклил(C<sub>1-6</sub>алкила). В некоторых вариантах реализации R<sup>44A</sup> может представлять собой замещенный C<sub>1-12</sub>алкил. В других вариантах реализации R<sup>44A</sup> может представлять собой незамещенный C<sub>1-12</sub>алкил.

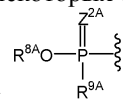
В положении 2' кольца пентозы могут находиться различные заместители. В некоторых вариантах реализации R<sup>5A</sup> может представлять собой водород. В других вариантах реализации R<sup>5A</sup> может представлять собой галоген, например, фтор. В некоторых вариантах реализации R<sup>4A</sup> может представлять собой галоген, например, фтор. В некоторых вариантах реализации R<sup>5A</sup> может представлять собой водород, и R<sup>4A</sup> может представлять собой галоген. В других вариантах реализации оба из R<sup>4A</sup> и R<sup>5A</sup> могут представлять собой галоген.

В некоторых вариантах реализации ---- может представлять собой одинарную связь, R<sup>4A</sup> может представлять собой фтор, R<sup>5A</sup> может представлять собой водород и R<sup>2A</sup> может представлять собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах реализации ---- может представлять собой одинарную связь, R<sup>4A</sup> может представлять собой фтор, R<sup>5A</sup> может представлять собой водород, R<sup>2A</sup> может представлять собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил и V<sup>1A</sup> может представлять собой цитозин.

В некоторых вариантах реализации R<sup>2A</sup> не может представлять собой метокси. В некоторых вариантах реализации R<sup>2A</sup> не может представлять собой метокси, если V<sup>1A</sup> представляет собой замещенный или незамещенный урацил. В некоторых вариантах реализации V<sup>1A</sup> представляет собой замещенный или незамещенный цитозин. В других вариантах реализации V<sup>1A</sup> представляет собой замещенный или незамещенный тимин. В других вариантах реализации V<sup>1A</sup> не может представлять собой незамещенный урацил. В некоторых вариантах реализации R<sup>2A</sup> не может представлять собой метокси, если Z<sup>1A</sup> представляет

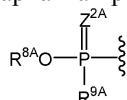


собой R<sup>8A</sup>, где R<sup>8A</sup> представляет собой незамещенный C<sub>1-6</sub>алкил или паразамещенный фенил; и R<sup>9A</sup> представляет собой замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или возможно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N. В некоторых вариантах реализа-



ции R<sup>2A</sup> не может представлять собой метокси, если Z<sup>1A</sup> представляет собой

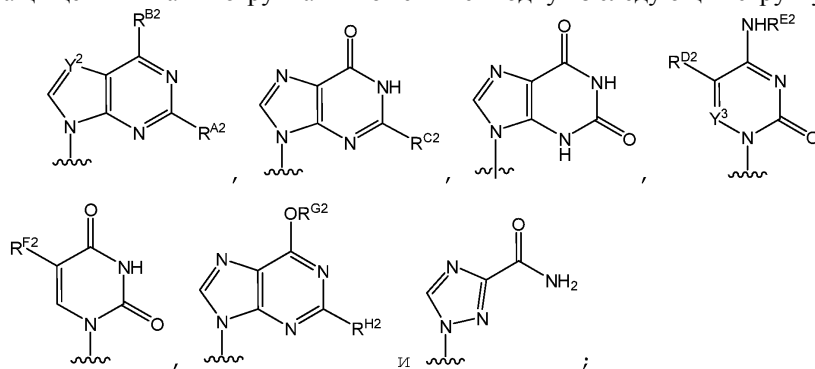
В некоторых вариантах реализации R<sup>2A</sup> не может представлять собой алкокси (например, если Z<sup>1A</sup>



представляет собой ( ). В некоторых вариантах реализации V<sup>1A</sup> не может представлять собой цитозин, если R<sup>2A</sup> представляет собой незамещенный алкенил или незамещенный алкинил. В некоторых вариантах реализации V<sup>1A</sup> не может представлять собой тимин, если R<sup>2A</sup> представляет собой возможно замещенный алкил. В некоторых вариантах реализации R<sup>2A</sup> не может представлять собой незамещенный алкокси (например, метокси), возможно замещенный алкенил (например, алленил), незамещенный алкинил (например, этинил) или C<sub>1</sub>алкил, замещенный заместителем, отличным от галогена. В некоторых вариантах реализации R<sup>2A</sup> не может представлять собой незамещенный алкокси (например, метокси),

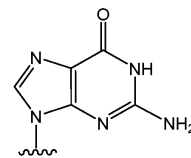
возможно замещенный алкенил (например, алленил), возможно замещенный алкинил (например, этинил) или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный заместителем, отличным от галогена. В некоторых вариантах реализации  $R^{1A}$  не может представлять собой H. В некоторых вариантах реализации  $R^{1A}$  не может представлять собой H, если  $B^{1A}$  представляет собой возможно замещенный цитозин или возможно замещенный тимин.

К кольцу пентозы могут быть присоединены различные возможно замещенные гетероциклические основания. В некоторых вариантах реализации один или более амины и/или аминогруппы могут быть защищены подходящей защитной группой. Например, аминогруппа может быть защищена путем превращения амина и/или аминогруппы в амид или карбамат. В некоторых вариантах реализации возможно замещенное гетероциклическое основание или возможно замещенное гетероциклическое основание с одной или более защищенными аминогруппами может иметь одну из следующих структур:

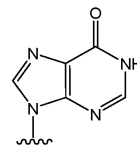


где  $R^{A2}$  может быть выбран из водорода, галогена и  $NHR^{J2}$ , где  $R^{J2}$  может быть выбран из водорода,  $-C(=O)R^{K2}$  и  $-C(=O)OR^{L2}$ ;  $R^{B2}$  может представлять собой галоген или  $NHR^{W2}$ , где  $R^{W2}$  может быть выбран из водорода, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкенила, возможно замещенного  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(=O)R^{M2}$  и  $-C(=O)OR^{N2}$ ;  $R^{C2}$  может представлять собой водород или  $NHR^{O2}$ , где  $R^{O2}$  может быть выбран из водорода,  $-C(=O)R^{P2}$  и  $-C(=O)OR^{Q2}$ ;  $R^{D2}$  может быть выбран из водорода, галогена, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкенила и возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкинила;  $R^{E2}$  может быть выбран из водорода, гидроксигруппы, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C(=O)R^{R2}$  и  $-C(=O)OR^{S2}$ ;  $R^{F2}$  может быть выбран из водорода, галогена, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкенила и возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкинила;  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо могут представлять собой N (азот) или  $CR^{I2}$ , где  $R^{I2}$  может быть выбран из водорода, галогена, возможно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкенила и возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкинила;  $R^{G2}$  может представлять собой возможно замещенный  $C_{1-6}$ алкил;  $R^{H2}$  может представлять собой водород или  $NHR^{T2}$ , где  $R^{T2}$  независимо может быть выбран из водорода,  $-C(=O)R^{U2}$  и  $-C(=O)OR^{V2}$ ; и  $R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  и  $R^{V2}$  независимо могут быть выбраны из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкенила,  $C_{6-10}$ арила, гетероарила, гетероалицикла, арил( $C_{1-6}$ алкила), гетероарил( $C_{1-6}$ алкила) и гетероалицикл( $C_{1-6}$ алкила). В некоторых вариантах реализации структуры, представленные выше, могут быть модифицированы путем замены одного или более атомов водорода на заместители, выбранные из списка заместителей, представленного в определении "замещенный".

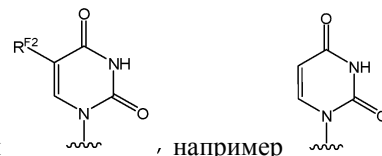
В некоторых вариантах реализации  $B^{1A}$  может представлять собой



В других вариантах реализации  $B^{1A}$  может представлять собой

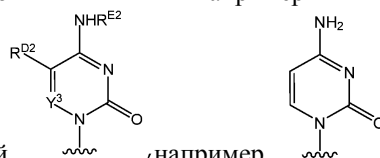


В других вариантах реализации  $B^{1A}$  может представлять собой



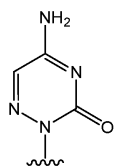
, например

других вариантах реализации  $B^{1A}$  может представлять собой

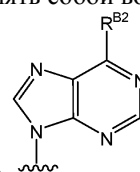


, например

или



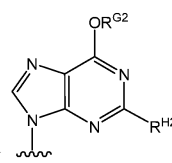
· В некоторых вариантах реализации  $R^{D2}$  может представлять собой водород.



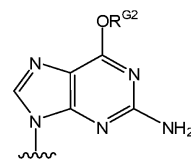
В других вариантах реализации  $B^{1A}$  может представлять собой

В некоторых вариантах реализации  $R^{B2}$  может представлять собой  $NH_2$ .

В других вариантах реализации  $R^{B2}$  может представлять собой  $NHR^{W2}$ , где  $R^{W2}$  может представлять собой  $-C(=O)R^{M2}$  или  $-C(=O)OR^{N2}$ .

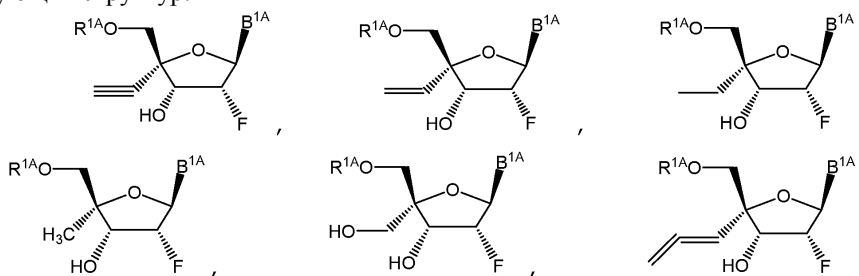


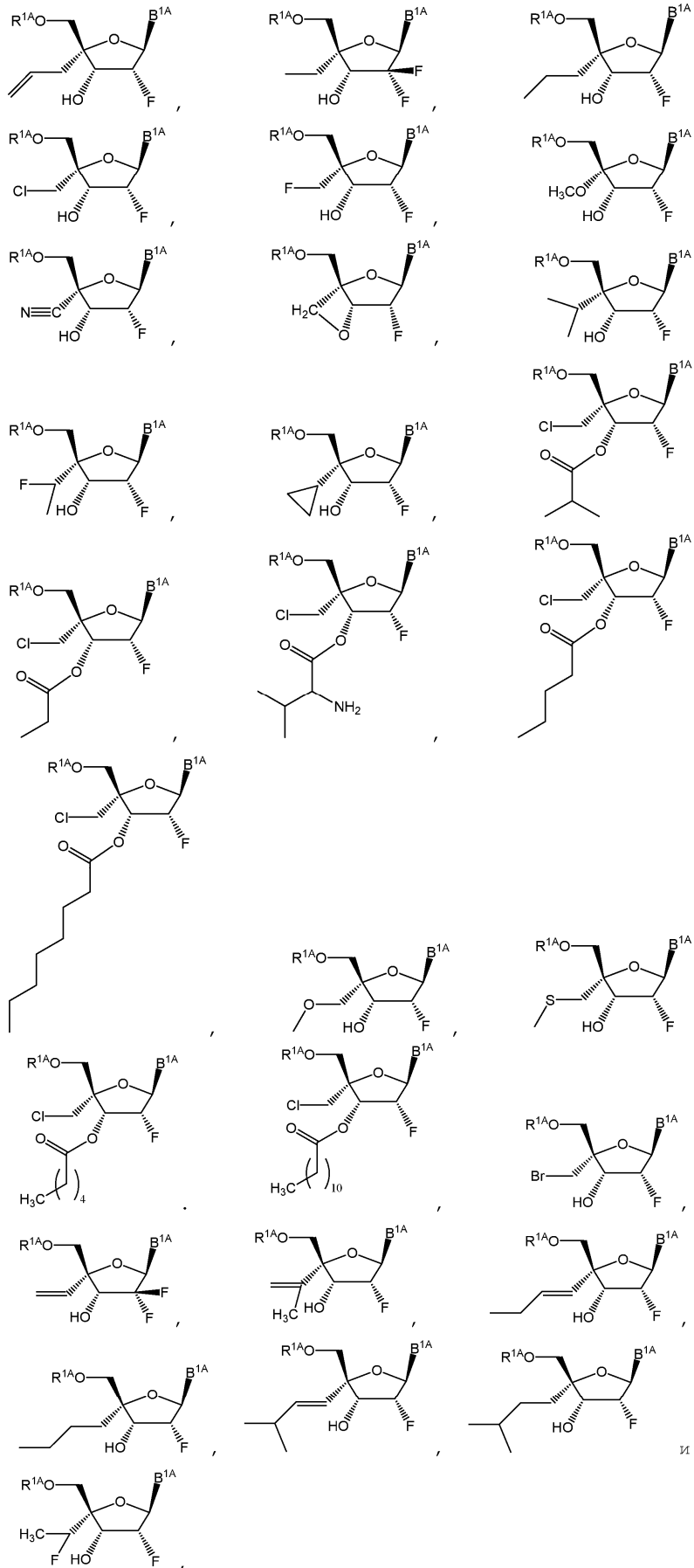
В других вариантах реализации  $B^{1A}$  может представлять собой



В некоторых вариантах реализации  $B^{1A}$  может представлять собой

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) может иметь структуру, выбранную из одной из следующих структур:

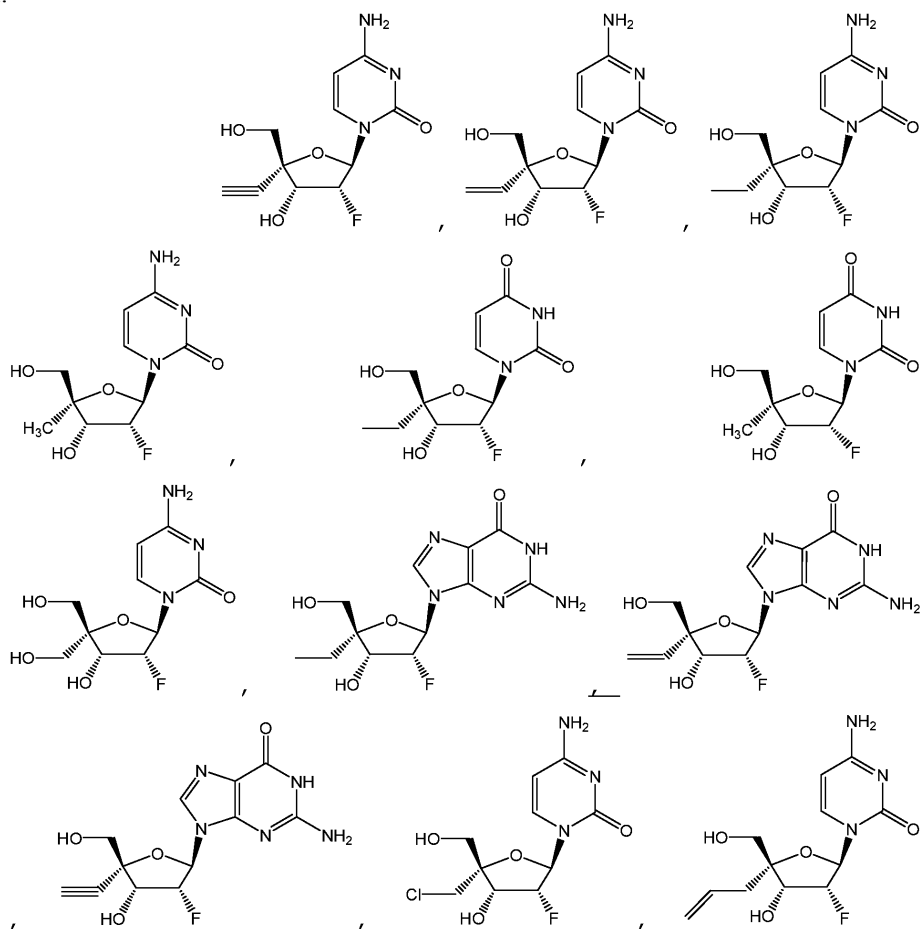


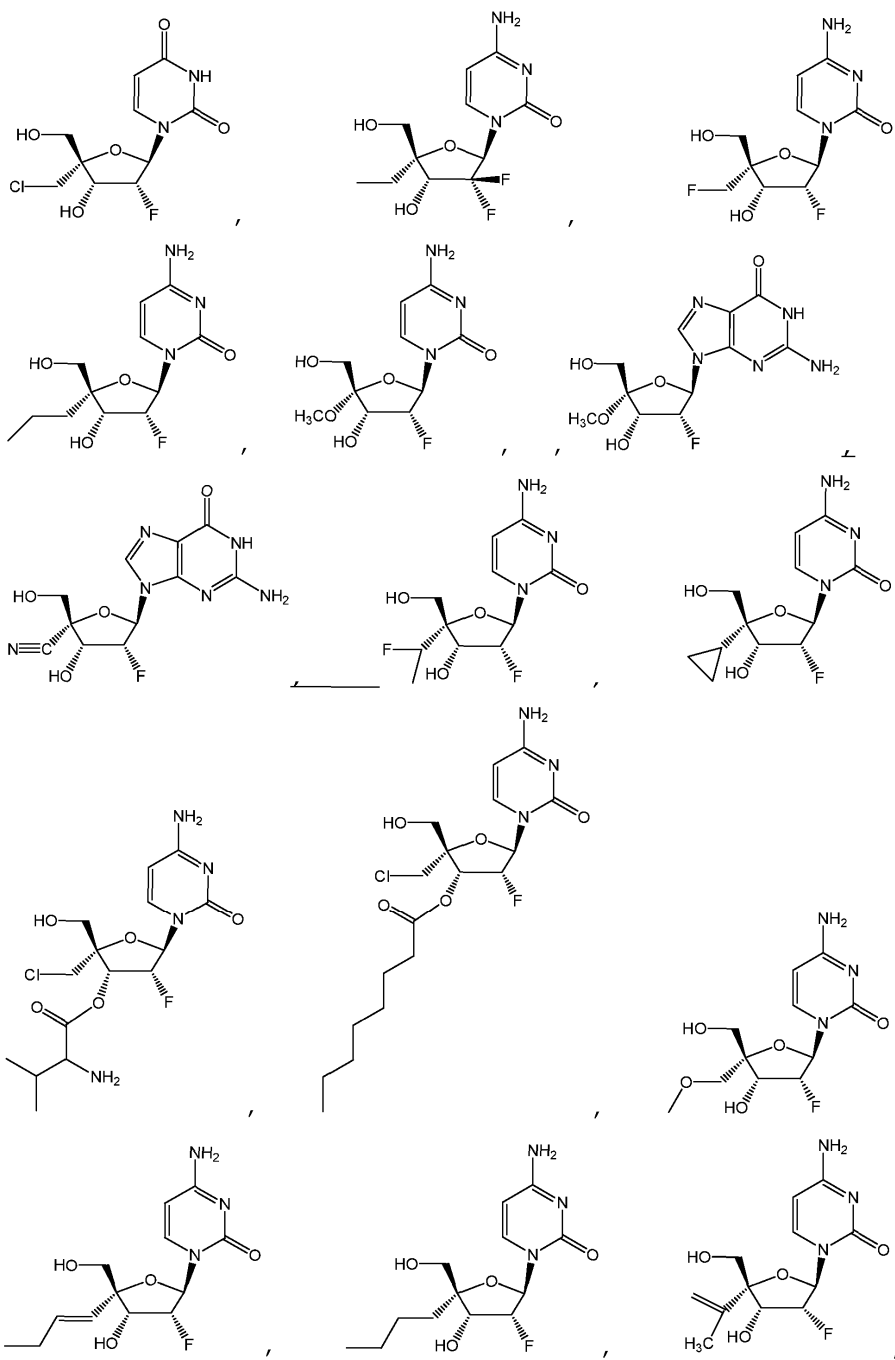


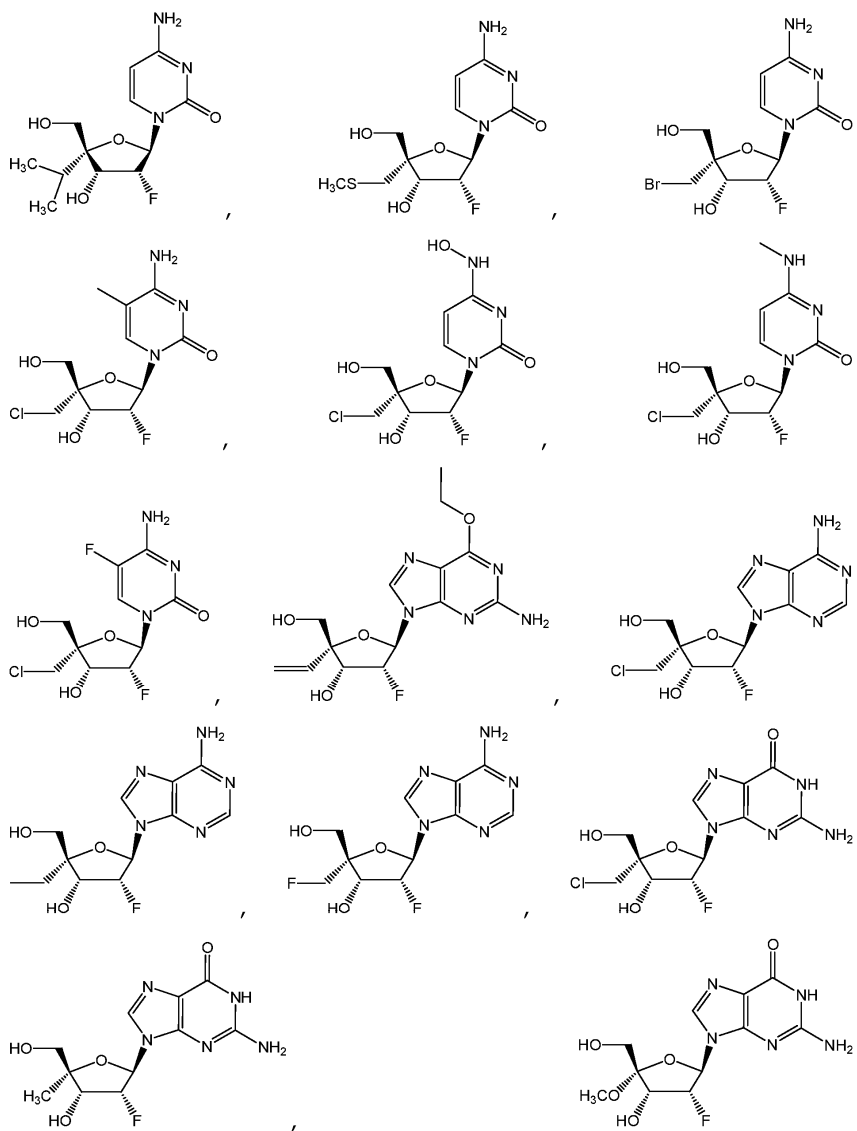
или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений. В некоторых вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце, B<sup>1A</sup> может представлять собой возможно замещенное пуриновое основание. В других вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце, B<sup>1A</sup> может представлять

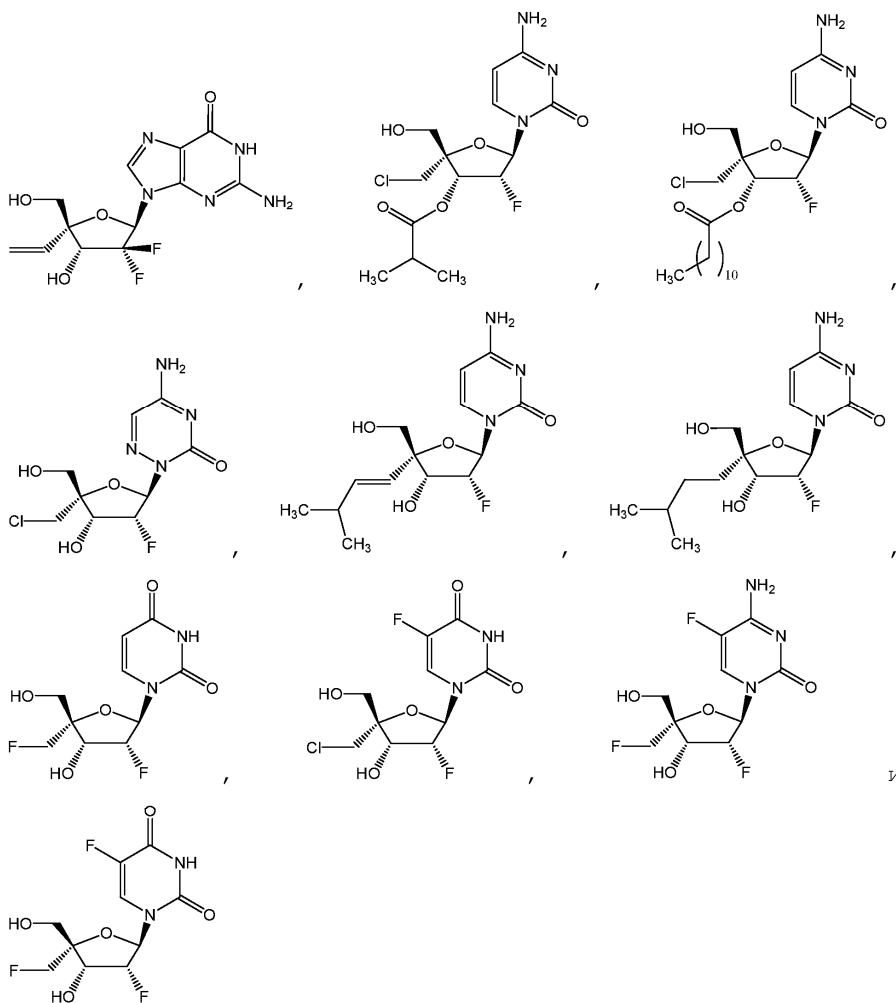
собой возможно замещенное пиримидиновое основание. В некоторых вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $B^{1A}$  может представлять собой гуанин. В других вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $B^{1A}$  может представлять собой тимин. В других вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $B^{1A}$  может представлять собой цитозин. В других вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $B^{1A}$  может представлять собой урацил. В некоторых вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $B^{1A}$  может представлять собой аденин. В некоторых вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $R^{1A}$  может представлять собой водород. В других вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $R^{1A}$  может представлять собой возможно замещенный ацил. В других вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $R^{1A}$  может представлять собой моно-, ди- или трифосфат. В других вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $R^{1A}$  может представлять собой фосфоамидат. В некоторых вариантах реализации, приведенных в настоящем абзаце,  $R^{1A}$  может представлять собой ацилоксиалкильное сложноэфирное фосфатное пролекарство.

Примеры подходящих соединений формулы (I) включают, но не ограничиваются ими, следующие соединения:

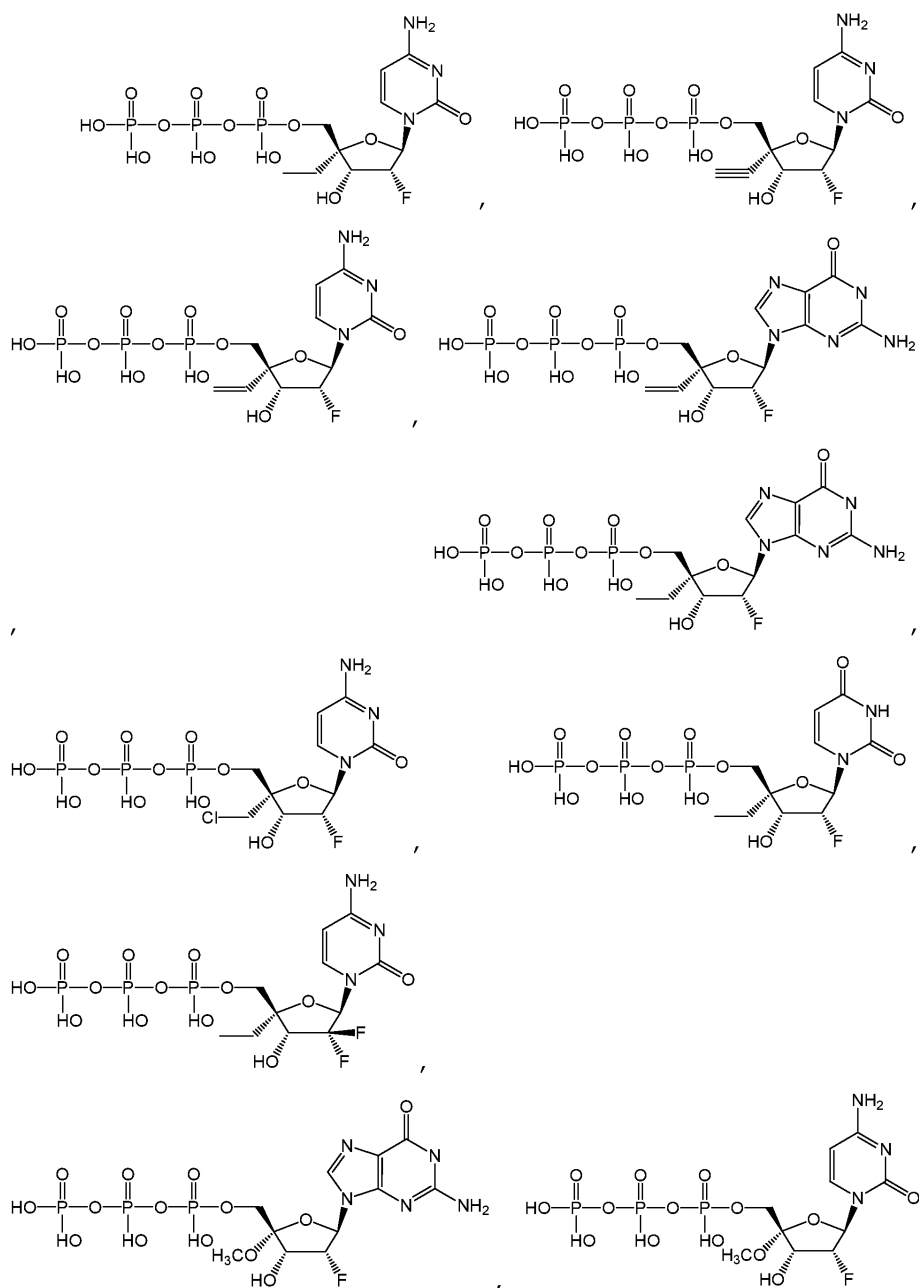


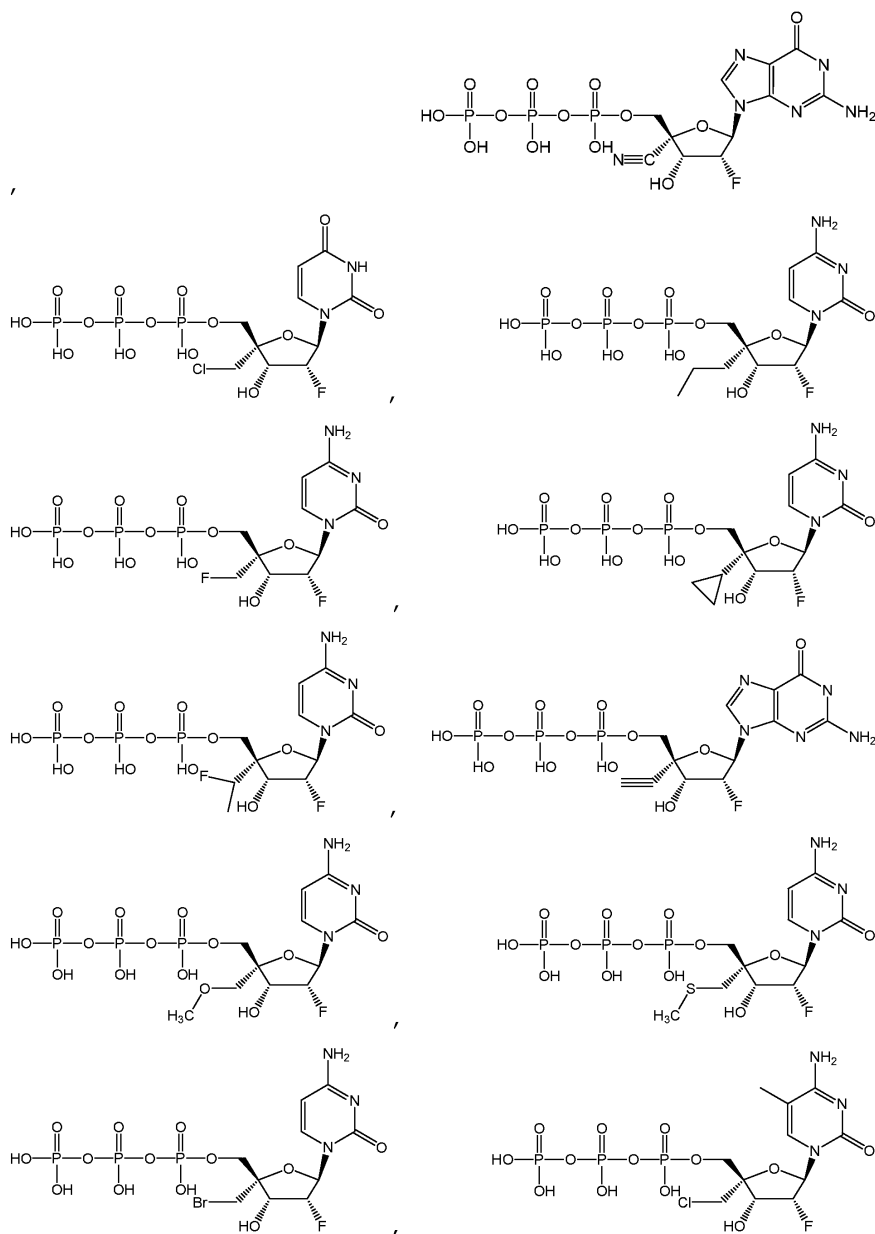


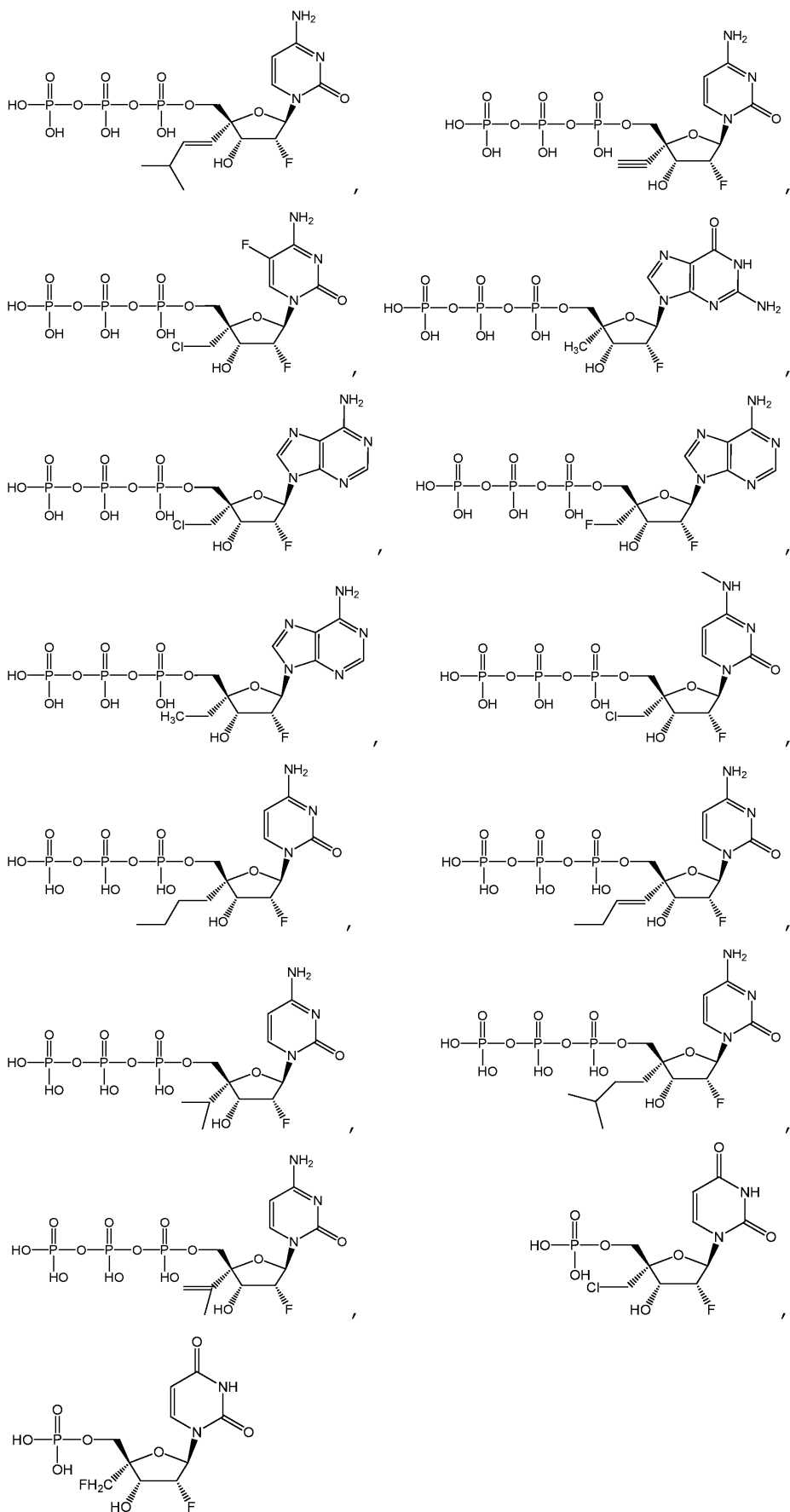






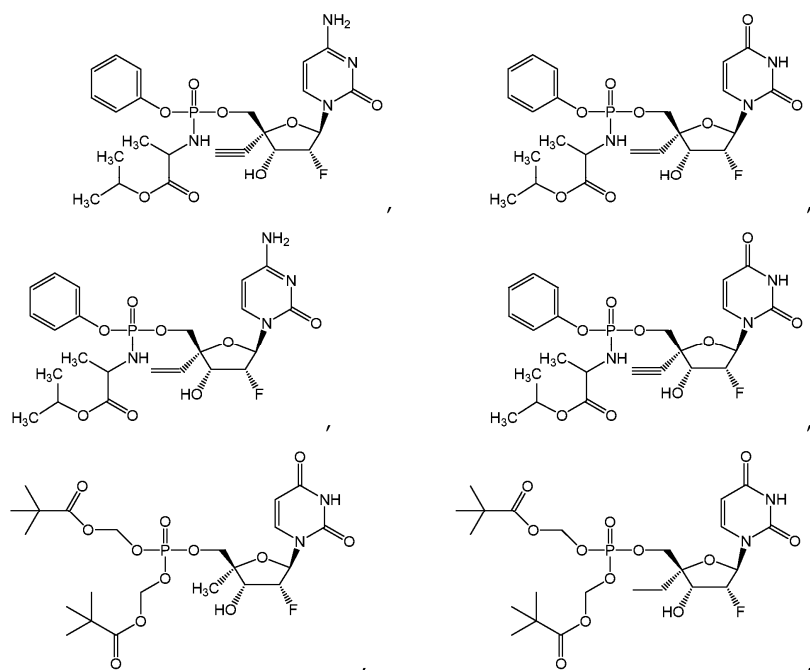


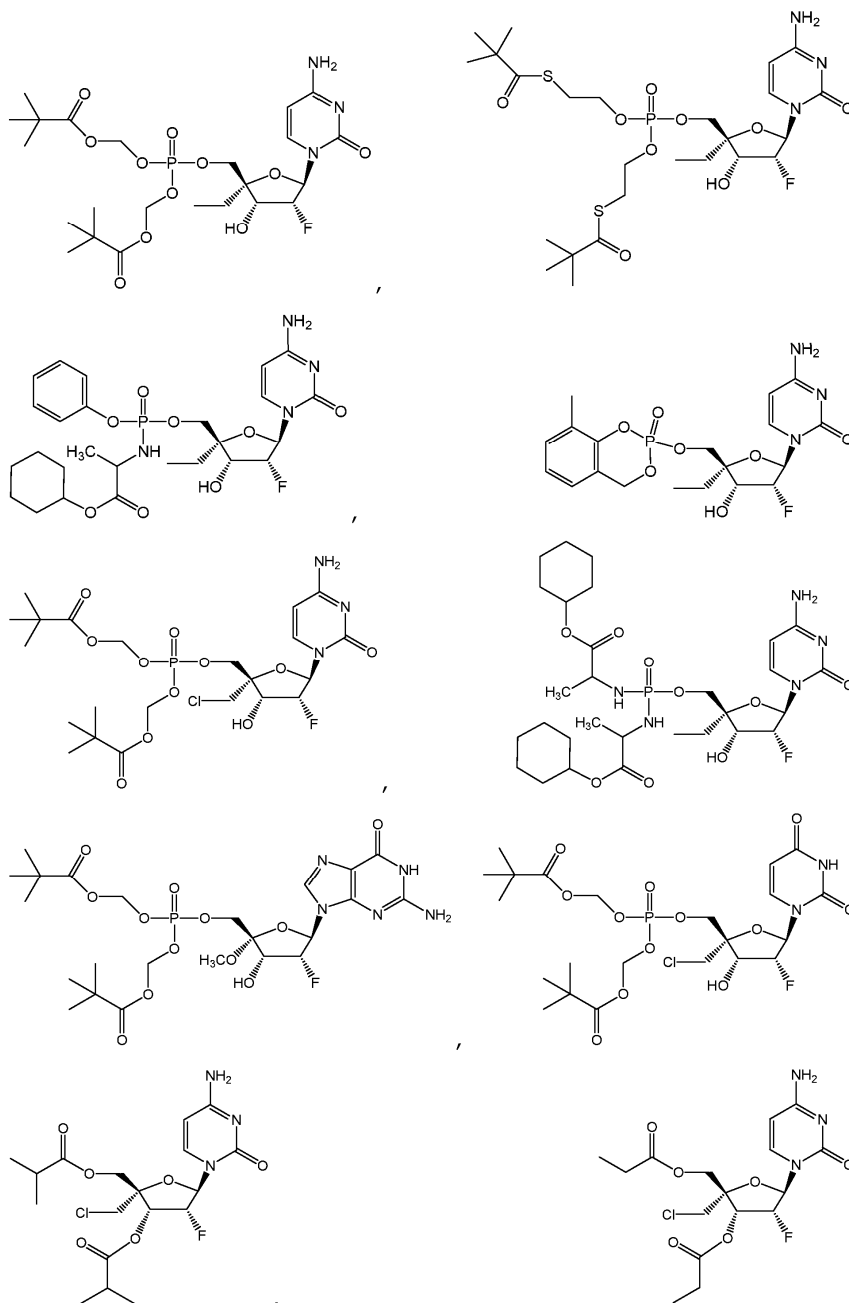


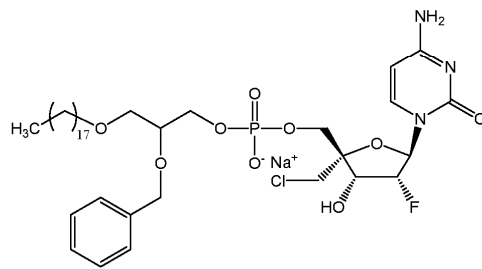
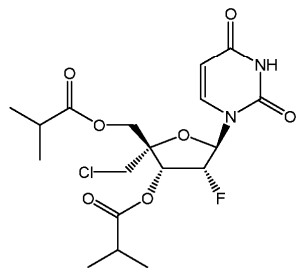
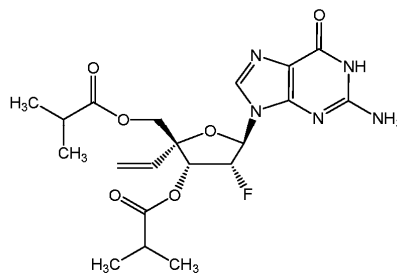
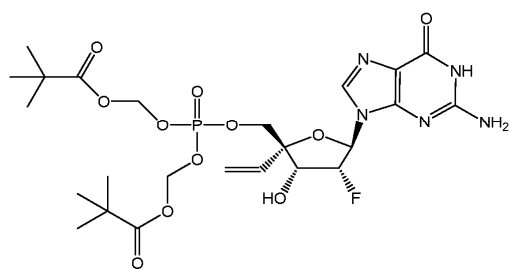
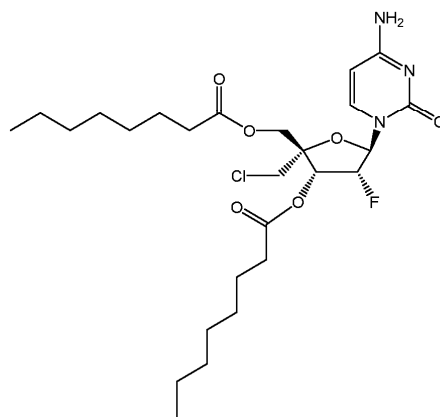
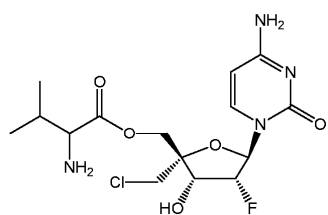
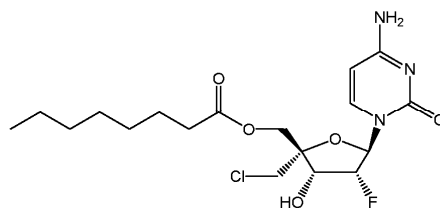
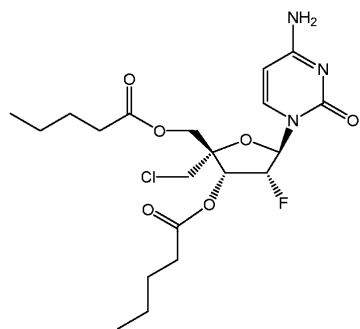


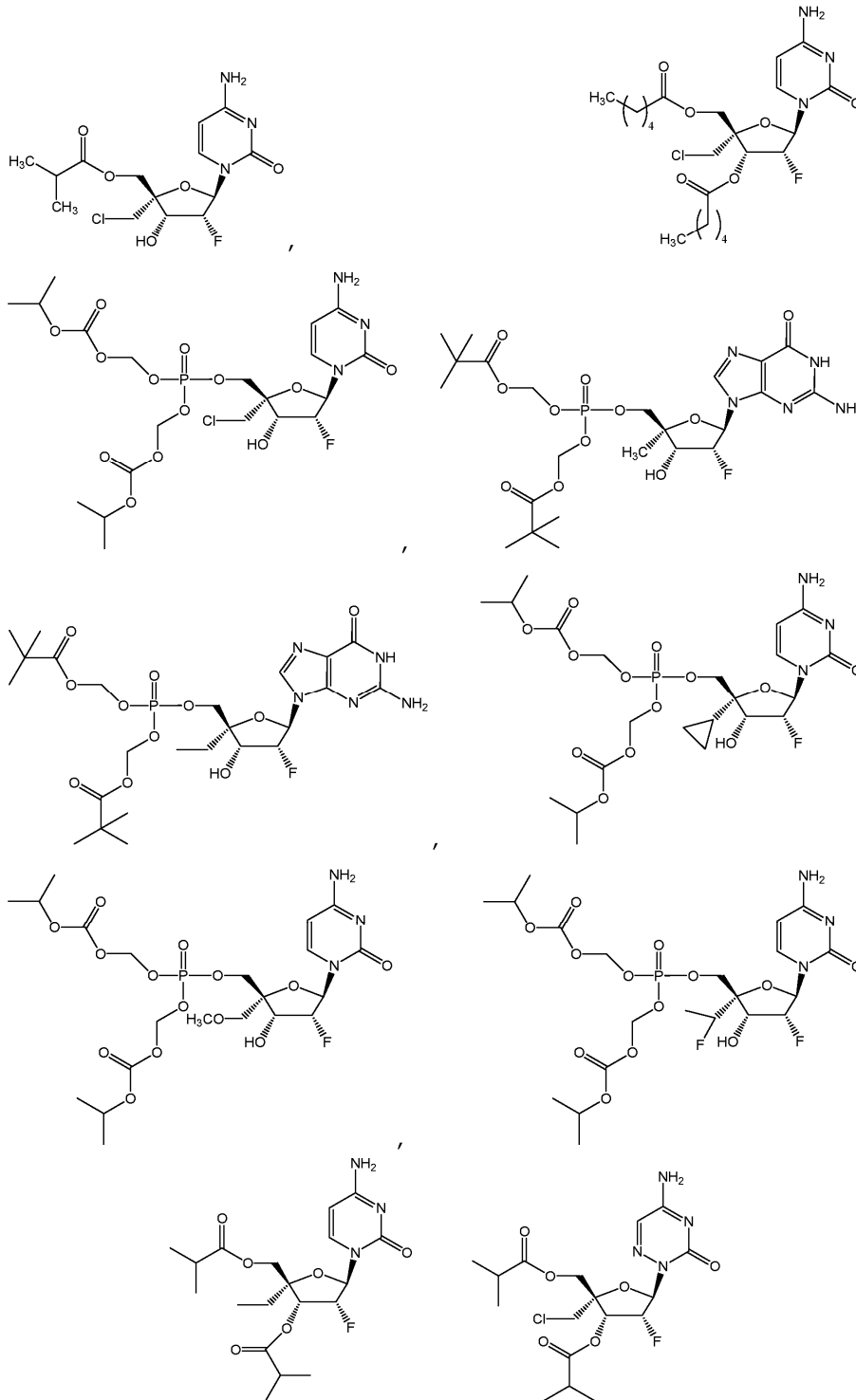
и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Дополнительные примеры соединений формулы (I) включают, но не ограничиваются ими, следующие соединения:





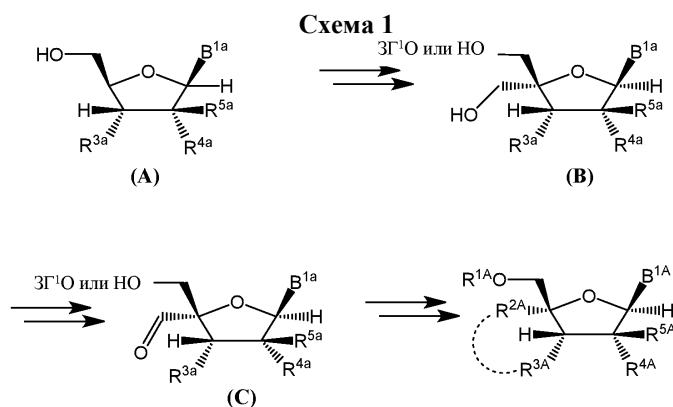




и фармацевтически приемлемыми солями указанных соединений.

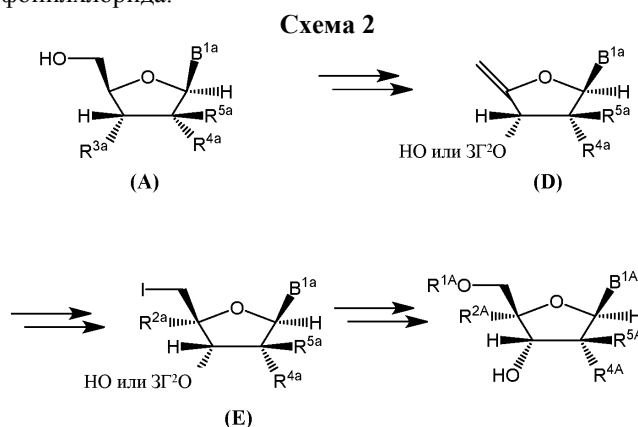
#### Синтез.

Соединения формулы (I) и соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены различными способами. Некоторые из соединений формул (I) могут быть получены из коммерческих источников и/или с применением известных способов синтеза. Общие способы синтеза соединений формул (I) и некоторые примеры исходных веществ, применяемых для получения соединений формул (I) представлены и описаны в настоящем изобретении. Способы, представленные и описанные в настоящем изобретении, являются иллюстративными и не должны рассматриваться в качестве каким-либо образом ограничивающих объем пунктов формулы изобретения. Специалистам в данной области способны проводить модификации описанных способов синтеза и разрабатывать альтернативные способы на основе способов, описанных в настоящем изобретении; все такие модификации и альтернативные способы включены в объем пунктов формулы изобретения.



Как показано на схеме 1, соединения формулы (I) могут быть получены из нуклеозида, например, нуклеозида формулы (A). На схеме 1  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$  и  $B^{1a}$  могут быть такими же, как  $R^{3A}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$  и  $B^{1A}$ , описанные в настоящем изобретении для формулы (I), и  $Z\Gamma^1$  представляет собой подходящую защитную группу. Гидроксиалкильная группа может быть получена в положении 4' кольца пентозы с применением подходящих условий, известных специалистам в данной области. Примеры условий, подходящих для получения гидроксиалкила, включают применение 2-иодоксибензойной кислоты (IBX), водного раствора формальдегида и борогидрида натрия. Соединение формулы (B) может быть окислено до альдегида с применением подходящего(их) окислителя(ей) с получением соединения формулы (C). Примером подходящего окислителя является периодиан Десса-Мартина. Возможно замещенный  $C_{2-6}$ алкенил или возможно замещенный  $C_{2-6}$ алкинил может быть получен в положении 4' с применением способов, известных специалистам в данной области, например, с применением реагента Виттига и  $n\text{-BuLi}$ , реакции Виттига и ее модификаций, реакции олефинирования по Петерсону или реакции Кори-Фукса. Возможно замещенный  $C_{1-6}$ алкил может быть получен путем гидрирования ненасыщенной группы в положении 4', например, с применением водорода с палладием на углеводе.

Альтернативно, соединение формулы (B) может быть превращено в галогеналкил с применением подходящего(их) агента(ов), например, в иодалкил с применением имидазола, трифенилфосфина и иода; во фторалкил с применением трифторида диэтиламиносеры (DAST); или в хлоралкил с применением трифенилфосфина и четыреххлористого углерода в дихлорэтилене (ДХЭ). Иодалкил может быть превращен в незамещенную  $C_{1-6}$ алкильную группу с применением способов, известных специалистам в данной области, например, при помощи водорода с палладием на углеводе. Соединение формулы (C) может быть подвергнуто взаимодействию с гидросиламином с получением оксима. Оксим может быть превращен в цианогруппу с применением способов, известных специалистам в данной области, например, с применением метансульфонилхлорида.



Как показано на схеме 2, соединения формулы (I), где  $R^{2A}$  представляет собой возможно замещенный  $-O-C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкенил или возможно замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкенил, могут быть получены из нуклеозида, например, нуклеозида формулы (A). На схеме 2  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$  и  $B^{1a}$  могут быть такими же, как  $R^{2A}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$  и  $B^{1A}$ , описанные в настоящем изобретении для формулы (I), и  $Z\Gamma^2$  может представлять собой подходящую защитную группу. Нуклеозид может разлагаться с образованием олефина, имеющего общую Формулу (D). Соединение формулы (D) может быть обработано иодирующим реагентом в присутствии карбоната свинца и источника алкоксигрупп с получением соединения формулы (E). Затем соединение формулы (E) может быть превращено в соединение формулы (I) путем замены иода на группу с нуклеофильным атомом кислорода.



Схема 3

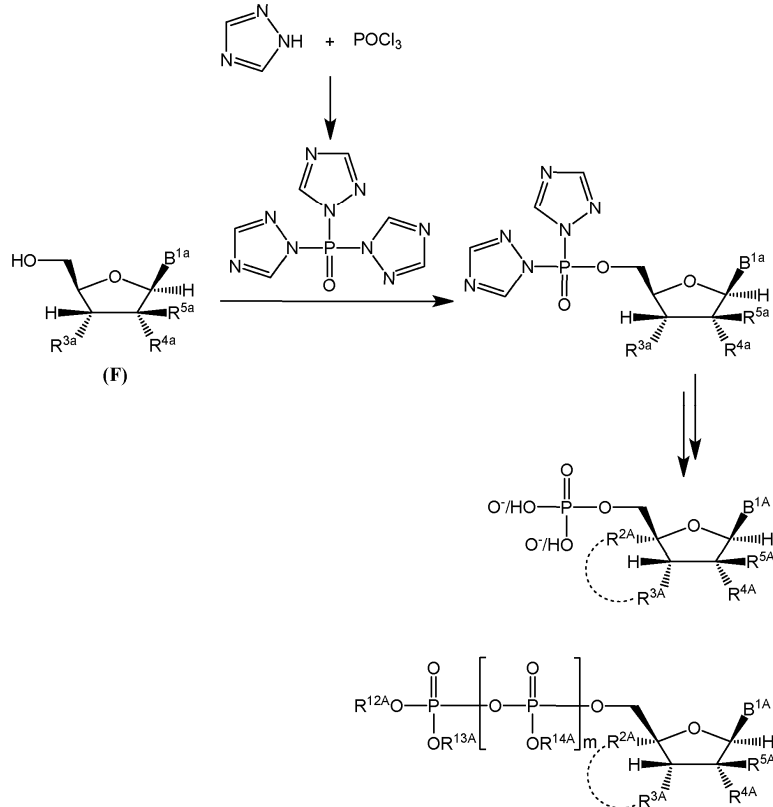
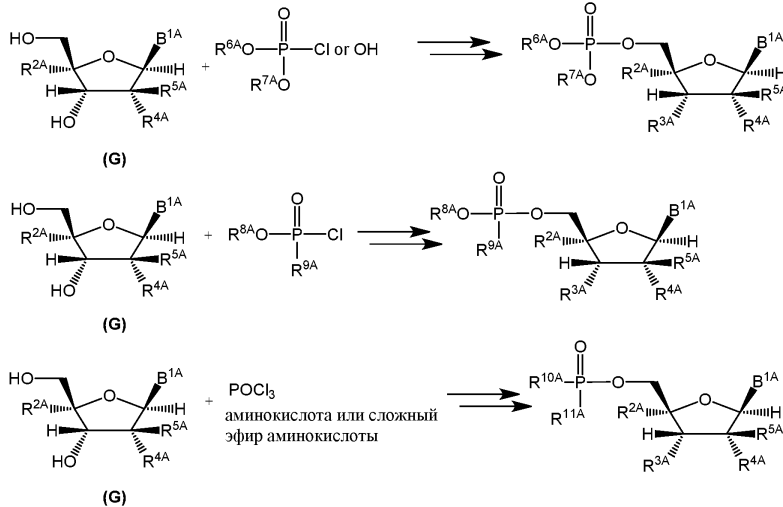


Схема 4

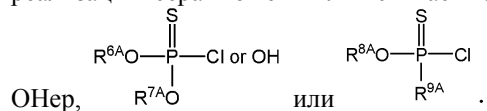


Соединения формулы (I), содержащие группы, содержащие фосфор, в положении 5' кольца пентозы, могут быть получены с применением различных способов, известных специалистам в данной области. Примеры способов приведены на схемах 3 и 4. Соединение-предшественник, содержащее фосфор, может быть присоединено к нуклеозиду, например, соединению формулы (F) или соединению формулы (G). Как показано на схеме 3, после присоединения соединения-предшественника, содержащего фосфор, любая из уходящих групп может быть расщеплена в подходящих условиях, например, при гидролизе. Дополнительные группы, содержащие фосфор, могут быть присоединены применением способов, известных специалистам в данной области, например, с применением пирофосфата.

В некоторых вариантах реализации алкоксид может быть получен из соединения формулы (G) с применением металлоорганического реагента, такого как реактив Гриньяра. Алкоксид может быть присоединен к соединению-предшественнику, содержащему фосфор. Подходящие реактивы Гриньяра известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, алкилмагниихлориды и алкилмагниибромиды. В некоторых вариантах реализации может быть использовано соответствующее основание. Примеры подходящих оснований включают, но не ограничиваются ими, аминные основания, такие как алкиламины (включая моно-, ди- и триалкиламины (например, триэтиламин)), возможно замещенные пиридины (например, коллидин) и возможно замещенные имидазолы (например, N-метилимидазол). Альтернативно, соединение-предшественник, содержащее фосфор, может быть добав-

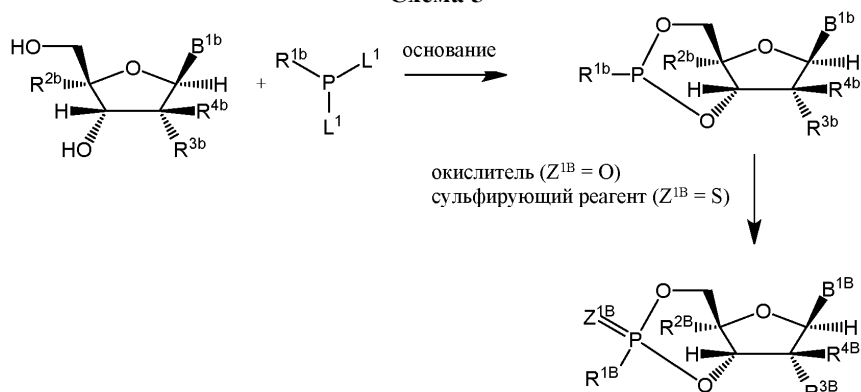
лено к нуклеозиду с получением фосфита. Фосфит может быть окислен до фосфата с применением условий, известных специалистам в данной области. Подходящие условия включают, но не ограничиваются ими, применение мета-хлорпероксибензойной кислоты (МХПБК) и йода в качестве окислителей и воды в качестве донора кислорода.

Если  $Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$  или  $Z^{3A}$  соединений формулы (I) представляет собой серу, сера может быть введена при помощи различных способов, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах реализации сера может являться частью соединения-предшественника, содержащего фосфор, Cl или

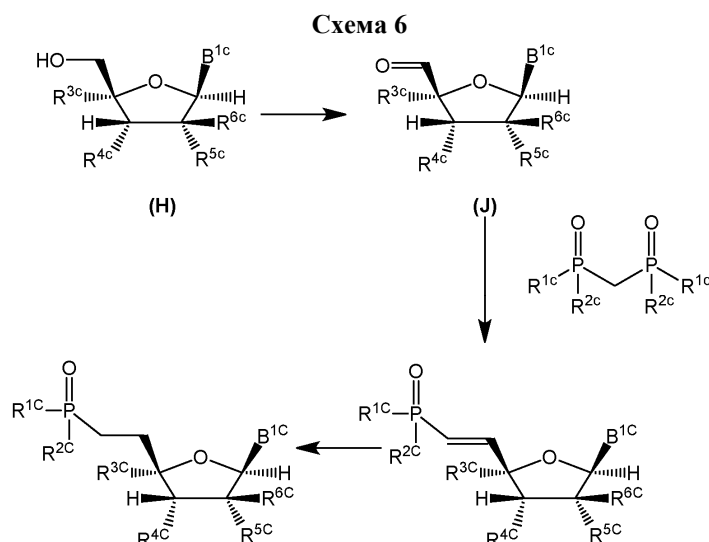


Альтернативно, сера может быть введена при помощи сульфурющего реагента. Подходящие сульфурющие реагенты известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, элементарную серу, реагент Лавессона, циклооктасеру, 3Н-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксид (реагент Бокажа), 3-((N,N-диметиламинометилден)амино)-3Н-1,2,4-дитиазол-5-тион (DDTT) и бис-(3-(триэтоксисил)пропил)тетрасульфид (TEST). Подходящие соединения-предшественники, содержащие фосфор, могут быть получены из коммерческих источников или с применением способов синтеза, известных специалистам в данной области. Примеры и общие структуры соединений-предшественников, содержащих фосфор, представлены на схемах 3 и 4.

Схема 5



На схеме 5 приведен способ получения соединения формулы (II). На схеме 5  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4b}$  и  $B^{1b}$  могут быть такими же, как  $R^{1B}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{4B}$  и  $B^{1B}$ , описанные в настоящем изобретении для формулы (II), каждый из  $L^1$  может представлять собой галоген, эфир сульфокислоты или амин (моно- или дизамещенный), и  $X$  может представлять собой кислород или серу. Как показано на схеме 5, соединение, содержащее гидроксигруппу, присоединенную к атому углерода в 3' положении, и гидроксигруппу, присоединенную к атому углерода в 5' положении, может взаимодействовать с соединением формулы  $(R^{1b})P(L^1)_2$  в присутствии основания с получением фосфита. Подходящие основания известны специалистам в данной области и описаны в настоящем изобретении. Затем фосфор может быть окислен до фосфора(V) с применением подходящего окислителя с получением соединения, в котором  $X$  представляет собой O (кислород). Альтернативно, фосфит может взаимодействовать с сульфурющим реагентом с получением соединения, в котором  $X$  представляет собой S (серу). Подходящие окислители и сульфурющие агенты известны специалистам в данной области. Например, окисление может быть проведено с применением йода в качестве окислителя, и воды, в качестве донора кислорода. Подходящие сульфурющие агенты описаны в настоящем изобретении.



На схеме 6 приведен способ получения соединения формулы (III). На схеме 6  $R^{1c}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{6c}$  и  $B^{1c}$  могут быть такими же, как  $R^{1c}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{6c}$  и  $B^{1c}$ , описанные в настоящем изобретении для формулы (III), а  $R^{7c}$  и  $R^{8c}$  не представлены. Атом кислорода, присоединенный к атому углерода в 5' положении соединения формулы (H), может быть окислен до кетона с применением способов и реагентов, известных специалистам в данной области. Подходящие основания известны специалистам в данной области и описаны в настоящем изобретении. Например, может быть применен окислитель, такой как периодинан Десса-Мартина. Затем к соединению формулы (J) в присутствии сильного основания (например, гидрида натрия) может быть добавлен реагент, содержащий фосфор. Двойная связь может быть гидрирована, например, с применением газообразного водорода или Pd/C, до одинарной связи. Путем фосфорилирования с применением подходящих реагентов, таких как пирофосфат (например, пирофосфат тетрабутиламмония), может быть введена дополнительная фосфатная группа с получением дили- или трифосфата.

Ацильная группа может быть введена в 5' положение и/или 3' положение соединения формулы (I) или (III) с применением способов, известных специалистам в данной области. В одном из подходящих способов применяют ангидрид в пиридине.

В процессе синтеза любого из соединений, описанных в настоящем изобретении, при желании, любая из гидроксильных групп, присоединенных к кольцу пентозы, и любая из -NH и/или  $NH_2$  групп, содержащихся в  $B^{1a}$ ,  $B^{1b}$  и  $B^{1c}$ , может быть защищена одной или более подходящими защитными группами. Подходящие защитные группы описаны в настоящем изобретении. Например, если  $R^{3a}$  и/или  $R^{4c}$  представляют собой гидроксигруппы,  $R^{3a}$  и/или  $R^{4c}$  могут быть защищены триарилметильной группой или силильной группой. Аналогично, любая из -NH и/или  $NH_2$  групп, содержащихся в  $B^{1a}$ ,  $B^{1b}$  и  $B^{1c}$ , может быть защищена, например, триарилметильной и силильной группой(ами). Примеры триарилметильных групп включают, но не ограничиваются ими, тритил, монометокситритил (ММТг), 4,4'-диметокситритил (DMTr), 4,4',4''-триметокситритил (ТМТг), 4,4',4''-трис-(бензоилокси)тритил (ТВТг), 4,4',4''-трис-(4,5-дихлорфталимидо)тритил (СРТг), 4,4',4''-трис-(левулинилокси)тритил (ТЛТг), п-анизил-1-нафтилфенилметил, ди-о-анизил-1-нафтилметил, п-толилдифенилметил, 3-(имидазолилметил)-4,4'-диметокситритил, 9-фенилксантен-9-ил (Pixyl), 9-(п-метоксифенил)ксантен-9-ил (Mox), 4-децилокситритил, 4-гексадецилокситритил, 4,4'-диоктадецилтритил, 9-(4-октадецилоксифенил)ксантен-9-ил, 1,1'-бис-(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 4,4',4''-трис-(трет-бутилфенил)метил (ТТТг) и 4,4'-ди-3,5-гексадиенокситритил. Примеры силильных групп включают, но не ограничиваются ими, триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (ТВДМС), триизопропилсилил (ТІРС), трет-бутилдифенилсилил (ТВДРС), триизопропилсилилоксиметил и [2-(триметилсилил)этокси]метил. Альтернативно,  $R^{3a}$  и  $R^{4c}$  и/или  $R^{4c}$  и  $R^{5c}$  могут быть замещены одной ахиральной или хиральной защитной группой, например, путем образования ортоэфира, циклической ацетали или циклической кетали. Подходящие ортоэфиры включают метоксиметиленацеталь, этоксиметиленацеталь, 2-оксациклопентилиденортоэфир, диметоксиметиленортоэфир, 1-метоксиэтилиденортоэфир, 1-этоксизетоксиортоэфир, метилиденортоэфир, фталидортэфир, 1,2-диметоксиэтилиденортоэфир и альфа-метоксибензилиденортоэфир; подходящие циклические ацетали включают метиленацеталь, этиленацеталь, трет-бутилметилендиенацеталь, 3-(бензилокси)пропилацеталь, бензилиденацеталь, 3,4-диметоксибензилиденацеталь и п-ацетоксибензилиденацеталь; и подходящие циклические кетали включают 1-трет-бутилэтилиденкеталь, 1-фенилэтилиденкеталь, изопропилиденкеталь, циклопентилиденкеталь, циклогексилиденкеталь, циклогептилиденкеталь и 1-(4-метоксифенил)этилиденкеталь. Специалистам в данной области понятно, что группы, присоединенные к кольцу пентозы, и любые -NH и/или  $NH_2$  группы, содержащиеся в  $B^{1a}$ ,  $B^{1b}$  и  $B^{1c}$ , могут быть защищены различными защитными группами, и любые присутствующие защитные

группы могут быть заменены на другие защитные группы. Выбор и замена защитных групп находятся в пределах компетенции специалистов в данной области. Любая(ые) защитная(ые) группа(ы) может(могут) быть удалена(ы) при помощи способов, известных в данной области, например, с применением кислоты (например, неорганической или органической), основания или фторида.

**Фармацевтические композиции.**

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к фармацевтической композиции, которая может содержать эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, (например, соединения формулы (I), соединения формулы (II) и/или соединения формулы (III) или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или комбинацию указанных соединений.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Кроме того, фармацевтические композиции могут быть получены путем взаимодействия соединений с неорганическими или органическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота. Как правило, фармацевтические композиции готовят специально для конкретного способа введения.

Термин "физиологически приемлемый" означает носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, не оказывающий отрицательного влияния на биологическую активность и свойства соединения.

Термин "носитель", применяемый в настоящем изобретении, относится к соединению, которое облегчает введение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (ДМСО) является широко применяемым носителем, который облегчает поглощение многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

Термин "разбавитель", применяемый в настоящем изобретении, относится к ингредиенту фармацевтической композиции, который обладает низкой фармакологической активностью, но может являться фармацевтически необходимым или желательным. Например, разбавитель может быть применен для увеличения массы сильнодействующего лекарственного средства, масса которого недостаточна для производства и/или введения. Также разбавитель может являться жидкостью для растворения лекарственного средства для введения при помощи инъекции, проглатывания или ингаляции. Обычной формой разбавителя в данной области является забуференный водный раствор, например, без ограничений, забуференный фосфатом солевой раствор, имитирующий состав крови человека.

Термин "вспомогательное вещество", применяемый в настоящем изобретении, относится к инертному соединению, которое добавляют к фармацевтической композиции для придания композиции, без ограничений, массы, консистенции, устойчивости, связывающей способности, смазывающие способности, способности распадаться и т.п. "Разбавитель" является одной из разновидностей вспомогательного вещества.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть введены человеку индивидуально или в виде фармацевтических композиций, в которых они смешаны с другими активными ингредиентами, как в случае комбинированной терапии, или с носителями, разбавителями, вспомогательными веществами или комбинациями указанных соединений. Подходящий состав композиции зависит от выбранного способа введения. Способы получения и введения композиций соединений, описанных в настоящем изобретении, известны специалистам в данной области.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены при помощи известных способов, например, путем обычного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания, эмульгирования, инкапсулирования и таблетирования. Кроме того, активные ингредиенты содержатся в количестве, достаточном для достижения заданной цели. Многие из соединений, применяемые в фармацевтических композициях, описанных в настоящем изобретении, могут быть применены в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

В данной области существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное, ректальное, местное, аэрозольное, инъекционное, а также парентеральную доставку, включая, внутримышечные, подкожные, внутривенные, внутримозговые инъекции, внутрибололочные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, внутринасовые и внутриглазные инъекции.

Также соединение можно вводить местно, а не системно, например, путем инъекции соединения непосредственно в инфицированную область, обычно в виде состава пролонгированного действия или с замедленным высвобождением. Кроме того, соединение можно вводить в виде системы направленной доставки лекарственного средства, например, в виде липосомы, покрытой тканеспецифическим антителом. При этом липосомы селективно доставляются и поглощаются органом.

При желании, композиции могут быть представлены в виде упаковки или дозирующего устройства, содержащих одну или более стандартные дозируемые формы, содержащие активный ингредиент. Упаковка, такая как блистеры, может содержать, например, металлическую фольгу или полимерную пленку.

Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или дозирующее устройство также могут сопровождаться уведомлением в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, применение или распространение фармацевтических средств, отражающей одобрение агентством на применение данной формы лекарственного средства на людях и в ветеринарии. Такое уведомление может представлять собой, например, маркировку, указывающую на одобрение администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам на применение в качестве рецептурного лекарственного средства, или одобренный листок-вкладыш. Кроме того, композиции, которые могут содержать соединение, описанные в настоящем изобретении, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, могут быть подготовлены, упакованы в соответствующую емкость и маркированы для лечения указанного состояния.

Способы применения.

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к способу облегчения, лечения и/или предотвращения вирусной инфекции, выбранной из парамиксовирусной инфекции и ортомиксовирусной инфекции, который может включать введение пациенту эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации пациент страдает от вирусной инфекции (например, парамиксовирусной инфекции или ортомиксовирусной инфекции).

Другие варианты реализации, описанные в настоящем изобретении, относятся к способу ингибирования вирусной репликации вируса, выбранного из парамиксовируса или ортомиксовируса, который может включать приведение клетки, инфицированной вирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для лечения и/или облегчения респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для предотвращения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для ингибирования репликации респираторно-синцитиального вируса. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для ингибирования комплекса полимеразы РСВ.

В других вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для лечения и/или облегчения гриппозной инфекции. В других вариантах реализации эффективные количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для предотвращения гриппозной инфекции. В некоторых вариантах реализации эффективные количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для ингибирования репликации вируса гриппа. В некоторых вариантах реализации эффективные количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для ингибирования репликации комплекса полимеразы вируса гриппа.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для лечения и/или облегчения вирусной инфекции Хендра и/или вирусной инфекции Нипах. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для предотвращения вирусной инфекции Хендра и/или вирусной инфекции Нипах. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для ингибирования репликации вируса Хендра и/или вируса Нипах. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного





цией, гриппозной инфекцией и/или инфекцией вируса парагриппа человека типа 3 (HPIV-3). В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для лечения и/или облегчения крупа, вызванного РСВ инфекцией, гриппозной инфекцией и/или инфекцией вируса парагриппа человека типа 1 (HPIV-1).

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для лечения и/или облегчения жара, кашля, насморка, покраснения глаз, множественных высыпаний, пневмонии, ушных инфекций и/или бронхита, вызванных корью. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для лечения и/или облегчения отека слюнных желез, жара, потери аппетита и/или усталости, вызванных свинкой.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для предотвращения гриппозной инфекции. В некоторых вариантах реализации гриппозная инфекция может представлять собой грипп типа А. В других вариантах реализации гриппозная инфекция может представлять собой грипп типа В. В других вариантах реализации гриппозная инфекция может представлять собой грипп типа С. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут быть применены для лечения и/или облегчения одного или более подтипов гриппа. Например, соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут быть применены для лечения H1N1 и/или H3N2.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, и/или фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть применено для предотвращения инфекции вируса парагриппа человека. В некоторых вариантах реализации инфекция вируса парагриппа человека может представлять собой вирус парагриппа человека типа 1 (HPIV-1). В других вариантах реализации инфекция вируса парагриппа человека может представлять собой вирус парагриппа человека типа 2 (HPIV-2). В других вариантах реализации инфекция вируса парагриппа человека может представлять собой вирус парагриппа человека типа 3 (HPIV-3). В других вариантах реализации инфекция вируса парагриппа человека может представлять собой вирус парагриппа человека типа 4 (HPIV-4). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут быть применены для лечения и/или облегчения одного или более подтипов вируса парагриппа человека. Например, соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут быть применены для лечения HPIV-1 и/или HPIV-3.

Соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения которые могут быть применены для лечения, облегчения и/или предотвращения парамиксовирусной и/или ортомиксовирусной инфекции, могут представлять собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль предложенные в любом из вариантов реализации, описанных в изобретении.

Термины "предотвращать" и "предотвращение", применяемые в настоящем изобретении, означают отсутствие развития инфекции у пациента по причине наличия у пациента иммунитета против инфекции, или, в случае инфицирования пациента, меньшую тяжесть заболевания по сравнению с тяжестью заболевания в случае, если пациенту не вводят/пациент не получает соединение. Примеры форм предотвращения включают профилактическое введение пациенту, который был или может быть подвержен воздействию возбудителя инфекции, такого как парамиксовирус (например, РСВ) и/или ортомиксовирус (например, вирус гриппа).

Термины "лечить", "излечение", "лечение", "терапевтический" и "терапия", применяемые в настоящем изобретении, не обязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение любого из нежелательных признаков или симптомов заболевания или состояния может считаться лечением и/или терапией. Кроме того, лечение может включать действия, которые могут приводить к ухудшению общего самочувствия или внешнего вида пациента.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" применяют для указания количества активного соединения или терапевтического агента, которое вызывает указанный биологический или медицинский ответ. Например, терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, требуемое для предотвращения, снижения или облегчения симптомов заболевания или продления жизни пациента, получающего лечение. Указанные ответ может иметь место в ткани, в организме, у животного или человека и включает облегчение признаков или симптомов заболевания, которое лечат. Определение эффективного количества с учетом описания, предложенного в настоящем изобретении, находится в пределах компетенции специалистов в данной области.



Терапевтически эффективное количество соединений, описанных в настоящем изобретении, требуемое для дозы зависит от способа введения, вида животного, включая человека, получающего лечение, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Доза может быть адаптирована для достижения целевого эффекта в зависимости от таких факторов, как масса тела, диета, одновременно принимаемые лекарственные средства и другие факторы, понятные специалистам в области медицины.

Специалистам в данной области известны различные показатели для определения эффективности способа лечения вирусной инфекции, такой как парамиксовирусная и/или ортомиксовирусная инфекция. Примеры подходящих показателей включают, но не ограничиваются ими, снижение вирусной нагрузки, снижение репликации вируса, снижение времени до сероконверсии (снижение концентрации вируса в сыворотке пациента до неопределяемого уровня), снижение заболеваемости или смертности в клинических исходах и/или другие показатели ответа при лечении заболевания.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения представляет собой количество, эффективное для снижения титров вируса до неопределяемых уровней, например, от примерно 1000 до примерно 5000, от примерно 500 до примерно 1000 или от примерно 100 до примерно 500 геномных копий/мл сыворотки. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения представляет собой количество, эффективное для снижения вирусной нагрузки по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения. Например, в случае измерения вирусной нагрузки до введения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и после завершения курса лечения соединением формулы (I) или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения (например, через 1 после завершения). В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения представляет собой количество, эффективное для снижения вирусной нагрузки до уровня ниже, чем примерно 100 геномных копий/мл сыворотки. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения представляет собой количество, эффективное для достижения снижения титра вируса в сыворотке пациента в диапазоне от примерно 1,5 log до примерно 2,5 log снижения, от примерно 3 log до примерно 4 log снижения или более чем примерно 5 log снижения, по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. Например, в случае измерения вирусной нагрузки до введения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения и после завершения курса лечения соединением формулы (I) или фармацевтически приемлемыми солями указанного соединения (например, через 1 после завершения). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут приводить по меньшей мере к 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 50-, 75-, 100-кратному или более выраженному снижению репликации парамиксовируса и/или ортомиксовируса относительно уровней до начала лечения пациента, что определяют после завершения курса лечения (например, через 1 после завершения). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут приводить к снижению репликации парамиксовируса и/или ортомиксовируса относительно уровней до начала лечения в диапазоне от примерно 2- до примерно 5-кратного, от примерно 10- до примерно 20-кратного, от примерно 15- до примерно 40-кратного или от примерно 50- до примерно 100-кратного. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут приводить к снижению репликации парамиксовируса в диапазоне от 1 до 1,5 log, от 1,5 log до 2 log, от 2 log до 2,5 log, от 2,5 до 3 log, от 3 log до 3,5 log или от 3,5 до 4 log большему по сравнению со снижением репликации парамиксовируса, достигаемого с применением рибавирина (Virazole®), или могут достигать снижения, аналогичного снижению при терапии с применением рибавирина (Virazole®), за более короткое время, например, за одну неделю, две недели, один месяц, два месяца или три месяца, по сравнению со снижением, достигаемым после шести месяцев терапии с применением рибавирина (Virazole®). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут приводить к снижению репликации ортомиксовируса в диапазоне от 1 до 1,5 log, от 1,5 log до 2 log, от 2 log до 2,5 log, от 2,5 до 3 log, от 3 log до 3,5 log или от 3,5 до 4 log большему по сравнению со снижением репликации ортомиксовируса, достигаемого с применением осельтамивира (Tamiflu®), или могут достигать снижения, аналогичного снижению при терапии с применением осельтамивира (Tamiflu®), за более короткое время, например, за одну неделю, две недели, один месяц, два месяца или три месяца, по сравнению со снижением, достигаемым после шести месяцев терапии с применением осельтамивира (Tamiflu®).

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения представляет собой количество, эффективное для достижения устойчивого вирусного ответа, например, в виде неопределяемого или по существу неопределяемого содержания РНК парамиксовируса и/или ортомиксовируса (например, меньше чем примерно

500, меньше чем примерно 400, меньше чем примерно 200 или меньше чем примерно 100 геномных копий на 1 мл сыворотки) в сыворотке пациента на протяжении по меньшей мере примерно одной недели, двух недель, одного месяца, по меньшей мере примерно двух месяцев, по меньшей мере примерно трех месяцев, по меньшей мере примерно четырех месяцев, по меньшей мере примерно пяти месяцев или по меньшей мере примерно шести месяцев после завершения терапии.

Со временем возбудитель инфекции может вырабатывать устойчивость к одному или более терапевтическим агентам. Термин "устойчивый", применяемый в настоящем изобретении, относится к штамму вируса, демонстрирующему замедленный, пониженный и/или нулевой ответ на действие терапевтического(их) агента(ов). Например, после лечения с применением противовирусным агентом вирусная нагрузка для пациента, инфицированного устойчивым вирусом, может быть снижена в меньшей степени по сравнению со снижением вирусной нагрузки для пациента, инфицированного неустойчивым штаммом. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить пациенту, инфицированному РСВ, устойчивому к одному или более различным агентам против РСВ (например, к рибавирину). В некоторых вариантах реализации развитие устойчивых штаммов РСВ может быть замедленно в случае лечения пациента соединением формулы или фармацевтически приемлемыми солями указанного соединения по сравнению с развитием штаммов РСВ, устойчивых к другим лекарственным средствам для лечения РСВ. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить пациенту, инфицированному вирусом гриппа, устойчивому к одному или более различным противогриппозным лекарственным средствам (например, к амантадину и римантадину). В некоторых вариантах реализации развитие устойчивых штаммов гриппа может быть замедленно в случае лечения пациента соединением формулы (I) или фармацевтически приемлемыми солями указанного соединения по сравнению с развитием штаммов гриппа, устойчивых к другим противогриппозным лекарственным средствам.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут снижать процент пациентов с осложнениями при РСВ инфекции по сравнению с процентом пациентов с осложнениями при лечении рибавирином. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения могут снижать процент пациентов с осложнениями при гриппозной инфекции по сравнению с процентом пациентов с осложнениями при лечении осельтамивиром. Например, процент пациентов с осложнениями при лечении соединением формулы (I) или фармацевтически приемлемыми солями указанного соединения может быть на 10, 25, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% меньше по сравнению с процентом пациентов при лечении рибавирином или осельтамивиром.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения или фармацевтическая композиция, которая содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, можно применять в сочетании с одним или более дополнительными агентами. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно применять в сочетании с одним или более агентами, в настоящее время применяемыми для лечения РСВ. Например, дополнительный агент может представлять собой рибавирин, паливизумаб или РСВ-ИГВВ (иммуноглобулин для внутривенного введения). Дополнительные агенты для лечения РСВ включают, но не ограничиваются ими, ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals), BMS-433771 (1-циклопропил-3-[[1-(4-гидроксипропил)бензимидазол-2-ил]метил]имидазол[4,5-с]пиридин-2-он), RFI-641 ((4,4"-бис-{4,6-бис-[3-(бис-карбамоилметилсульфамойл)фениламино]-(1,3,5)триазин-2-иламино}бифенил-2,2"-дисульфокислота)), RSV604 ((S)-1-(2-фторфенил)-3-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazepин-3-ил)мочевина), MDT-637 ((4Z)-2-метилсульфанил-4-[(E)-3-тиофен-2-илпроп-2-енилиден]-1,3-тиазол-5-он), VTA9881, TMC-353121 (Tibotec), MBX-300, YM-53403 (N-циклопропил-6-[4-[(2-фенилбензоил)амино]бензоил]-4,5-дигидро-2H-бензо[1,2-d][1]бензазепин-2-карбоксамид), мотавизумаб (Medi-524, MedImmune), Medi-559, Medi-534, Medi-557, RV568 и RSV-F Particle Vaccine (Novavax). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно применять в сочетании с одним или более агентами, в настоящее время применяемыми для лечения гриппа. Например, дополнительный агент может представлять собой амантадин, римантадин, занамивир и осельтамивир. Дополнительные агенты для лечения гриппа включают, но не ограничиваются ими, перамивир ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-ацетиламино-2-этилбутил]-4-(диаминометилиденамино)-2-гидроксициклопентан-1-карбоновая кислота), ланинамивир ((4S,5R,6R)-5-ацетиламино-4-карбамимидаמידо-6-[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метоксипропил]-5,6-дигидро-4H-пиран-2-карбоновая кислота), фавипиравир (T-705, 6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид), флюдазу (DAS181, NexBio), ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals), IFN- $\beta$  (Synairgen), берапрост (4-[2-гидрокси-1-[(E)-3-гидрокси-4-метилокт-1-ен-6-инил]-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b][1]бензофуран-5-ил]бутановая кислота), Neugene® и VGX-3400X (Inovio).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), соединение формулы (II) и/или соединение формулы (III) или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений можно вводить совместно с одним или более дополнительными агентами в одной фармацевтической композиции. В неко-

торых вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить с одним или более дополнительными агентами в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Например, соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить в первой фармацевтической композиции и по меньшей мере один из дополнительных агентов можно вводить во второй фармацевтической композиции. В случае применения по меньшей мере двух дополнительных агентов один или более дополнительные агенты могут находиться в первой фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения, и по меньшей мере один из остальных дополнительных агентов может находиться во второй фармацевтической композиции.

Порядок введения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения и одного или более дополнительных агентов может варьироваться. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить перед всеми дополнительными агентами. В других вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить перед по меньшей мере одним из дополнительных агентов. В других вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить одновременно с одним или более дополнительными агентами. В других вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить после введения по меньшей мере одного дополнительного агента. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения можно вводить после введения всех дополнительных агентов.

Потенциальное преимущество применения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения в сочетании с одним или более дополнительными агентами, описанными ранее, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, может представлять собой снижение требуемых количеств одного или более соединений абзаца выше (включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений), являющихся эффективными при лечении болезненных состояний, описанных в настоящем изобретении (например, РСВ и/или гриппа), по сравнению с количествами, требуемыми для достижения аналогичного терапевтического результата при введении одного или более соединений из абзаца выше, включая фармацевтически приемлемые соли без соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. Например, количества соединений, описанных ранее, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, может быть меньше по сравнению с количествами соединений, описанных ранее, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, требуемым для достижения аналогичного снижения вирусной нагрузки в случае введения в виде монотерапии. Другое потенциальное преимущество применения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения в сочетании с одним или более дополнительными агентами, описанными ранее, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, заключается в том, что применение двух или более соединений с различными механизмами действия может служить более серьезной преградой развитию устойчивых штаммов вируса по сравнению со случаем введения соединения в виде монотерапии.

Другие преимущества применения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения в сочетании с одним или более дополнительными агентами, описанными ранее, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, могут включать практически отсутствующую перекрестную устойчивость к соединению формулы (I) или фармацевтически приемлемым солям указанного соединения и одному или более дополнительным агентам, описанным ранее (включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений); различные пути выведения соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения и одного или более дополнительных агентов, описанных ранее (включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений); практически отсутствующее перекрывание профилей токсичности соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей указанного соединения и одного или более дополнительных агентов, описанных ранее (включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений); практически полное отсутствие значительного воздействия на цитохром P450; и/или практически отсутствующие фармакокинетические взаимодействия между соединением формулы (I), или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения, и одним или более дополнительными агентами, описанными ранее (включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений).

Специалисту в данной области понятно, что дозировка, подходящая для применения *in vivo*, и конкретный способ введения изменяются в зависимости от возраста, массы тела, тяжести заболевания и вида млекопитающего, получающего лечение, конкретных применяемых соединений и конкретной цели, с которой применяют указанные соединения. Определение эффективных дозровок, т.е. дозровок, необходимых для достижения желаемого результата, может быть осуществлено специалистом в данной области с применением обычных способов, например, клинических испытаний на людях и исследований *in*

vitro.

Дозировки могут варьироваться в широком диапазоне в зависимости от желаемых эффектов и показаний к применению. Специалистам в данной области должно быть понятно, что дозировки могут быть альтернативно рассчитаны на основе площади поверхности тела пациента. Хотя точная дозировка может быть определена в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев могут быть применены некоторые общие правила, касающиеся дозировок. Суточная дозировка для взрослого пациента в случае пероральной дозы может составлять, например, от 0,01 до 3000 мг каждого из активных ингредиентов, предпочтительно от 1 до 700 мг, например от 5 до 200 мг. Дозировка в зависимости от потребностей пациента может представлять собой единичную дозу или серию из двух или более доз, вводимых в течение одного или более дней. В некоторых вариантах реализации соединения вводят на протяжении непрерывной терапии, например, в течение одной или более недель, в течение месяцев или лет.

В случаях, для которых дозировки соединений, вводимые человеку, установлены, по крайней мере, для некоторых состояний, могут быть применены аналогичные дозировки или дозировки, составляющие от 0,1 до 500%, более предпочтительно от 25 до 250% от установленных дозировок. В случаях, для которых дозировки для людей не установлены, например, в случае новых фармацевтических композиций, подходящие дозировки для людей могут быть выведены из значений  $ED_{50}$ , или  $ID_{50}$ , или из других соответствующих значений, определенных в исследованиях *in vitro* или *in vivo*, получаемых на основе исследований токсичности и исследований эффективности на животных.

В случае введения фармацевтически приемлемой соли дозировки могут быть рассчитаны, как для свободного основания. Специалистам в данной области понятно, что в некоторых случаях может быть необходимо вводить соединения, описанные в настоящем изобретении, в количествах, превышающих или даже значительно превышающих указанные выше предпочтительные диапазоны дозировок для проведения эффективного лечения особенно активных заболеваний или инфекций.

Количество доз и интервалы дозирования можно регулировать для достижения содержаний активных фрагментов в плазме на уровнях, достаточных для поддержания модулирующего воздействия, или минимальной эффективной концентрации (МЭК). МЭК варьируется для каждого соединения и может быть оценена на основе данных *in vitro*. Дозировки, необходимые для достижения МЭК, зависят от индивидуальных характеристик и способа введения. Тем не менее, для определения концентраций в плазме могут быть применены ВЭЖХ или исследования биопроб. Интервалы дозирования также могут быть определены с применением значения МЭК. Композиции следует вводить с применением схемы, которая позволяет поддерживать содержания в плазме выше МЭК в течение 10-90% времени, предпочтительно в течение 30-90% и наиболее предпочтительно в течение 50-90%. В случаях местного введения или селективного усвоения эффективная локальная концентрация лекарственного средства может быть не связана с концентрацией в плазме.

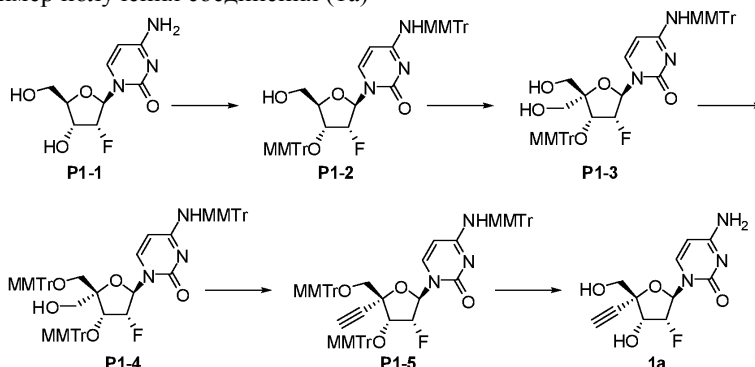
Следует отметить, что лечащему врачу понятно, каким образом и когда следует прекратить, приостановить или скорректировать введение по причине токсичности или развития дисфункции органов. С другой стороны, лечащему врачу также понятно, каким образом следует скорректировать лечение с применением более высокого уровня лекарственного средства, если клинический ответ является неудовлетворительным (избегая токсического воздействия). Величина вводимой дозы при лечении конкретного заболевания изменяется в зависимости от тяжести состояния, подвергающегося лечению, и способа введения. В частности, тяжесть состояния может быть оценена при помощи стандартных прогностических способов оценки. Кроме того, доза и, возможно, частота дозирования также варьируются в зависимости от возраста, массы тела и ответа конкретного пациента. Методика, сравнимая с рассмотренной выше, может быть применена в ветеринарии.

Эффективность и токсичность соединений, описанных в настоящем изобретении, может быть оценена с применением известных способов. Например, токсичность конкретного соединения или ряда соединений, содержащих конкретные химические фрагменты, может быть установлена путем определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной линии, например, к клеточной линии млекопитающего, в частности, человека. Результаты указанных исследований часто позволяют спрогнозировать токсичность для животных, например, для млекопитающих, более конкретно, для человека. Альтернативно, с применением известных способов может быть определена токсичность конкретных соединений в животных моделях, таких как модели мышей, крыс, кроликов или обезьян. Эффективность конкретного соединения может быть установлена с применением ряда общепринятых способов, таких как способы *in vitro*, животные модели или клинические испытания на людях. При подборе модели для определения эффективности специалист в данной области может, исходя из уровня техники, выбрать подходящую модель, дозу, способ и/или схему введения.

## Примеры

Дополнительные варианты реализации более подробно представлены в следующих примерах, которые не ограничивают объем пунктов формулы изобретения в какой-либо степени.

Пример 1. Пример получения соединения (1a)



Пример получения (P1-2): к охлажденному льдом раствору P1-1 (10,0 г, 40,8 ммоль) в сухом пиридине (100 мл) по каплям при комнатной температуре (КТ) добавляли TBSCl в пиридине (1 М, 53 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем реакцию гасили водой и смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разделяли при помощи этилацетата (ЭА) и насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (5% раствором MeOH в ДХМ) с получением неочищенного промежуточного соединения, защищенного 5'-O-TBS, в виде белого твердого вещества (13,4 г, 91%). Промежуточное соединение растворяли в безводном ДХМ (100 мл) и добавляли симметричный коллидин (17,9 г, 149,2 ммоль), AgNO<sub>3</sub> (25 г, 149,2 ммоль) и MMTTrCl (45 г, 149,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили водой, органический слой отделяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (30% раствором ПЭ в ЭА) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в 1 М ТБАФ (тетрабутиламония фторид) (50 мл) в ТГФ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (50% раствором ПЭ в ЭА) с получением P1-2 в виде белого твердого вещества (21,4 г, 66% по итогам трех стадий).

Пример получения (P1-3): к раствору пиридина (521 мг, 6,59 ммоль) в безводном ДМСО (5 мл) по каплям при 10°C в атмосфере азота добавляли ТФК (636 мг, 5,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до прояснения раствора. Затем раствор при КТ в атмосфере азота добавляли к смеси P1-2 (4,0 г, 5,07 ммоль) и ДЦК (дициклогексилкарбодиимид) (3,86 г, 18,76 ммоль) в безводном ДМСО (18 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. К смеси добавляли воду (80 мл), разбавляли EtOAc (100 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ (100 мл×6). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 1% раствором MeOH в ДХМ, с получением промежуточного соединения (3,5 г, 87,7%) в виде желтого твердого вещества. Промежуточное соединение (3,5 г, 4,45 ммоль) растворяли в диоксане (25 мл) и при КТ добавляли водный раствор HCHO (668 мг, 22,25 ммоль). Затем добавляли 2н. раствор NaOH (4,5 мл, 8,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Порциями при 5°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (593 мг, 15,6 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 1% раствором MeOH в ДХМ, с получением P1-3 в виде желтого твердого вещества (2,5 г, 67%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 6,82-7,50 (m, 29H), 5,40 (d, J=23,2 Гц, 1H), 4,99 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,46 (dd, J<sub>1</sub>=6,0 Гц, J<sub>2</sub>=54,4 Гц, 1H), 3,94 (dd, J<sub>1</sub>=4,4 Гц, J<sub>2</sub>=12,4 Гц, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,42-3,69 (m, 2H), 2,71-3,05 (m, 2H), 2,45 (m, 1H).

Пример получения (P1-4): к охлажденному льдом раствору P1-3 (4,0 г, 4,9 ммоль) в сухом пиридине (20 мл) по каплям добавляли TBSCl в пиридине (1 М, 5,88 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем реакцию гасили водой и смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разделяли при помощи ЭА и насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли и сушили, а затем концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (1% раствором MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества (3,2 г, 70%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,53-6,83 (m, 29H), 5,51 (d, J=21,2 Гц, 1H), 4,98 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,67 (dd, J<sub>1</sub>=5,6 Гц, J<sub>2</sub>=22,4 Гц, 1H), 4,22 (dd, J<sub>1</sub>=5,6 Гц, J<sub>2</sub>=53,2 Гц, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Полученное промежуточное соединение растворяли в безводном ДХМ (20 мл) и добавляли коллидин (360 мг, 3 ммоль), AgNO<sub>3</sub> (500 мг, 3 ммоль) и MMTTrCl (606 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили водой, органический слой отделяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (0,5% раствором MeOH в ДХМ) с получением полностью защищен-

ного промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества (3,3 г, 80%). Промежуточное соединение растворяли в 1 М ТБАФ в ТГФ (5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (1% раствором MeOH в ДХМ) с получением смеси P1-3 и P1-4, которую разделяли при помощи ВЭЖХ (MeCN и 0,1% HCOOH в воде) с получением P1-4 в виде белого твердого вещества (1,5 г, 25%).

Пример получения (P1-5): P1-4 (1,5 г, 1,22 ммоль) суспендировали в безводном ДХМ (50 мл) и при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (1,2 г, 2,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли и сушили, а затем концентрировали с получением промежуточного альдегида в виде белого твердого вещества.

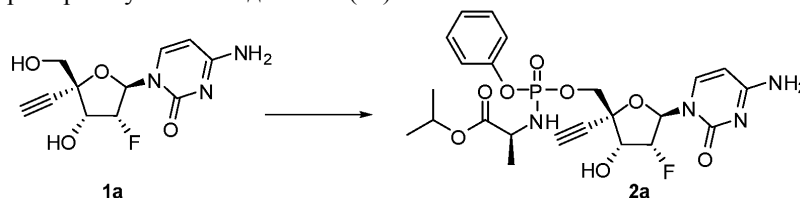
Раствор ClCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Br (2,19 г, 5,6 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) охлаждали до -78°C. По каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 2,3 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли раствор альдегида в безводном ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ЭА. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (1% раствором MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 73%). К раствору промежуточного соединения (1,1 г, 0,98 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) по каплям при -78°C добавляли n-BuLi (2,5 М, 6 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 ч, а затем реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Смесь экстрагировали ЭА. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (2% раствором MeOH в ДХМ) с получением P1-5 в виде желтого твердого вещества (910 мг, 86%).

Пример получения (1a): P1-5 (910 мг, 0,84 ммоль) суспендировали в 80% растворе CH<sub>3</sub>COOH (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 ч. Растворители выпаривали и остаток совместно выпаривали с толуолом для удаления следов кислоты и воды. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ (MeCN и 0,1% HCOOH в воде) с получением чистого соединения 1a в виде белого твердого вещества (101 мг, 45%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,90 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,04 (d, J=19,6 Гц, 1H), 5,87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,00 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=53,6 Гц, 1H), 4,47 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=22,8 Гц, 1H), 3,86 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,73 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,08 (s, 1H);

ИЭР-ВП-МС (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением): m/z 270,09 [M+H]<sup>+</sup>, 539,17 [2M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2. Пример получения соединения (2a)



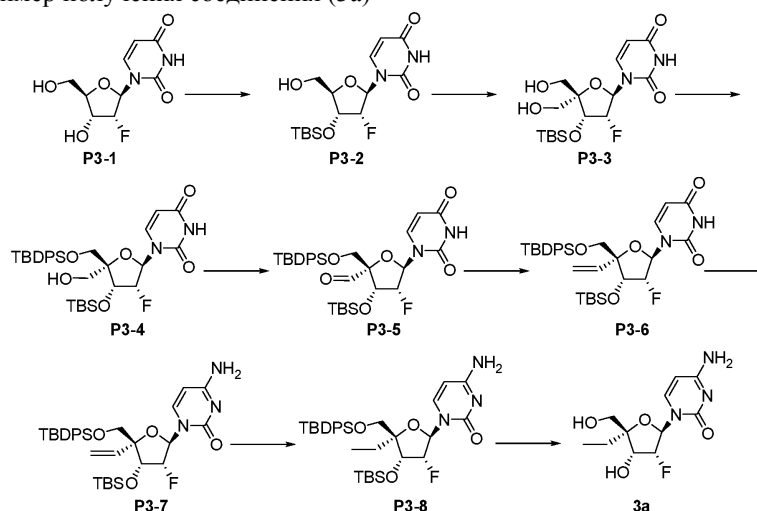
К раствору соединения 1a (50 мг, 0,186 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) при перемешивании по каплям при -78°C добавляли раствор t-BuMgCl (0,37 мл, 1 М раствор в ТГФ). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и повторно охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор фенил(изопропокси-L-аланинил) фосфорохлоридата (104 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакцию при 0°C гасили HCOOH (80% водным раствором). Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 50:1 до 10:1) с получением соединения 2a в виде белого твердого вещества (смесь двух P-изомеров, 8,0 мг, 7,9%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,71, 7,68 (2d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17-7,37 (m, 5H), 6,02, 6,00 (2d, J=20,4 Гц, 1H), 5,90, 5,86 (2d, J=7,6 Гц, 1H), 5,03-5,18 (m, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,34-4,43 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,25, 3,22 (2s, 1H), 1,29-1,34 (m, 3H), 1,20-1,22 (m, 6H).

<sup>31</sup>P-ЯМР (MeOD, 162 МГц) δ 3,44, 3,27.

ИЭР-ЖХМС: m/z 539,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 3. Пример получения соединения (3a)



Пример получения (P3-2): к раствору P3-1 (100,0 г, 406,5 ммоль) в пиридине (750 мл) добавляли  $\text{DMTrCl}$  (164,9 г, 487,8 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 15 ч. Добавляли  $\text{MeOH}$  (300 мл) и смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{EtOAc}$  и промывали водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (500 мл). Добавляли имидазол (44,3 г, 650,4 ммоль) и  $\text{TBSCl}$  (91,9 г, 609,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Реакционный раствор промывали  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного светло-желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество (236,4 г, 356,6 ммоль) растворяли в 80% водном растворе  $\text{HOAc}$  (500 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-2% растворы  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением P3-2 (131,2 г, 89,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,39 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,89 (dd,  $J_1=18,0$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 5,64 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,21 (dd,  $J_1=J_2=7,2$  Гц, 1H), 5,18~5,03 (m, 1H), 4,37~4,29 (m, 1H), 3,86 (dd,  $J_1=J_2=3,2$  Гц, 3H), 3,78~3,73 (m, 1H), 3,51~3,56 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H);

ИЭР-МС:  $m/z$  802  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения (P3-3): к раствору P3-2 (131,2 г, 364,0 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1200 мл) при КТ добавляли ИВХ (о-йодоксибензойную кислоту) (121,2 г, 432,8 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного альдегида (121,3 г) в виде желтого твердого вещества. Альдегид растворяли в 1,4-диоксане (1000 мл). Добавляли 37%  $\text{CH}_2\text{O}$  (81,1 мл, 1,3536 моль) и 2 М водный раствор  $\text{NaOH}$  (253,8 мл, 507,6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, а затем нейтрализовывали  $\text{AcOH}$  до pH 7. К раствору добавляли  $\text{EtOH}$  (400 мл) и  $\text{NaBH}_4$  (51,2 г, 1,354 моль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-3% растворы  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением P3-3 (51,4 г, 38,9%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (P3-4): к раствору P3-3 (51,4 г, 131,6 ммоль) в безводном ДХМ (400 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли пиридин (80 мл) и  $\text{DMTrCl}$  (49,1 г, 144,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч, а затем обрабатывали  $\text{MeOH}$  (30 мл). Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-3% растворы  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением промежуточного соединения, монозащищенного  $\text{DMTr}$ , в виде желтой пены (57,4 г, 62,9%). К промежуточному соединению (57,4 г, 82,8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) добавляли имидазол (8,4 г, 124,2 ммоль) и  $\text{TBDPSCl}$  (34,1 г, 124,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Осадок отфильтровывали и фильтрат промывали соевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли с получением остатка (72,45 г) в виде белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в 80% водном растворе  $\text{HOAc}$  (400 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-2% растворы  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением P3-4 (37,6 г, 84,2%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,76 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,70 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=8,0$  Гц, 2H), 7,66~7,64 (m, 2H), 7,48~7,37 (m, 6H), 6,12 (dd,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=16,8$  Гц, 1H), 5,22 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,20~5,05 (m, 1H), 4,74 (dd,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=17,6$  Гц, 1H), 4,16 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,87~3,80 (m, 2H), 3,56 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

Пример получения (P3-5): к раствору P3-4 (11,8 г, 18,8 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (16,3 г, 37,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч. Добавляли воду (100 мл), а затем смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (20% раствор  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением P3-5 в виде белого твердого вещества (10,1 г, 86,0%).

Пример получения (P3-6): к смеси бромида метилтрифенилфосфония (15,7 г, 48,5 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли  $n\text{-BuLi}$  (19,4 мл, 48,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. По каплям при 0°C в атмосфере азота добавляли раствор P3-5 (10,1 г, 16,2 ммоль) в безводном ТГФ (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Реакцию гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (20% раствор  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением P3-6 в виде белого твердого вещества (8,3 г, 82,2%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,16 (s, 1H), 8,81 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,58-7,67 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 6H), 6,17 (d,  $J=16,0$  Гц, 1H), 5,91 (dd,  $J_1=10,8$  Гц,  $J_2=17,6$  Гц, 1H), 5,42 (d,  $J=17,6$  Гц, 1H), 5,22-5,30 (m, 2H), 4,60-4,84 (m, 2H), 3,69 (dd,  $J_1=11,6$  Гц,  $J_2=21,2$  Гц, 2H), 1,10 (s, 9H), 0,91 (s, 1H), 0,12 (d,  $J=8,0$  Гц, 6H).

Пример получения (P3-7): к раствору P3-6 (6,3 г, 10,09 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл) при КТ добавляли TPSCl (6,1 г, 20,2 ммоль), ДМАП (диметиламинопиридин) (2,5 г, 20,2 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (150 мл) и промывали водой, 0,1 М раствором  $\text{HCl}$  и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (2% раствор  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением P3-7 в виде желтого твердого вещества (5,9 г, 93,6%).

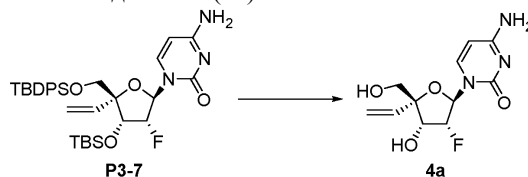
Пример получения (P3-8): к раствору P3-7 (5,9 г, 9,5 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при КТ добавляли  $\text{Pd/C}$  (1,5 г). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллон). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением P3-8 в виде белого твердого вещества (5,4 г, 91,3%).

Пример получения (3a): к раствору P3-8 (5,4 г, 8,6 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (60 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (10,0 г) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (10% раствор  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением соединения 3a в виде белого твердого вещества (1,6 г, 67,8%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,08 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,07 (dd,  $J_1=3,2$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 5,88 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,04 (ddd,  $J_1=3,2$  Гц,  $J_2=5,2$  Гц,  $J_3=54,0$  Гц, 1H), 4,45 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=17,2$  Гц, 1H), 3,76 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,57 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 0,95 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H);

ИЭР-МС:  $m/z$  274  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 547  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 4. Пример получения соединения (4a)

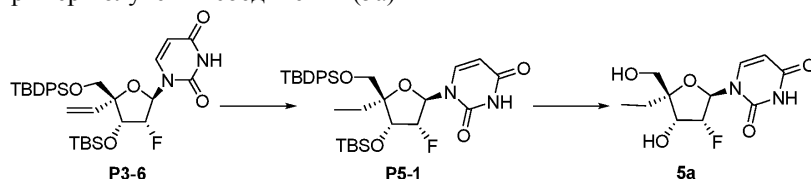


К раствору P3-7 (280 мг, 0,45 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,0 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (10% раствор  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением соединения 4a в виде белого твердого вещества (82 мг, 67,2%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,99-6,08 (m, 2H), 5,88 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,47 (dd,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=17,2$  Гц, 1H), 5,26 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=11,2$  Гц, 1H), 4,97 (d,  $J=5,2$  Гц, 0,5H), 4,82 (d,  $J=7,6$  Гц, 0,5H), 4,52 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=23,2$  Гц, 1H), 3,65 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H), 3,54 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H);

ИЭР-МС:  $m/z$  272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 543  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 5. Пример получения соединения (5a)



Пример получения (P5-1): к раствору P3-6 (600 мг, 0,96 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) при КТ добавляли 10%  $\text{Pd/C}$  (320 мг). Смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  из баллона при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением P5-1 (540 мг, 89,8%) в виде бесцветного

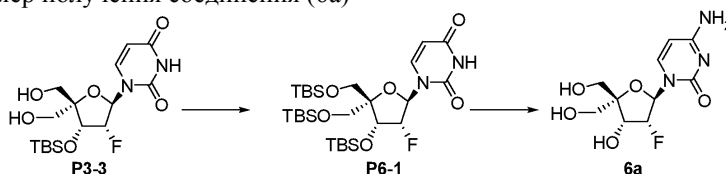


твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

Пример получения (5a): к раствору P5-1 (540 мг, 0,86 ммоль) в MeOH (8 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,2 г, 32,4 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 ч. Твердое вещество удаляли при помощи фильтрования и фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (2,5-9% растворы MeOH в ДХМ) с получением соединения 5a (190 мг, 80,6%) в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,05 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,09 (dd,  $J_1=4,0$  Гц,  $J_2=14,8$  Hz, 1H), 5,04-5,20 (m, 1H), 4,42 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=13,6$  Гц, 1H), 3,71 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,57 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,61-1,82 (m, 2H), 0,94 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Пример 6. Пример получения соединения (6a)



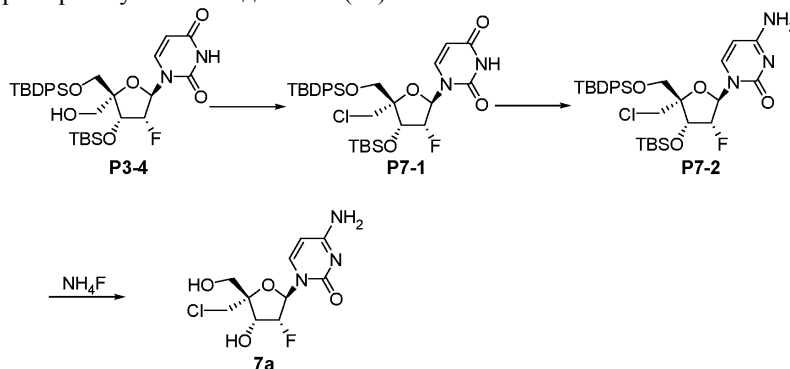
Пример получения (P6-1): к раствору P3-3 (800 мг, 2,05 ммоль) в безводном ДХМ (15 мл) при КТ добавляли имидазол (558 мг, 8,2 ммоль), TBSCl (1,2 г, 8,2 ммоль) и  $\text{AgNO}_3$  (700 мг, 4,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат промывали соевым раствором и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем с получением P6-1 в виде белого твердого вещества (950 мг, 79,2%).

Пример получения (6a): к раствору P6-1 (600 мг, 0,97 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (18 мл) при КТ добавляли ДМАП (239 мг, 2,91 ммоль),  $\text{NEt}_3$  (294 мг, 2,91 ммоль) и TPSCl (879 мг, 2,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (9 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой, 0,1 М раствором HCl и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем с получением продукта в виде белого твердого вещества (500 мг, 83,3%). Твердое вещество обрабатывали  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,0 г) в MeOH (20 мл) при температуре обратной конденсации в течение 5 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (15% раствор MeOH в ДХМ) с получением соединения 6a в виде белого твердого вещества (132 мг, 59,3%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,89 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,22 (d,  $J=18,8$  Гц, 2H), 6,09 (dd,  $J_1=4,4$  Гц,  $J_2=14,8$  Гц, 1H), 5,73 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,52 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,12 (t,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,90-5,06 (m, 1H), 4,50 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 3,66 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=12,0$  Гц, 1H), 3,47-3,58 (m, 3H);

ИЭР-МС:  $m/z$  276  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 551  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 7. Пример получения соединения (7a)



Пример получения (P7-1): смесь P3-4 (1,60 г, 2,5 ммоль),  $\text{PPh}_3$  (1,3 г, 5,0 ммоль) и  $\text{CCl}_4$  (0,76 г, 5,0 ммоль) в ДХЭ (20 мл) в течение 40 мин при помощи микроволнового облучения нагревали до  $130^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до КТ растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/ЭА от 50/1 до 10/1) с получением P7-1 (1,1 г, 68,8%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (P7-2): P7-1 (0,80 г, 1,3 ммоль), ДМАП (0,3 г, 2,6 ммоль), TPSCl (0,8 г, 2,6 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,3 г, 2,6 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. К смеси добавляли  $\text{NH}_3$  в ТГФ (насыщенный при  $0^\circ\text{C}$ , 100 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке (растворами ДХМ/MeOH от 100:1 до 50:1) с получением P7-2 (0,63 г, 78,8%) в виде белого твердого вещества.

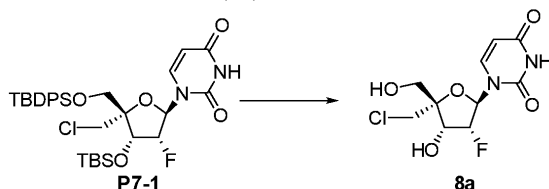
Пример получения (7a): к раствору P7-2 (0,63 г, 0,98 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (0,3 г) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь охлажда-

ли до КТ и осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (10% раствор MeOH в ДХМ) с получением соединения 7a в виде белого твердого вещества (153 мг, 53,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,05 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,14 (dd, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=15,2 Гц, 1H), 5,92 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,15 (ddd, J<sub>1</sub>=4,0 Гц, J<sub>2</sub>=5,2 Гц, J<sub>3</sub>=53,6 Гц, 1H), 4,57 (dd, J<sub>1</sub>=4,8 Гц, J<sub>2</sub>=15,2 Гц, 1H), 3,93 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,75-3,84 (m, 3H);

ИЭР-МС: m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>, 587 [2M+H]<sup>+</sup>.

Пример 8. Пример получения соединения (8a)

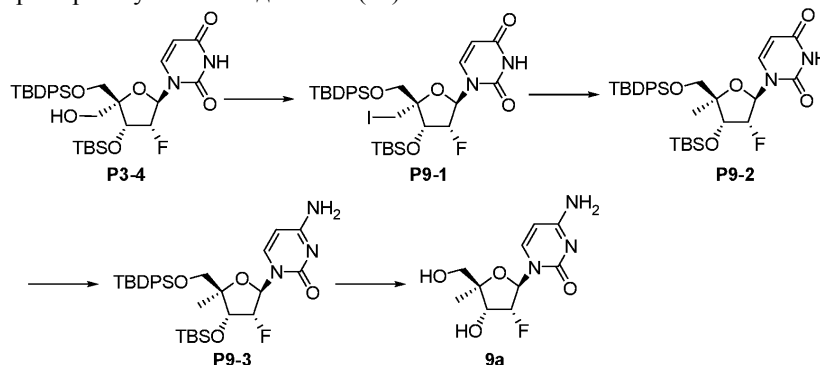


К раствору P7-1 (630 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NH<sub>4</sub>F (0,1 г) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (10% раствор MeOH в ДХМ) с получением соединения 8a в виде белого твердого вещества (153 мг, 53,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,17 (dd, J<sub>1</sub>=4,4 Гц, J<sub>2</sub>=14,4 Гц, 1H), 5,70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,22 (ddd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=4,8 Гц, J<sub>3</sub>=53,2 Гц, 1H), 4,55 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=12,4 Гц, 1H), 3,88 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,76-3,79 (m, 3H);

ИЭР-МС в режиме определения отрицательных ионов: m/z 293 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 9. Пример получения соединения (9a)



Пример получения (P9-1): смесь P3-4 (3,2 г, 5,0 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (5,2 г, 20 ммоль), йода (2,60 г, 10,2 ммоль) и имидазола (1,4 г, 20 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и реакцию гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Раствор экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (20-50% растворы ЭА в ПЭ) с получением P9-1 (1,6 г, 68,2%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (P9-2): смесь P9-1 (1,4 г, 0,2 ммоль), Et<sub>3</sub>N (40 мг, 0,4 ммоль) и Pd/C в EtOH (20 мл) перемешивали при КТ в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон) в течение ночи. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (20-50% растворы EtOAc в ПЭ) с получением P9-2 в виде белого твердого вещества (1,1 г, 78%).

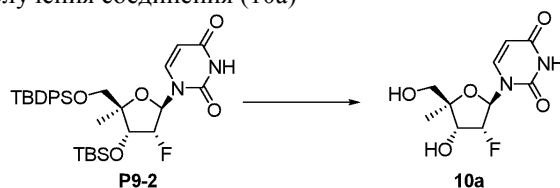
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,11 (шир, s, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,39-7,67 (m, 10H), 6,18 (dd, J<sub>1</sub>=3,2 Гц, J<sub>2</sub>=14,4 Гц, 1H), 5,26-5,30 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,42 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=15,2 Гц, 1H), 3,81 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,58 (d, J=11,2 Гц, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

Пример получения (P9-3): P9-2 (650 мг, 1,1 ммоль), ДМАП (270 мг, 2,2 ммоль), TPSCl (664 мг, 2,2 моль) и Et<sub>3</sub>N (222 мг, 2,2 ммоль) растворяли в MeCN (20 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляли NH<sub>3</sub> в ТГФ (насыщенный при 0°C) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (1-10% растворами MeOH в ДХМ) с получением P9-3 (430 мг, неочищенный) в виде светло-желтого сиропа.

Пример получения (9a): смесь P9-3 (430 мг, 0,7 ммоль) и NH<sub>4</sub>F (97 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 14 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (5-10% растворами MeOH в ДХМ) с получением соединения 9a в виде белого твердого вещества (64,8 мг, 35,4%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,03 (dd, J<sub>1</sub>=2,0 Гц, J<sub>2</sub>=16,8 Гц, 1H), 5,87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,37 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=21,6 Гц, 1H), 3,59 (dd, J<sub>1</sub>=12,0 Гц, J<sub>2</sub>=28,4 Гц, 2H), 1,23 (d, J=0,8 Гц, 3H).

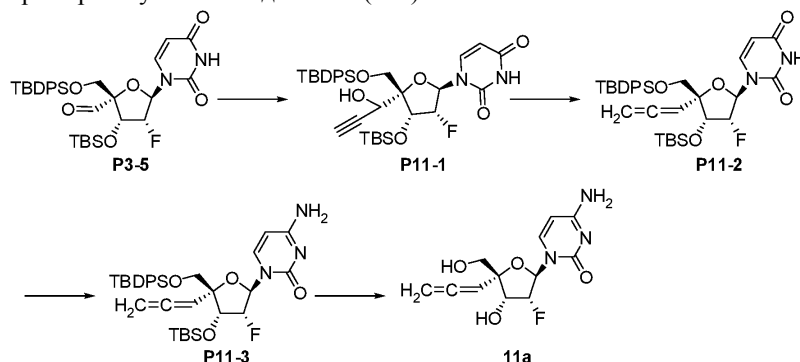
Пример 10. Пример получения соединения (10a)



К раствору P9-2 (400 мг, 0,65 ммоль) в MeOH (20 мл) при перемешивании добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (52 мг, 1,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (5~10% растворами MeOH в ДХМ) с получением соединения 10a (140 мг, 82,4%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,05 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,06 (dd,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=16,4$  Гц, 1H), 5,67 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,37 (d,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=18,8$  Гц, 1H), 3,59 (dd,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=26,4$  Гц, 2H), 1,23 (s, 3H).  
ИЭР-ВП-МС:  $m/z$  283  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример 11. Пример получения соединения (11a)



Пример получения (P11-1): к раствору P3-5 (2,1 г, 3,5 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли бромид этилмагниия (5,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл). Смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя раствором ДХМ:MeOH=60:1) с получением P11-1 в виде белого твердого вещества (870 мг, 83,3%).

Пример получения (P11-2): P11-1 (870 мг, 1,34 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (12 мл) и при КТ добавляли метилхлорформиат (2,3 мл) и пиридин (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя раствором ПЭ: EtOAc=8:1) с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (830 мг, 88,4%). К смеси  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (55 мг, 0,06 ммоль) в безводном ДМФ (12 мл) при КТ в атмосфере азота добавляли  $\text{P}(\text{n-Bu})_3$  (35 мг, 0,17 ммоль) и  $\text{HCOONH}_4$  (108 мг, 1,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли раствор неочищенного продукта (830 мг, 1,16 ммоль) в безводном ДМФ (16 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя раствором ПЭ: EtOAc=9:1) с получением P11-2 в виде белого твердого вещества (510 мг, 67,6%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,61-7,75 (m, 5H), 7,36-7,47 (m, 6H), 6,04 (d,  $J=18,8$  Гц, 1H), 5,34 (t,  $J=6,8$  Гц, 1H), 5,21 (dd,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=7,2$  Гц, 1H), 5,10 (q,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=53,6$  Гц, 1H), 4,80-4,92 (m, 1H), 4,59-4,79 (m, 2H), 3,86 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,75 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,92 (d,  $J=4,4$  Гц, 9H), 0,15 (t,  $J=4,0$  Гц, 6H).

Пример получения (P11-3): к раствору P11-2 (490 мг, 0,77 ммоль) в безводном MeCN (15 м) при КТ добавляли TPSCl (700 мг, 2,31 ммоль), ДМАП (282 мг, 2,31 ммоль) и ТЭА (234 мг, 2,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (8 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 4 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, 1,0 М водным раствором HCl и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением остатка, который очищали при помощи ВЭЖХ (MeCN и 0,1% HCOOH в воде) с получением P11-3 в виде белого твердого вещества (190 мг, 38,8%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,88 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,63-7,70 (m, 4H), 7,37-7,48 (m, 6H), 6,12 (d,  $J=18,4$  Гц, 1H), 5,49 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,34 (t,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,84-5,01 (m, 2H), 4,66-4,78 (m, 2H), 3,89 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,75 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,91 (d,  $J=3,2$  Гц, 9H), 0,13 (t,  $J=5,2$  Гц, 6H).

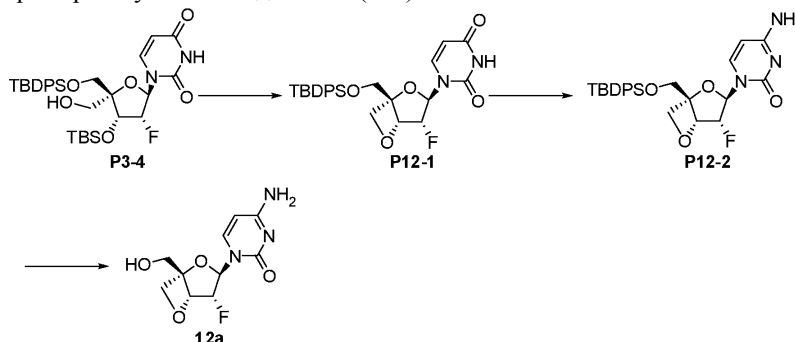
Пример получения (11a): к раствору P11-3 (130 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1 г) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь фильтровали и фильтрат

концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя раствором ДХМ:МеОН=13:1) с получением соединения 11а в виде белого твердого вещества (47 мг, 79,1%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,07 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,05 (dd,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=16,8$  Гц, 1H), 5,86 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,40 (dd,  $J_1=J_2=6,8$  Гц, 1H), 4,87-4,99 (m, 3H), 4,46-4,80 (m, 1H), 3,75 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H), 3,68 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H);

ИЭР-МС:  $m/z$  284,02  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 567,08  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 12. Пример получения соединения (12а)



Пример получения (P12-1): к раствору P3-4 (500 мг, 0,8 ммоль) в безводном толуоле (12 мл) при  $-65^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли DAST (0,3 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя раствором ПЭ:  $\text{EtOAc}=9:1$ ) с получением P12-1 в виде желтого твердого вещества (170 мг, 42,5%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,66 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 4H), 7,54 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,35-7,47 (m, 6H), 6,59 (dd,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=14,0$  Гц, 1H), 5,78 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,05-5,24 (m, 2H), 4,93 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,57 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 1,07 (d,  $J=2,4$  Гц, 9H).

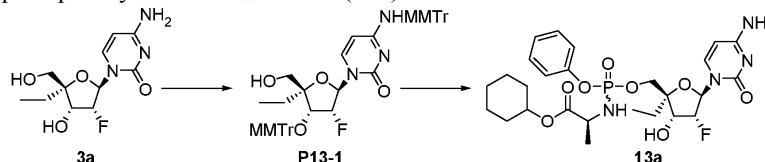
Пример получения (P12-2): к раствору P12-1 (100 мг, 0,2 ммоль) в безводном  $\text{MeCN}$  (5 мл) при КТ в атмосфере азота добавляли  $\text{TPSCl}$  (182 мг, 0,6 ммоль), ДМАП (68 мг, 0,6 ммоль) и ТЭА (61 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали водой, 1,0 М раствором  $\text{HCl}$  и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ДХМ:МеОН=50:1) с получением P12-2 в виде желтого твердого вещества (96 мг, 96%).

Пример получения (12а): к раствору P12-2 (96 мг, 0,2 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (500 мг). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь фильтровали и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ ( $\text{MeCN}$  и 0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде) с получением соединения 12а в виде белого твердого вещества (25 мг, 48,7%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,85 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,59 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=12,8$  Гц, 1H), 6,04 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,10-5,26 (m, 2H), 4,79-4,90 (m, 1H), 4,57 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,82 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H), 3,76 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=12,4$  Гц, 1H);

ИЭР-МС:  $m/z$  257,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 514,8  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 13. Пример получения соединения (13а)



Пример получения (P13-1): к раствору соединения 3а (700 мг, 2,56 ммоль) в безводном пиридине (5 мл) при КТ в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{TBDPSCl}$  (2,8 г, 10,24 ммоль), имидазол (522 мг, 7,68 ммоль) и  $\text{AgNO}_3$  (870 мг, 5,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь разбавляли  $\text{MeOH}$  и фильтровали. Смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя растворами ДХМ:МеОН=80:1 ~ 40:1) с получением неочищенного промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества (1,05 г, 80,8%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,75 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,41-7,50 (m, 7H), 6,02 (dd,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=17,2$  Гц, 1H), 5,69 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,56 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,96-5,11 (m, 1H), 4,37-4,46 (m, 1H), 3,82 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,62 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,79 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H).

К раствору неочищенного промежуточного соединения (1,0 г, 1,96 ммоль) в безводном ДХМ (15 мл) при КТ в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли симметричный коллидин (1,4 г, 11,76 ммоль),  $\text{AgNO}_3$  (1,0 г, 5,88

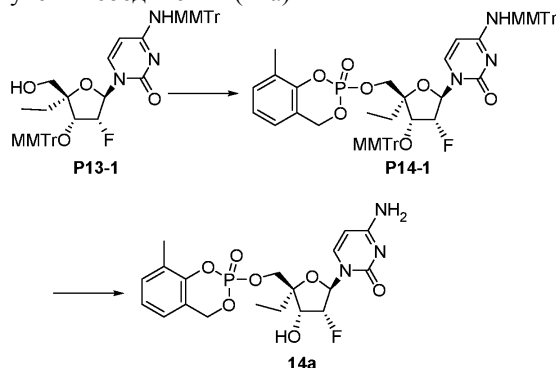
ммоль) и  $\text{MMTrCl}$  (4,8 г, 15,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя раствором ПЭ:EtOAc=2:1) с получением неочищенного полностью защищенного промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (1,1 г, 53,1%). К раствору неочищенного промежуточного соединения (600 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (5 мл) при КТ добавляли ТБАФ (446 мг, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40~50°C в течение ночи. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя раствором ПЭ:EtOAc=3:2, с получением неочищенного P13-1 (350 мг, 75,1%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (13a): к раствору P13-1 (300 мг, 0,37 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,5 мл) при КТ в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли NMI (2,5 мл) и раствор фенил(изопропокси-L-аланинил)фосфорохлорида (2,55 г, 7,4 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ПЭ:EtOAc=1:1) с получением неочищенного продукта в виде желтой маслянистой жидкости (500 мг, 81%). Затем неочищенный продукт при КТ в течение ночи обрабатывали 80% раствором  $\text{HCOOH}$  (70 мл). Смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ ( $\text{MeCN}$  и 0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде) с получением соединения 13a в виде белого твердого вещества (смесь двух Р-изомеров, 86 мг, 40,3% по итогам двух стадий).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,75, 7,71 (2d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 3H), 6,02-6,10 (m, 1H), 5,87, 5,82 (2d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,99-5,02 (m, 0,5H), 4,72-4,82 (m, 1,5H), 4,14-4,43 (m, 3H), 3,89-3,94 (m, 1H), 1,68-1,81 (m, 6H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,30-1,43 (m, 8H), 0,96-1,01 (m, 3H);

ИЭР-МС:  $m/z$  582.93  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 14. Пример получения соединения (14a)



Пример получения (P14-1): к раствору P13-1 (451 мг, 0,55 ммоль) и NMI (1 мл) в безводном ацетонитриле (2 мл) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  по каплям при перемешивании добавляли раствор 2-хлор-8-метил-4Н-бензо[d][1,3,2]диоксафосфина (855 мг, 4,2 ммоль) в ацетонитриле (0,2 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли раствор  $\text{I}_2$  (3,2 г, 12,6 ммоль), пиридина (9 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) и ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили раствором  $\text{NaS}_2\text{O}_3$  и смесь экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 1:1 до 1:2) с получением P14-1 (205 мг, 37%) в виде белого твердого вещества.

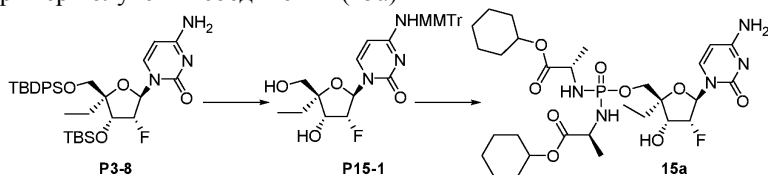
Пример получения (14a): P14-1 (205 мг, 0,21 ммоль) растворяли в 80% водном растворе  $\text{HCOOH}$  и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ ( $\text{HCOOH}$  система) с получением соединения 14a в виде смеси 2 Р-изомеров (24 мг, 18%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,60, 7,53 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 5,95, 5,87 (2dd,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 5,71, 5,69 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,38-5,53 (m, 2H), 5,06, 5,04 (2ddd,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=5,6$  Гц,  $J_3=54,0$  Гц, 1H), 4,32-4,49 (m, 2H), 2,26 (d,  $J=3,6$  Гц, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 1H), 0,96, 0,93 (2t,  $J=7,6$  Гц, 3H).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  -8,22, -8,50;

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  456  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 15. Пример получения соединения (15a)



Стадия 1.

Пример получения (P15-1): к смеси P3-8 (2,2 г, 2,5 ммоль),  $\text{AgNO}_3$  (844 мг, 5,0 ммоль) и коллидина (907 мг, 7,5 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{MMTrCl}$  (1,54 г, 5,0 ммоль). Ре-

акционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера. Фильтрат промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 1:2) с получением промежуточного соединения (2,3 г, 84%), которое в атмосфере  $\text{N}_2$  растворяли в растворе ТБАФ в ТГФ (1 М, 2,6 мл) Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Остаток растворяли в ЭА (200 мл) и промывали водой и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 100:1 до 30:1) с получением P15-1 в виде белой пены (1,3 г, 94%).

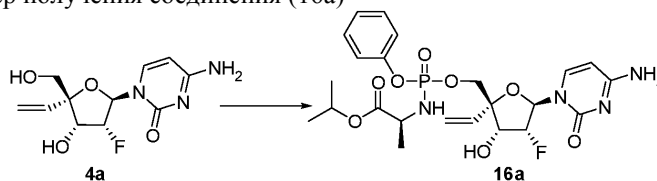
Пример получения (15a): к раствору P15-1 (300 мг, 0,55 ммоль) и протонной губки (235 мг, 1,1 ммоль) в безводном MeCN (9 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемешивании при помощи шприца добавляли раствор  $\text{POCl}_3$  (169 мг, 1,1 ммоль) в MeCN (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 40 мин. При  $0^\circ\text{C}$  добавляли смесь гидрохлорида (S)-циклогексил-2-аминопропаноата (525 мг, 2,55 ммоль) и ТЭА (0,1 мл). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и смесь экстрагировали ЭА (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (1~4% растворами MeOH в ДХМ) с получением неочищенного продукта (400 мг, 78,15%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт при КТ в течение 16 ч обрабатывали 80% раствором  $\text{HCOOH}$  (50 мл). Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 15a в виде белого твердого вещества (40 мг, 14%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (MeOD, 400 МГц)  $\delta$  7,82 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,09 (dd,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=14,0$  Гц, 1H), 5,98 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,04 (ddd,  $J_1=3,2$  Гц,  $J_2=5,6$  Гц,  $J_3=53,6$  Гц, 1H), 4,71-4,77 (m, 2H), 4,45 (dd,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=12,4$  Гц, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,97-4,01 (m, 1H), 3,84-3,92 (m, 2H), 1,31-1,87 (m, 28H), 0,99 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  13,94;

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  660  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 16. Пример получения соединения (16a)



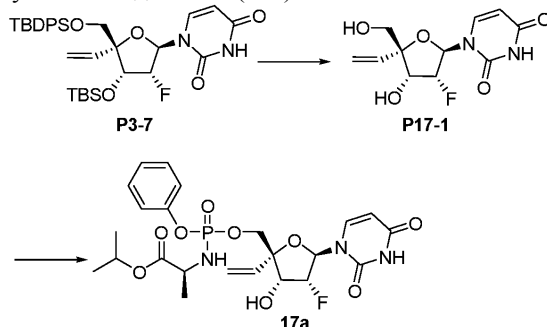
К раствору соединения 4a (150 мг, 0,56 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  при перемешивании по каплям добавляли раствор  $t\text{-BuMgCl}$  (1,2 мл, 1М и ТГФ). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин и повторно охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли раствор фенил(изопропокси-L-аланинил)фосфорхлоридата (312 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакцию гасили  $\text{HCOOH}$  (80% водным раствором) при  $0^\circ\text{C}$ . Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 50:1 до 10:1) с получением соединения 16a в виде белого твердого вещества (24,0 мг, 15%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (MeOD, 400 МГц)  $\delta$  1,16 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,17-7,38 (m, 5H), 6,01-6,08 (m, 2H), 5,81 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,54-5,58 (m, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 2H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,08-4,19 (m, 2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 1,28-1,33 (m, 3H), 1,20-1,22 (m, 6H);

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  7,36;

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  541,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 17. Пример получения соединения (17a)



Пример получения (P17-1): к раствору P3-7 (1,4 г, 2,3 ммоль) в MeOH (50 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (8,0 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (10% раствор MeOH в ДХМ) с получением P17-1 в виде белого твердого вещества (410 мг, 77,8%).

Пример получения (P17): к раствору P17-1 (60 мг, 0,19 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) при  $-78^\circ\text{C}$

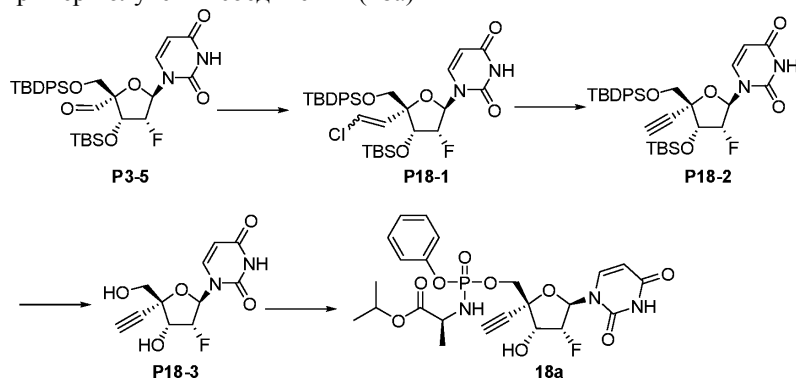
при перемешивании по каплям добавляли раствор *t*-BuMgCl (0,38 мл, 1 М и ТГФ). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и повторно охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор фенил(изопропокси-L-аланинил) фосфорохлоридата (104 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакцию гасили HCOOH (80% водным раствором) при 0°C. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 50:1 до 10:1) с получением соединения 17а в виде белого твердого вещества (смесь двух Р-изомеров, 11,0 мг, 11%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 1,11 (2d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17-7,37 (m, 5H), 5,98-6,07 (m, 2H), 5,61,5,68 (2d, J=8,0 Гц, 1H), 5,53-5,58 (m, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 5,08-5,10 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,52-4,53 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 1,28-1,34 (m, 3H), 1,20-1,22 (m, 6H).

<sup>31</sup>P-ЯМР (MeOD, 162 МГц) δ 3,72, 3,45.

ИЭР-ЖХМС: m/z 542,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 18. Пример получения соединения (18а)



Пример получения (P18-1): к раствору хлорида (хлорметил)трифенилфосфония (2,1 г, 6,0 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при -70°C в атмосфере азота по каплям добавляли *n*-BuLi (4,6 мл, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 50 мин. При -70°C добавляли раствор P3-9 (950 мг, 1,5 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя раствором ПЭ:EtOAc=6:1) с получением P18-1 в виде желтого вязкого вещества (900 мг, 91,2%).

Пример получения (P18-2): к раствору соединения P18-1 (600 мг, 0,91 ммоль) в безводном ТГФ (18 мл) при -70°C в атмосфере азота по каплям добавляли *n*-BuLi (4,7 мл, 10,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя растворами ПЭ:EtOAc=8:1~5:1) с получением P18-2 в виде белого твердого вещества (300 мг, 53,0%).

Пример получения (P18-3): к раствору P18-2 (300 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (10 мл) при КТ добавляли NH<sub>4</sub>F (1,0 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (элюируя растворами ДХМ:MeOH=50:1~30:1) с получением P18-3 в виде белого твердого вещества (135 мг, 78,1%).

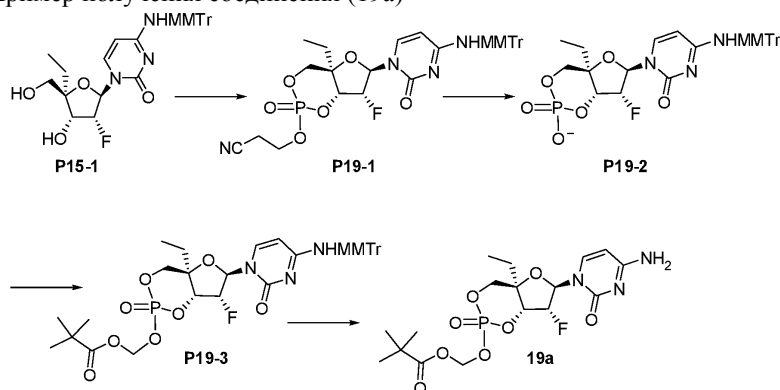
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,06 (dd, J<sub>1</sub>=1,6 Гц, J<sub>2</sub>=19,6 Гц, 1H), 5,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,50 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=21,6 Гц, 1H), 3,85 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,72 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,09 (s, 1H).

Пример получения (18а): к раствору P18-3 (130 мг, 0,5 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) при -70°C в атмосфере азота по каплям добавляли *t*-BuMgCl (1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. При -70°C добавляли раствор фенил(изопропокси-L-аланинил)фосфорохлоридата в безводном ТГФ (1 М, 0,8 мл, 0,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакцию гасили HCOOH и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=60:1) с получением соединения 18а в виде белого твердого вещества (смесь двух Р-изомеров, 25 мг, 7,7%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,64, 7,60 (2d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 3H), 5,95-6,01 (m, 1H), 5,67, 5,62 (2d, J=8,0 Гц, 1H), 5,10-5,25 (m, 1H), 4,93-4,97 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,25, 3,22 (2s, 1H), 1,28-1,34 (m, 3H), 1,20-1,23 (m, 6H);

ИЭР-МС: m/z 540,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 19. Пример получения соединения (19a)



Пример получения (P19-1): P15-2 (1,2 г, 2,2 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (20 мл) и добавляли 0,45 М тетразол (24,0 мл, 11,0 ммоль) и 3-(бис-(диизопропиламино)фосфинокси)пропаннитрил (1,13 г, 3,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере  $N_2$  в течение 1 ч. Добавляли ТВДРН (2,7 мл, 15 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили раствором  $Na_2S_2O_3$  и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:МеОН от 100:1 до 40:1) с получением P19-1 в виде белого твердого вещества (759 мг, 52%).

Пример получения (P19-2): P19-1 (750 мг, 1,14 ммоль) растворяли в насыщенном растворе  $NH_3$  в МеОН. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор концентрировали досуха с получением неочищенного P19-2 в виде желтого твердого вещества (662 мг, 100%).

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,48 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,12-7,29 (m, 12H), 6,83 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,29 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,88 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,10 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,64-1,91 (m, 2H), 1,10-1,13 (m, 2H), 0,83-0,86 (m, 3H).

$^{31}P$ -ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц)  $\delta$  -4,48;

ИЭР-ЖХМС в режиме определения отрицательных ионов:  $m/z$  606  $[M-H]^-$ .

Пример получения (P19-3): P19-2 (292 мг, 0,47 ммоль) дважды совместно выпаривали с пиридином и растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл). Добавляли ДИПЭА (1,2 мл), а затем иодметиловый эфир 2,2-диметилпропановой кислоты (680 мг, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере  $N_2$  в течение 16 ч. Реакцию гасили раствором  $Na_2S_2O_3$  и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:МеОН от 100:1 до 30:1) с получением P19-3 в виде белого твердого вещества (95 мг, 30%).

Пример получения (19a): P19-3 (95 мг, 0,13 ммоль) растворяли в 80% водном растворе  $HCOOH$  и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN и 0,1%  $HCOOH$  в воде) с получением соединения 19a в виде белого твердого вещества (10 мг, 17%).

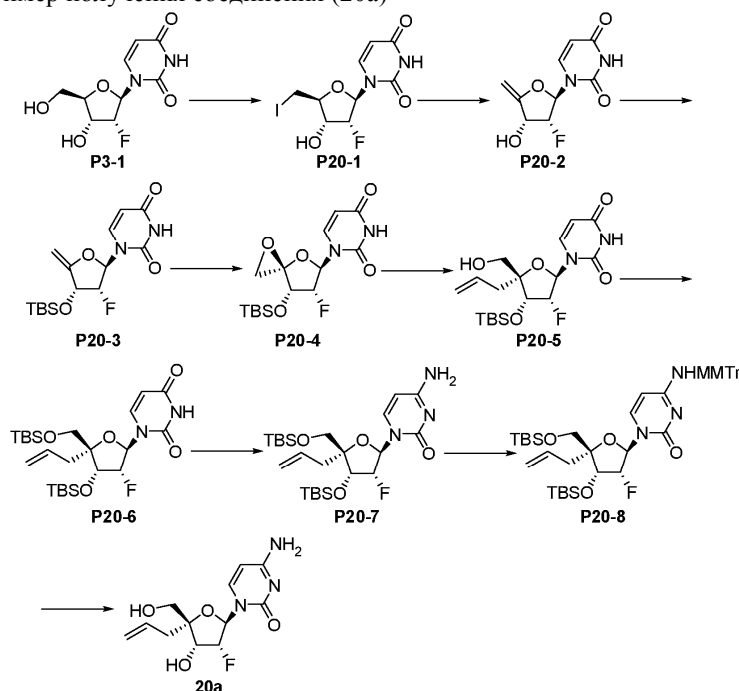
$^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц)  $\delta$  7,69 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,91 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,84 (d,  $J=22,0$  Гц, 1H), 5,73 (d,  $J=14,0$  Гц, 2H), 5,52 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,13-5,22 (m, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,31 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,03-1,07 (m, 3H);

$^{31}P$ -ЯМР ( $CD_3OD$ , 162 МГц)  $\delta$  -7,93;

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  450  $[M+H]^+$ .



## Пример 20. Пример получения соединения (20a)



Пример получения (P20-1): к суспензии P3-1 (20,0 г, 81,3 ммоль), имидзола (15,9 г, 234,0 ммоль),  $\text{PPh}_3$  (53,5 г, 203,3 ммоль) и пиридина (90 мл) в безводном ТГФ (360 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемешивании по каплям добавляли раствор  $\text{I}_2$  (41,3 г, 162,6 ммоль) в ТГФ (350 мл). После завершения добавления смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 14 ч. Реакцию гасили водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (150 мл) и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 10:1) с получением P20-1 в виде белого твердого вещества (22,1 г, 76,4%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,70 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,88 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=20,8$  Гц, 1H), 5,71 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,24 (dd,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=5,2$  Гц, 1H), 5,10 (dd,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=5,2$  Гц, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,44 (dd,  $J_1=J_2=6,0$  Гц, 1H).

Пример получения (P20-2): к раствору P20-1 (22,1 г, 62,1 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемешивании по каплям в течение 10 мин добавляли ДБУ (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен) (14,2 г, 93,1 ммоль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Реакцию гасили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами MeOH:ДХМ от 1/100 до 1/30) с получением P20-2 в виде белого твердого вещества (8,7 г, 61,5%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,05 (dd,  $J_2=1,2$  Гц,  $J_2=17,2$  Гц, 1H), 5,73 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,26 (dd,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=4,8$  Гц, 1H), 5,13 (dd,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=4,8$  Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=3,2$  Гц, 1H), 4,41 (dd,  $J_1=J_2=2,0$  Гц, 1H).

Пример получения (P20-3): к раствору P20-2 (3,2 г, 14,0 ммоль) в безводном пиридине (10 мл) и ДХМ (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемешивании по каплям добавляли раствор  $\text{TBSCl}$  (4,2 г, 28,0 ммоль). Перемешивание продолжали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (10% раствором MeOH в ДХМ) с получением P20-3 в виде белого твердого вещества (3,4 г, 70,8%).

Пример получения (P20-4): к раствору  $\text{NaHCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (250 мл) и ацетоне (200 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемешивании добавляли оксон (30,0×4 г). Смесь нагревали до КТ и дистиллят собирали при  $-78^\circ\text{C}$  (120 мл) при пониженном давлении с получением раствора ДМДО (диметилдиоксиран) в ацетоне. К раствору P20-3 (250,0 мг, 0,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) при  $-40^\circ\text{C}$  при перемешивании добавляли раствор ДМДО (120 мл) и  $\text{MgSO}_4$ . Смесь нагревали до КТ, а затем перемешивали в течение 2 ч. Раствор фильтровали и фильтрат непосредственно применяли на следующей стадии.

Пример получения (P20-5): к раствору P20-4 (500,0 мг, 1,4 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) при  $-40^\circ\text{C}$  при перемешивании добавляли аллилтриметилсилан (760,0 мг, 6,7 ммоль) и  $\text{SnCl}_4$  (1,2 г, 4,5 ммоль). Смесь нагревали и перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (20-50% растворами ЭА в ПЭ) с получением P20-5 в виде белой пены (120 мг, 41%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,01 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,12 (dd,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=15,2$  Гц, 1H), 5,87-5,96 (m, 1H), 5,71 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,06-5,22 (m, 3H), 4,60 (dd,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=14,4$  Гц, 1H), 3,72 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,48 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 1H);

ИЭР-ЖХМС:  $m/z=422$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример получения (P20-6): к раствору P20-5 (270,0 мг, 0,7 ммоль) в сухом ДХМ при КТ при перемешивании добавляли имидазол (400,0 мг, 5,9 ммоль) и TBSCl (390,0 мг, 2,6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Раствор разбавляли ЭА. Раствор промывали соевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (20-40% растворами ЭА в ПЭ) с получением соединения P20-6 в виде белой пены (280 мг, 80,7%).

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  537  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример получения (P20-7): к раствору P20-6 (280,0 мг, 0,5 ммоль) в сухом MeCN при КТ при перемешивании добавляли TPSCl (350,0 мг, 1,2 ммоль),  $\text{NEt}_3$  (400,0 мг, 4,0 ммоль) и ДМАП (270,0 мг, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакцию гасили раствором аммиака. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи ТСХ (с применением ЭА) с получением соединения P20-7 в виде белой пены (240,0 мг, 85,7%).

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  514  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения (P20-8): к раствору P20-7 (270,0 мг, 0,5 ммоль) в сухом ДХМ при КТ при перемешивании добавляли  $\text{AgNO}_3$  (1,5 г, 8,8 ммоль),  $\text{MMTrCl}$  (450,0 мг, 1,5 ммоль) и коллидин (500,0 мг, 4,1 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Раствор разбавляли ДХМ. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (20-40% растворами ЭА в ПЭ) с получением соединения P20-8 в виде белой пены (300 мг, 81,6%).

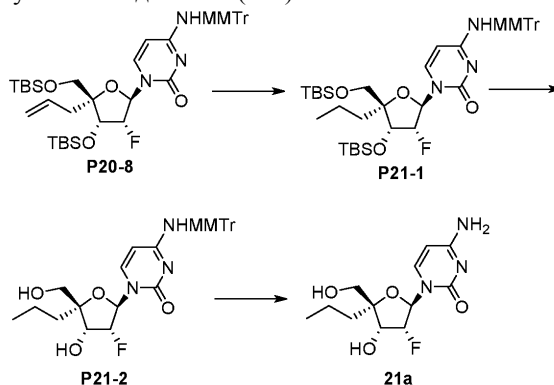
ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  786  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения (20a): к раствору P20-8 (170,0 мг, 0,3 ммоль) в сухом MeOH при перемешивании добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (300,0 мг, 8,1 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на колонке с силикагелем (2-5% растворами MeOH в ДХМ) с получением неочищенного продукта. Далее неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода и 0,1%  $\text{HCOOH}$  в MeCN) с получением соединения 20a в виде белого твердого вещества (47,0 мг, 49,8%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,12 (dd,  $J_1=3,2$  Гц,  $J_2=12,0$  Гц, 1H), 5,87-5,97 (m, 2H), 4,98-5,14 (m, 3H), 4,45 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=17,6$  Гц, 1H), 3,71 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,54 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H);

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 21. Пример получения соединения (21a)



Пример получения (P21-1): к раствору P20-8 (250,0 мг, 0,3 ммоль) в MeOH при перемешивании добавляли Pd/C (500,0 мг) и смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллон) при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи преп. ТСХ (30% раствором EtOAc в ПЭ) с получением P21-1 в виде белой пены (210,0 мг, 84,0%).

Пример получения (P21-2): к раствору P21-1 (210,0 мг, 0,3 ммоль) в сухом ТГФ при перемешивании добавляли ТБАФ (1 мл, 1 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали при помощи преп. ТСХ (30% раствором EtOAc в ПЭ) с получением соединения 21a в виде белой пены (111,2 мг, 74,6%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,49 (s, 1H), 7,75 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,83-7,32 (m, 14H), 6,25 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,95 (dd,  $J_1=4,8$  Гц,  $J_2=14,8$  Гц, 1H), 5,48 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,86-5,15 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,49 (m, 2H), 1,24-1,58 (m, 4H), 0,84 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H);

ИЭР-МС:  $m/z$  560  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

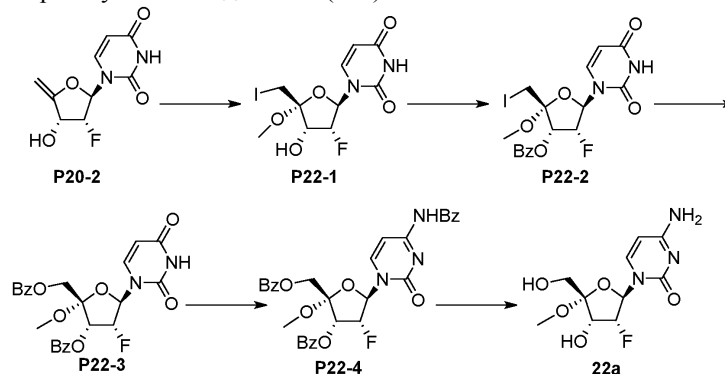
Пример получения (P21): соединение P21-2 (81 мг) растворяли в смеси (5 мл) муравьиной кислоты (80%) и воды (20%). Полученный раствор перемешивали при КТ в течение 3 ч, а затем концентрировали. Остаток три раза совместно выпаривали со смесью метанол/толуол. В результате хроматографии с сили-

кагелем с применением 5-12% растворов метанола в ДХМ получали смесь двух соединений, которую растворяли в метаноле с каплей концентрированного водного раствора аммиака и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с применением 5-12% растворов метанола в ДХМ с получением соединения 21a (27 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,05 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,06 (dd,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=16$  Гц, 1H), 5,87 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,10 (dd,  $J=3,2$ , 5,2 Гц, 0,5H), 4,96 (dd, 3,2, 5,2 Гц, 0,5H), 4,42 (dd,  $J=5,6$ , 17,2 Гц, 1H), 3,67 (dd,  $J=11,6$ , 7,6 Гц, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,31-1,61 (m, t, 3H), 0,94 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H).

МС:  $m/z$  417  $[\text{M}+2\text{-метилгептиламин}]^+$ .

Пример 22. Пример получения соединения (22a)



Пример получения (P22-1): к раствору P20-2 (5,23 г, 23,1 ммоль) в безводном MeOH (50 мл) при КТ добавляли  $\text{PbCO}_3$  (12,7 г, 46,3 ммоль). Затем при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли раствор  $\text{I}_2$  (11,7 г, 46,3 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию гасили  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и смесь растворяли в ЭА. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке (растворами ДХМ/MeOH от 100/1 до 20/1) с получением P22-1 в виде белого твердого вещества (5,6 г, 71,8%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,67 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,88 (dd,  $J_1=J_2=7,6$  Гц, 1H), 5,73 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,24 (dd,  $J_1=4,4$  Гц,  $J_2=6,4$  Гц, 1H), 5,11 (dd,  $J_1=6,4$  Гц,  $J_2=6,0$  Гц, 1H); 4,65 (dd,  $J_1=20,0$  Гц,  $J_2=20,4$  Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,54 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,43 (s, 3H).

Пример получения (P22-2): к раствору P22-1 (5,6 г, 14,5 ммоль) в безводном пиридине (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемешивании по каплям добавляли  $\text{BzCl}$  (2,9 г, 20,9 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Реакцию гасили  $\text{H}_2\text{O}$  и раствор концентрировали. Остаток растворяли в ЭА и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (20~40% растворами ЭА в ПЭ) с получением P22-2 в виде белой пены (4,9 г, 74,2%).

Пример получения (P22-3): P22-2 (4,9 г, 10,0 ммоль),  $\text{BzONa}$  (14,4 г, 100 ммоль) и 15-краун-5 (22,0 г, 100 ммоль) суспендировали в ДМФ (200 мл). Смесь перемешивали при  $60\text{-}70^\circ\text{C}$  в течение 3 дней. Осадок удаляли путем фильтрования и фильтрат разбавляли ЭА. Раствор промывали солевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (20-60% растворами ЭА в ПЭ) с получением P22-3 в виде белой пены (2,3 г, 47,9%).

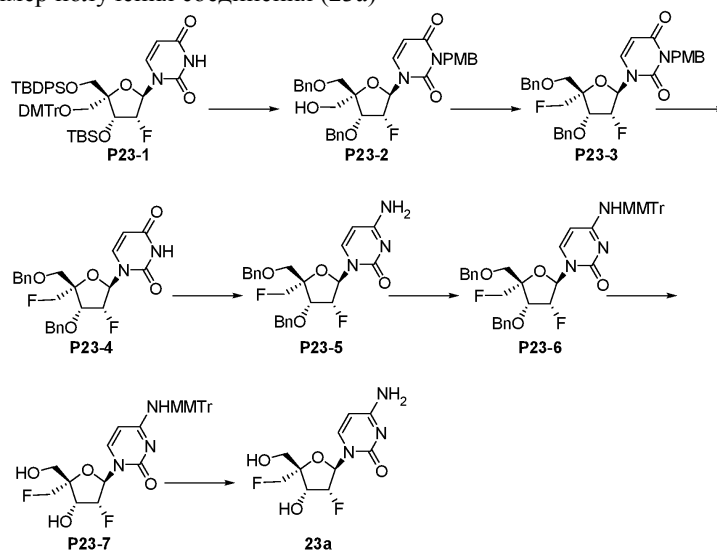
Пример получения (P22-4): P22-3 (2,3 г, 4,8 ммоль), ДМАП (1,2 г, 9,6 ммоль),  $\text{TPSCl}$  (2,9 г, 9,6 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,97 г, 9,6 ммоль) суспендировали в MeCN (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. К смеси добавляли  $\text{NH}_3$  в ТГФ (насыщенный при  $0^\circ\text{C}$ , 100 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке (растворами ДХМ/MeOH от 100:1 до 50:1) с получением неочищенного продукта (1,2 г). Неочищенный продукт растворяли в пиридине и добавляли  $\text{BzCl}$  (0,42 г, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и реакцию гасили водой. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 2:1 до 1:1) с получением P22-4 в виде белой пены (460 мг, 31%).

Пример получения (22a): P22-4 (0,46 г, 0,8 ммоль) растворяли в насыщенном метанольном растворе аммиака (100 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$  и промывали ДХМ. Водную фазу лиофилизировали, а затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (0,1% раствором муравьиной кислоты в смеси вода/ацетонитрил) с получением соединения 22a в виде белого твердого вещества (145 мг, 78,9%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,88 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,03 (d,  $J=18,4$  Гц, 1H), 5,87 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,86-5,00 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J_1=23,2$  Гц,  $J_2=22,8$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,66 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,41 (s, 3H);

ИЭР-МС:  $m/z$  276  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 23. Пример получения соединения (23а)



Пример получения (P23-2): к раствору P23-1 (3,1 г, 4,5 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли безводный  $K_2CO_3$  (1,24 г, 9,03 ммоль) и РМВСI (1,40 г, 9,03 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакцию гасили водой и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 4:1) с получением промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (2,36 г, 74,8%).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,29-7,88 (m, 23H), 6,83-6,98 (m, 6H), 6,35-6,45 (m, 1H), 4,51-5,50 (m, 6H), 3,89-3,95 (m, 9H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,03 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,89 (m, 9H), 0,01-0,11 (m, 6H).

Промежуточное соединение применяли на следующей стадии.

К раствору промежуточного соединения (11,0 г, 10,47 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) при КТ при перемешивании добавляли ТБАФ (8,20 г, 31,42 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением второго промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (5,99 г, 82%).

К раствору второго промежуточного соединения (500 мг, 0,716 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при  $0^\circ C$  при перемешивании по каплям добавляли NaH (51,5 мг, 2,14 ммоль) и BnBr (365 мг, 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию гасили водой и раствор экстрагировали ЭА. Концентрированную органическую фазу очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 4:1) с получением третьего промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (496 мг, 79%).

Третье промежуточное соединение (2,5 г, 2,84 ммоль) при КТ растворяли в 80% растворе HOAc (25 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию гасили MeOH и растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением P23-2 в виде белого твердого вещества (1,2 г, 73%).

Пример получения (P23-3): к раствору DAST (1,39 г, 8,68 ммоль) в безводно толуоле (15 мл) при  $-78^\circ C$  при перемешивании по каплям добавляли раствор P23-2 (1,0 г, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 30 мин. Раствор постепенно нагревали до  $60^\circ C$ , а затем перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в насыщенный раствор  $Na_2CO_3$ . Концентрированную органическую фазу очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 4:1) с получением P23-3 в виде белого твердого вещества (449 мг, 45%).

$^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц)  $\delta$  7,87 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,27-7,37 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,14 (dd,  $J=16,8, 2,0$  Гц, 1H), 5,18-5,50 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,45-4,88 (m, 7H), 3,67-3,89 (m, 5H).

Пример получения (P23-4): смесь P23-3 (1,20 г, 2,07 ммоль) и CAN (аммониево-цериевая селитра) (3,41 г, 6,23 ммоль) в растворе MeCN:вода (3:1, 10 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали ЭА. Объединенные органические экстракты сушили и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 2:1) с получением P23-4 в виде желтого твердого вещества (475 мг, 49,8%).

Пример получения (P23-5): к раствору P23-4 (550 мг, 210 ммоль) в безводном MeCN (10 мл) при КТ при перемешивании добавляли TPSCl (725 мг, 2,40 ммоль), ДМАП (293 мг, 2,40 ммоль) и ТЭА (242 мг, 2,40 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли  $NH_4OH$  (25 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 8:1 до 2:1) с получением P23-5 в виде белого твердого вещества (700 мг неочищенного).

$^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц)  $\delta$  7,86 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,27-7,36 (m, 10H), 6,13 (dd,  $J_1=17,2$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 5,48-5,53 (m, 1H), 5,11-5,26 (m, 1H), 4,44-4,74 (m, 7H), 3,89 (dd,  $J_1=10,4$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 3,69

(dd,  $J_1=10,8$  Гц,  $J_2=1,6$  Гц, 1H).

Пример получения (P23-6): к раствору P23-5 (1,0 г, 2,18 ммоль) в безводном ДХМ (15 мл) при КТ при перемешивании добавляли ММТrCl (2,02 г, 6,56 ммоль) и AgNO<sub>3</sub> (1,11 г, 6,56 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали ДХМ. Фильтрат промывали солевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 8:1 до 2:1) с получением P23-6 в виде белого твердого вещества (520 мг, 41%).

Пример получения (P23-7): к раствору P23-6 (520 мг, 0,713 ммоль) в ацетоне при перемешивании добавляли формиат аммония (2,0 г, 31,7 ммоль, порциями) и 10% палладий на углеводе (1,0 г). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали растворителем. К фильтрату добавляли ЭА и промывали солевым раствором. Концентрированную органическую фазу очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 15:1) и преп. ТСХ с получением P23-7 в виде белого твердого вещества (270 мг, 69,0%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,54 (s, 1H), 7,73 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,13-7,32 (m, 12H), 6,83 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,29 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,99-6,04 (m, 1H), 5,82 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,39 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,09 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,32-4,58 (m, 3H), 3,54-3,72 (m, 5H).

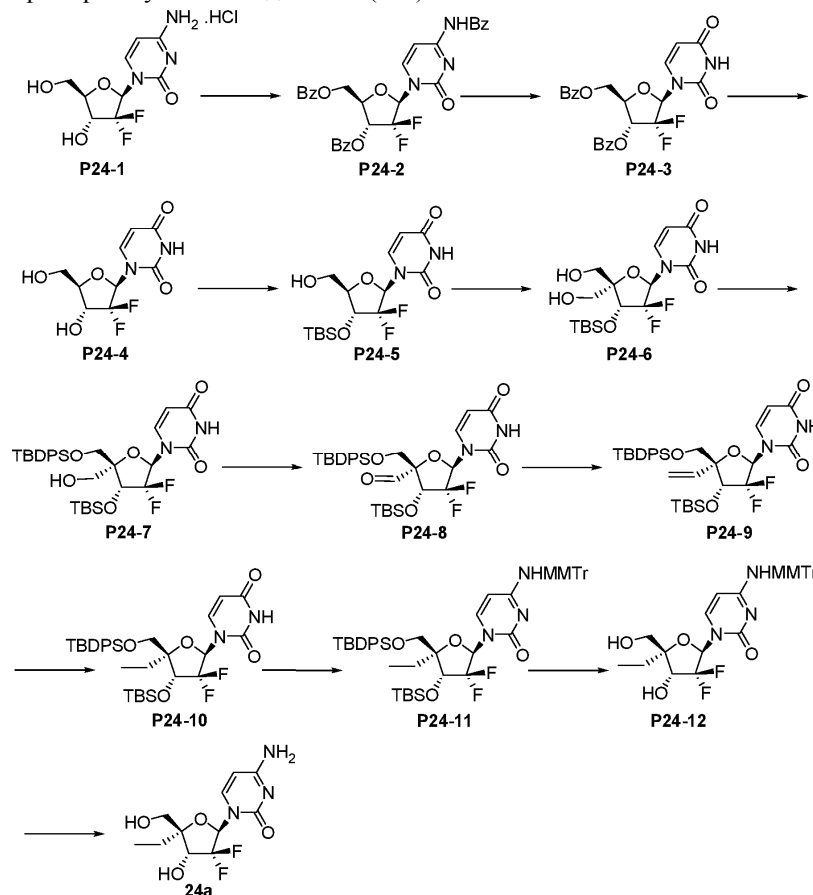
ИЭР-МС:  $m/z$  549,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (23a): P23-7 (130 мг, 0,236 ммоль) при КТ растворяли в 80% растворе HCOOH (20 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток дважды совместно выпаривали с толуолом. Остаток при 60°C повторно растворяли в MeOH (20 мл) и продолжали перемешивание в течение 48 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 10:1) с получением соединения 23a в виде белого твердого вещества (45 мг, 69,0%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,00 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,13 (dd,  $J_1=16,0$  Гц,  $J_2=4,0$  Гц, 1H), 5,89 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,18-5,21 (m, 1H), 5,05-5,07 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,51-4,57 (m, 2H), 3,84 (dd,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 3,75 (dd,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H).

ИЭР-МС:  $m/z$  277,8 [M+H]<sup>+</sup>, 554,8 [2M+H]<sup>+</sup>.

Пример 24. Пример получения соединения (24a)



Пример получения (P24-2): к раствору P24-1 (30,0 г, 100,0 ммоль) в пиридине (300 мл) при 25°C добавляли BzCl (56,0 г, 400 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА от 20:1 до 2:1) с получением неочищенного P24-2 (55,0 г, 81%).

Пример получения (P24-3): P24-2 (55,0 г, 92 ммоль) растворяли в 80% водном растворе HOAc и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 14 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток совместно выпаривали с толуолом.

Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/ЭА от 4:1 до 2:1) с получением P24-3 в виде белого твердого вещества (39,2 г, 83%).

Пример получения (P24-4): P24-3 (39,2 г, 83 ммоль) растворяли в насыщенном метальном растворе аммиака и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 15 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 50:1 до 20:1) с получением P24-4 (21,0 г, 95,8%).

Пример получения (P24-5): к раствору P24-4 (21,0 г, 79,5 ммоль) в пиридине (250 мл) при 0°C добавляли DMTrCl (28,2 г, 83,5 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакцию гасили MeOH и раствор концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (300 мл). Добавляли имидазол (13,6 г, 200 ммоль) и TBSCl (30,0 г, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток (48,5 г, 79,5 ммоль) в растворяли в 80% водном растворе HOAc (400 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-2% растворами MeOH в ДХМ) с получением P24-5 в виде белого твердого вещества (21,0 г, 70%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,14 (dd, J<sub>1</sub>=6,0 Гц, J<sub>2</sub>=10,0 Гц, 1H), 5,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 1H), 3,88 (dd, J<sub>1</sub>=2,8 Гц, J<sub>2</sub>=5,2 Гц, 1H), 3,72 (dd, J<sub>1</sub>=2,8 Гц, J<sub>2</sub>=5,2 Гц, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,15 (m, 6H).

ИЭР-МС: m/z 379,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (P24-6): к раствору P24-5 (21,0 г, 55,6 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (200 мл) при КТ добавляли IBX (17,1 г, 61,1 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением альдегида в виде желтого твердого вещества (21,0 г, 55,6 ммоль). К раствору альдегида (21,0 г, 55,6 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли 37% раствор CH<sub>2</sub>O (22,2 мл, 222,4 ммоль) и 2н. водный раствор NaOH (55,6 мл, 111,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, а затем нейтрализовывали AcOH до pH 7. К реакционной смеси добавляли EtOH (50 мл) и NaBH<sub>4</sub> (12,7 г, 333,6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-3% растворами MeOH в ДХМ) с получением P24-6 в виде белого твердого вещества (13,5 г, 59,5%).

Пример получения (P24-7): к раствору P24-6 (13,5 г, 33,1 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C добавляли пиридин (20 мл) и DMTrCl (11,2 г, 33,1 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч, а затем обрабатывали MeOH (30 мл). Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 300:1 до 100:1) с получением остатка. Остаток растворяли в безводном пиридине (150 мл) и TBDPSCl (16,5 г, 60 ммоль) и добавляли AgNO<sub>3</sub> (10,2 г, 60 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч, а затем фильтровали и концентрировали. Смесь растворяли в EtOAc и промывали соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 300:1 до 100:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (16,2 г, 85,3%). Твердое вещество растворяли в 80% водном растворе HOAc (400 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P24-7 в виде белого твердого вещества (9,5 г, 86,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,39-7,70 (m, 11H), 6,34-6,38 (m, 1H), 5,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,79 (dd, J<sub>1</sub>=10,0 Гц, J<sub>2</sub>=16,0 Гц, 1H), 4,14 (dd, J<sub>1</sub>=1,6 Гц, J<sub>2</sub>=11,6 Гц, 1H), 3,48-3,84 (m, 2H), 3,49 (dd, J<sub>1</sub>=1,6 Гц, J<sub>2</sub>=11,6 Гц, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Пример получения (P24-8): к раствору P24-7 (6,0 г, 9,3 ммоль) в безводном ДХМ (80 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (7,9 г, 18,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром (50 мл). Смесь фильтровали через слой MgSO<sub>4</sub> и органический растворитель перемешивали с равным объемом Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O в насыщенном растворе NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) до прояснения органического слоя (прибл. 10 мин). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>. После концентрирования в вакууме получали P24-8 в виде красного твердого вещества (5,8 г, 98%).

Пример получения (P24-9): к смеси бромида метилтрифенилфосфония (9,6 г, 27,0 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) при -70°C в атмосфере азота добавляли n-BuLi (10,8 мл, 27,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. При 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор

P24-8 (5,8 г, 9,0 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Реакцию гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, сушили и концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 300:1 до 100:1) с получением P24-9 в виде белого твердого вещества (3,0 г, 51%).

Пример получения (P24-10): к раствору P24-9 (2,9 г, 4,5 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) при 25°C в атмосфере водорода добавляли Pd/C (1,4 г). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор фильтровали, выпаривали досуха и очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 300:1 до 100:1) с получением P24-10 в виде белого твердого вещества (2,3 г, 79,3%).

Пример получения (P24-11): к раствору P24-10 (1,0 г, 1,55 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) при КТ добавляли TPSCl (940 мг, 3,1 ммоль), ДМАП (380 мг, 3,1 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (470 мг, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (8 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (150 мл) и промывали водой, 0,1 М раствором HCl и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 1:1) с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (900 мг, 90%). К раствору неочищенного продукта в ДХМ (10 мл) при КТ добавляли  $\text{MMTrCl}$  (930 мг, 3,0 ммоль),  $\text{AgNO}_3$  (510 мг, 3,0 ммоль) и коллидин (720 мг, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P24-11 в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 77,6%).

Пример получения (P24-12): к раствору P24-11 (1,1 г, 1,2 ммоль) в MeOH (40 мл) при 25°C добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,0 г, 30 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 15 ч. Раствор фильтровали и выпаривали досуха и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 20:1) с получением P24-12 в виде белого твердого вещества (450 мг, 66,6%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,62 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,13-7,30 (m, 12H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,29 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,18 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,94 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,22 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,62 (m, 1H), 1,39-1,60 (m, 2H), 0,79-0,84 (m, 3H).

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  563,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

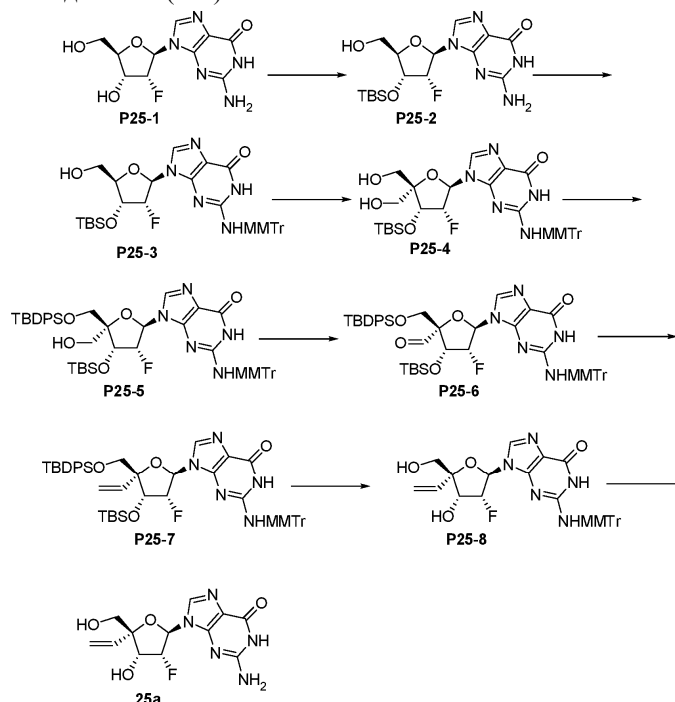
Пример получения (24a): P24-12 (250 мг, 0,44 ммоль) при 25°C растворяли в 80% растворе  $\text{HCOOH}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (6,0 г). Смесь перемешивали при 35°C в течение 15 ч. Раствор выпаривали досуха, растворяли в MeOH (30 мл) и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Раствор выпаривали досуха и очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 100:1) с получением соединения 24a в виде белого твердого вещества (125,6 мг, 97%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,91 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,19 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,90 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,47 (t,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,52 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 1H), 0,95 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H).

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  291,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 25.

Пример получения соединения (25a)



Пример получения (P25-2): к раствору P25-1 (20,0 г, 70,16 ммоль) в безводном пиридине (200 мл)

при 25°C добавляли имидазол (19,08 г, 280,7 ммоль) и TBSCl (42,10 г, 280,7 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 15 ч, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток промывали EtOAc с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (36,4 г). Неочищенный продукт растворяли в ТГФ (150 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл), а затем добавляли HOAc (300 мл). Раствор перемешивали при 80°C в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли промывали EtOAc и сушили с получением P25-2 в виде белого твердого вещества (31,2 г, 60,9%).

Пример получения (P25-3): к раствору P25-2 (31,2 г, 78,2 ммоль) в безводном пиридине (300 мл) при перемешивании добавляли Ac<sub>2</sub>O (11,96 г, 117,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Затем добавляли MMTrCl (72,3 г, 234,6 ммоль) и AgNO<sub>3</sub> (39,9 г, 234,6 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Добавляли H<sub>2</sub>O для гашения реакции. Раствор концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением продукта. Продукт растворяли в смеси NH<sub>3</sub>/MeOH (300 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 50:1) с получением P25-3 в виде желтого твердого вещества (28,6 г, 86,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,01 (s, 1H), 7,23-7,35 (m, 12H), 6,85-6,87 (m, 2H), 5,60 (dd, J<sub>1</sub>=11,2 Гц, J<sub>2</sub>=5,6 Гц, 1H), 4,78-4,94 (m, 1H), 4,44 (dd, J<sub>1</sub>=8,0 Гц, J<sub>2</sub>=4,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,50 (dd, J<sub>1</sub>=32,0 Гц, J<sub>2</sub>=12,0 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,12-0,14 (m, 6H).

Пример получения (P25-4): к раствору P25-3 (7,24 г, 10,79 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (100 мл) при 20°C добавляли IBX (3,93 г, 14,03 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением альдегида в виде желтого твердого вещества (7,1 г). К раствору альдегида (7,1 г, 10,6 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли 37% раствор CH<sub>2</sub>O (4,2 мл, 42,4 ммоль) и 2н. водный раствор NaOH (8,0 мл, 15,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем нейтрализовывали AcOH до pH 7. К реакционной смеси добавляли EtOH (30 мл) и NaBH<sub>4</sub> (2,4 г, 63,6 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Смесь экстрагировали ЭА и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P25-4 в виде желтого твердого вещества (4,86 г, 65,4%).

Пример получения (P25-5): к раствору P25-4 (3,8 г, 5,4 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0°C добавляли пиридин (10 мл) и DMTrCl (1,8 г, 5,4 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (15 мл) и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением промежуточного соединения, монозащищенного DMTr, в виде желтого твердого вещества (3,6 г, 66,4%). К раствору промежуточного соединения в безводном пиридине (30 мл) добавляли TBDPSCl (2,96 г, 10,8 ммоль) и AgNO<sub>3</sub> (1,84 г, 10,8 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, а затем растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а затем концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением чистого промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (3,8 г, 85,1%). К раствору промежуточного соединения (3,6 г, 2,9 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) при -78°C добавляли раствор Cl<sub>2</sub>CHCOOH (1,8 мл) в безводном ДХМ (18 мл). Смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а затем очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P25-5 в виде белого твердого вещества (2,2 г, 80,7%).

Пример получения (P25-6): P25-5 (2,2 г, 2,3 моль) при 25°C добавляли к суспензии периодина Десса-Мартина (2,5 г, 5,8 моль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл). Смесь фильтровали через слой MgSO<sub>4</sub>. Органический растворитель перемешивали с равным объемом Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O в насыщенном NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) до прояснения органического слоя (прибл. 10 мин). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме с получением P25-6 в виде желтого твердого вещества (2,1 г, 95%).

Пример получения (P25-7): к раствору бромид метилтрифенилфосфония (2,3 г, 6,6 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) при -78°C при перемешивании по каплям в течение 1 мин добавляли n-BuLi (2,6 мл, 6,6 ммоль, 2,5 М раствор в ТГФ). Перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч. К смеси добавляли P25-6 (2,1 г, 2,2 ммоль), а затем перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали досуха с получением светло-желтой маслянистой жидкости. Маслянистую жидкость очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P25-7 в виде белого твердого вещества (1,6 г, 76%).



Пример получения (P25-8): к раствору P25-7 (1,6 г, 1,7 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,5 г, 40 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч. Раствор фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 20:1) с получением P25-8 в виде белого твердого вещества (450 мг, 49%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,21-7,33 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 5,92 (dd,  $J_1=11,2$  Гц,  $J_2=17,6$  Гц, 1H), 5,55-5,59 (m, 1H), 5,18-5,31 (m, 2H), 4,54-4,68 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (dd,  $J_1=12,4$  Гц,  $J_2=36,4$  Гц, 2H).

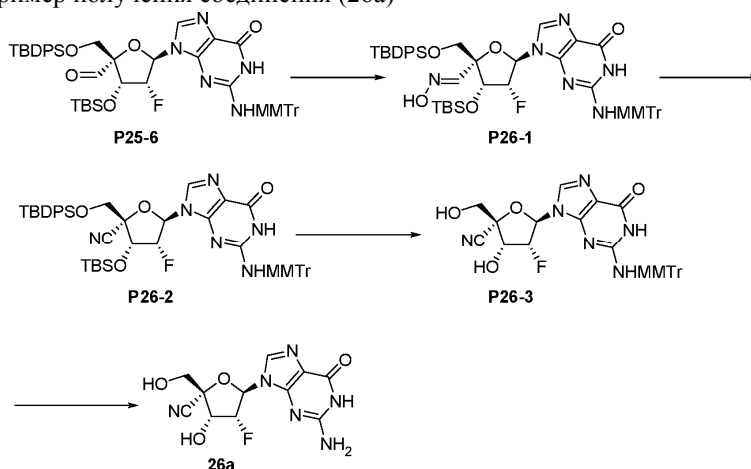
ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  584,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения (25a): P25-8 (130 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 80% растворе  $\text{HCOOH}$  и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем раствор выпаривали досуха. Остаток растворяли в MeOH (30 мл) и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Затем раствор выпаривали досуха и остаток промывали EtOAc с получением P25 в виде белого твердого вещества (52,3 мг, 76%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,03 (s, 1H), 6,17 (dd,  $J_1=3,2$  Гц,  $J_2=16,8$  Гц, 1H), 6,03 (dd,  $J_1=11,2$  Гц,  $J_2=17,2$  Гц, 1H), 5,50 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=17,2$  Гц, 1H), 5,23-5,38 (m, 2H), 4,76 (dd,  $J_1=4,8$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 3,60 (dd,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=44,8$  Гц, 2H).

ИЭР-МС:  $m/z$  334,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример 26. Пример получения соединения (26a)



Пример получения (P26-1): к раствору P25-6 (2,1 г, 2,2 ммоль) в пиридине при 25°C при перемешивании добавляли  $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$  (0,61 г, 8,8 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P26-1 в виде белого твердого вещества (1,8 г, 83%).

Пример получения (P26-2): к раствору P26-1 (1,4 г, 1,47 ммоль) в ДХМ при 0°C при перемешивании добавляли ТЭА (0,44 г, 4,4 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,34 г, 2,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и раствор экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P26-2 в виде белого твердого вещества (1,1 г, 79%).

Пример получения (P26-3): к раствору P26-2 (1,1 г, 1,18 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,5 г, 40 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч. Раствор фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 20:1) с получением P26-3 в виде белого твердого вещества (400 мг, 71%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 12H), 6,86-6,88 (m, 2H), 5,82 (dd,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=20,0$  Гц, 1H), 4,51-4,66 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=20,8$  Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (dd,  $J_1=12,4$  Гц,  $J_2=42,0$  Гц, 2H).

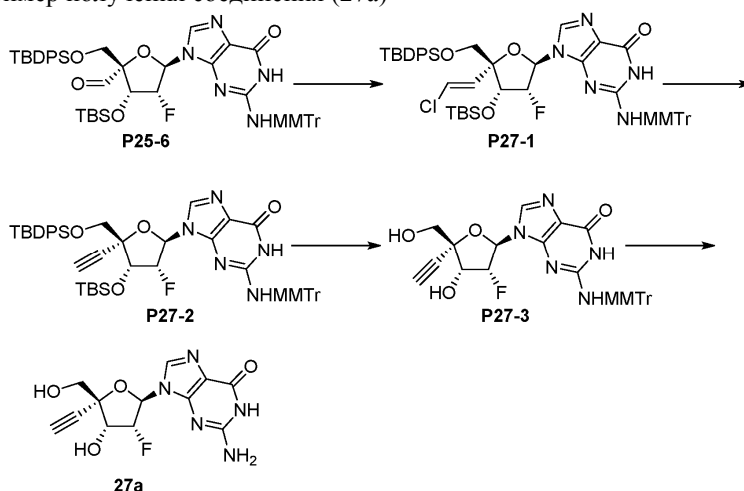
ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  583,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения (26a): P26-3 (200 мг, 0,34 ммоль) растворяли в 80% водном растворе  $\text{HCOOH}$ . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор выпаривали досуха, растворяли в MeOH (30 мл) и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток промывали EtOAc с получением соединения 26a в виде белого твердого вещества (100,4 мг, 95%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,90 (s, 1H), 6,34 (dd,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=19,6$  Гц, 1H), 5,49 (ddd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=4,4$  Гц,  $J_3=52,4$  Гц, 1H), 5,01 (dd,  $J_1=4,8$  Гц,  $J_2=20,8$  Гц, 1H), 3,93 (dd,  $J_1=12,4$  Гц,  $J_2=44,8$  Гц, 2H).

ИЭР-МС:  $m/z$  311,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 27. Пример получения соединения (27a)



Пример получения (P27-1): к раствору хлорида хлорметилтрифенилфосфония (1,9 г, 5,4 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  при перемешивании по каплям в течение 10 мин добавляли *n*-BuLi (2,16 мл, 5,4 ммоль, 2,5 М раствор в ТГФ). Перемешивание продолжали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Добавляли P25-6 (1,7 г, 1,8 ммоль) и смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали досуха с получением светло-желтой маслянистой жидкости. Маслянистую жидкость очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P27-1 в виде белого твердого вещества (1,2 г, 70%).

Пример получения (P27-2): к раствору P27-1 (1,2 г, 1,3 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  при перемешивании по каплям в течение 10 мин добавляли *n*-BuLi (8,0 мл, 20 ммоль, 2,5 М раствор в ТГФ). Перемешивание продолжали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50×2 мл). Объединенную органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением P27-2 в виде белого твердого вещества (1,0 г, 83%).

Пример получения (P27-3): к раствору P27-2 (1,0 г, 1,1 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,5 г, 40 ммоль) и смесь перемешивали при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 25 ч. Раствор фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 20:1) с получением P27-3 в виде белого твердого вещества (240 мг, 38%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 12H), 6,84-6,87 (m, 2H), 5,67 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=19,2$  Гц, 1H), 4,47-4,62 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=22,4$  Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (dd,  $J_1=12,4$  Гц,  $J_2=47,2$  Гц, 2H), 3,04 (s, 1H).

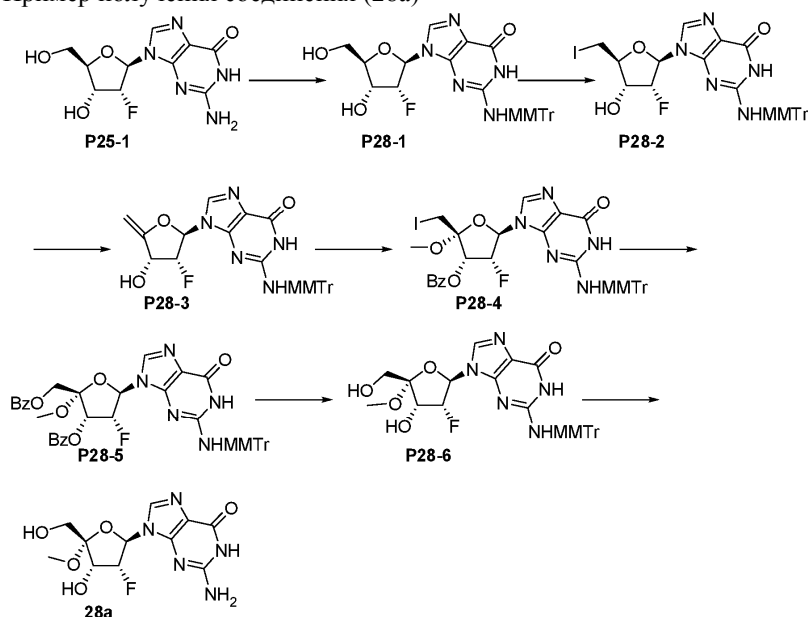
ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  582,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Пример получения (27a): P27-3 (130 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 80% водном растворе HCOOH. Смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Раствор выпаривали досуха. Остаток растворяли в MeOH (30 мл) и перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток промывали EtOAc с получением соединения 27a в виде белого твердого вещества (43,0 мг, 63%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,95 (s, 1H), 6,22 (dd,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=18,4$  Гц, 1H), 5,49 (ddd,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=4,8$  Гц,  $J_3=53,2$  Гц, 1H), 4,77 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=20,0$  Гц, 1H), 3,79 (dd,  $J_1=12,4$  Гц,  $J_2=46,8$  Гц, 2H), 3,12 (s, 3H).

ИЭР-МС:  $m/z$  310,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Пример 28. Пример получения соединения (28a)



Пример получения (P28-1): к раствору P25-1 (5,7 г, 20 ммоль) в безводном пиридине (20 мл) при 0°C при перемешивании по каплям добавляли Ac<sub>2</sub>O (5,8 мл, 60 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Добавляли AgNO<sub>3</sub> (8,5 г, 50 ммоль) и MMTrCl (15,5 г, 50 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 100:1 до 50:1) с получением промежуточного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (12,1 г, 93,4%). Твердое вещество при КТ в течение 14 ч обрабатывали насыщенным раствором NH<sub>3</sub> в MeOH. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 80:1 до 30:1) с получением P28-1 в виде белого твердого вещества (9,2 г, 87,5%).

Пример получения (P28-2): к раствору P28-1 (9,2 г, 16,5 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) при перемешивании добавляли имидазол (9,0 г, 132 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (34,8 г, 132 ммоль). При 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли раствор I<sub>2</sub> (26,0 г, 103 ммоль) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакцию гасили раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 80:1 до 30:1) с получением P28-2 в виде светло-желтого твердого вещества (10,3 г, 93,4%).

Пример получения (P28-3): к раствору P28-2 (10,2 г, 15,3 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) при перемешивании добавляли ДБУ (4,7 г, 30,1 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Раствор добавляли раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ПЭ/EtOAc от 3:1 до 1:3) с получением P28-3 в виде светло-желтой пены (6,2 г, 75,6%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,71(s, 1H), 7,23-7,76 (m, 14H), 6,74 (d, J=0,8 Гц, 2H), 5,83-5,88 (dd, J<sub>1</sub>=2,8 Гц, J<sub>2</sub>=16,0 Гц, 2H), 4,57-4,89 (m, 2H), 4,30-4,35(m, 1H), 4,79 (s, 3H).

ИЭР-МС: m/z 540 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (P28-4): к раствору P28-4 (5,42 г, 10 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>OH (100 мл) при 0°C при перемешивании добавляли PbCO<sub>3</sub> (13,7 г, 53,1 ммоль), а затем раствор I<sub>2</sub> (12,3 г, 48,9 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (300 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Реакцию гасили раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи преп. ВЭЖХ (MeCN и 0,1% HCOOH в воде) с получением чистого продукта в виде белой пены (2,4 г, 34%). Продукт растворяли в сухом пиридине (20 мл) и при 0°C по каплям добавляли BzCl (723 мг, 5,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили раствором NaHCO<sub>3</sub> и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ПЭ/EtOAc от 5:1 до 1) с получением P28-4 в виде белого твердого вещества (2,1 г, 77,1%).

Пример получения (P28-5): P28-4 (2,0 г, 2,5 ммоль), BzONa (3,6 г, 25 ммоль) и 15-краун-5 (5,5 г, 25 ммоль) суспендировали в ДМФ (50 мл). Смесь перемешивали при 110-125°C в течение 5 дней. Осадок удаляли путем фильтрования и фильтрат разбавляли ЭА. Раствор промывали солевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/ЭА от 10/1 до 2/1) с получением неочищенного P28-5 в виде светло-желтой пены (1,6 г, 80%).

Пример получения (P28-6): P28-5 (1,6 г, 2,0 ммоль) растворяли в метанольном растворе аммиака

(100 мл, насыщенном) и смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/МеОН от 100:1 до 20:1) с получением Р28-6 в виде белого твердого вещества (410 мг, 34,9%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, МеОД)  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,20-7,33 (m, 12H), 6,83-6,86 (m, 2H), 5,64 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=18,4$  Гц, 1H), 4,46-4,62 (m, 1H), 4,08 (dd,  $J_1=6,0$  Гц,  $J_2=22,0$  Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (dd,  $J_1=12,4$  Гц,  $J_2=30,4$  Гц, 2H), 3,31 (s, 3H).

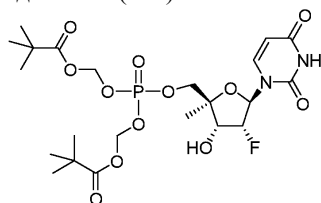
ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  588,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения (28а): Р28-8 (200 мг, 0,34 ммоль) растворяли в 80% растворе НСООН и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор выпаривали досуха и остаток растворяли в МеОН (30 мл) и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток промывали EtOAc с получением соединения 28а в виде белого твердого вещества (46,1 мг, 43%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, МеОД)  $\delta$  7,92 (s, 1H), 6,22 (dd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=18,8$  Гц, 1H), 5,25 (ddd,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=6,0$  Гц,  $J_3=54,0$  Гц, 1H), 4,89-4,91 (m, 1H), 3,87 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,44 (s, 3H).

ИЭР-МС:  $m/z$  316,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 29. Пример получения соединения (29а)



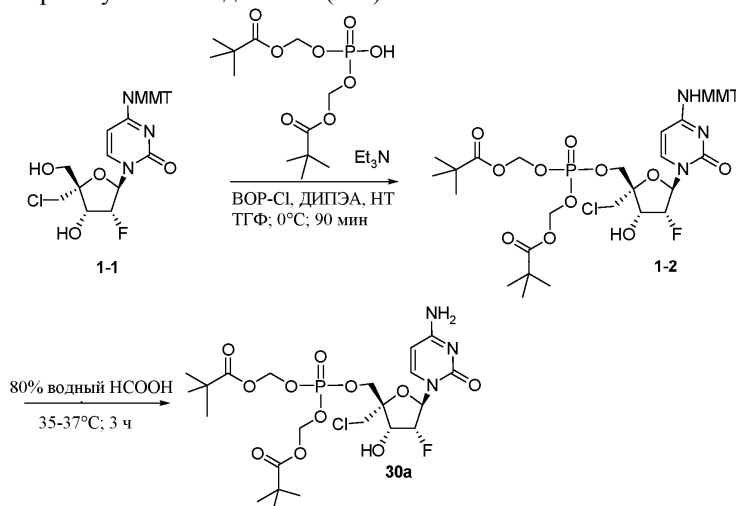
DEAD (диэтилазодикарбоксилат) (40% раствор в толуоле, 0,15 мл, 0,33 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона при перемешивании добавляли к раствору трифенилфосфина (78 мг, 0,3 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (0,5 мл). Смесь нагревали до КТ и добавляли соединение 10а (26 мг, 0,1 ммоль) и бис-(пivaloилоксиметил)фосфат (98 мг, 0,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 дней. Добавляли диизопропилэтиламин (50 мкл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Отдельно проводили еще одну реакцию аналогичного объема. Две реакционные смеси объединяли и концентрировали. В результате хроматографии с силикагелем с применением 5-10% растворов метанола в ДХМ получали целевой продукт (20 мг) с незначительными примесями. В результате второй хроматографии с силикагелем с последующей обращенно-фазовой ВЭЖХ с применением смеси ацетонитрил/вода получали соединение (2,8 мг) в виде бесцветного остатка.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,65 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,94 (dd,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=18,8$  Гц, 1H), 5,70 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,69 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,654 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,650 (s, 1H), 5,21 (dd,  $J=2,0$ , 5,2 Гц, 0,5H), 5,07 (dd, 2,0, 5,2 Гц, 0,5H), 4,42 (dd,  $J=5,6$ , 20,8 Гц, 1H), 4,14 (m, 2H), 1,223 (s, 9H), 1,220 (m, 9H);

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 4,92 (s);

МС:  $m/z$  698  $[\text{M}+2\text{-метилгептиламин}]^+$ .

Пример 30. Пример получения соединения (30а)



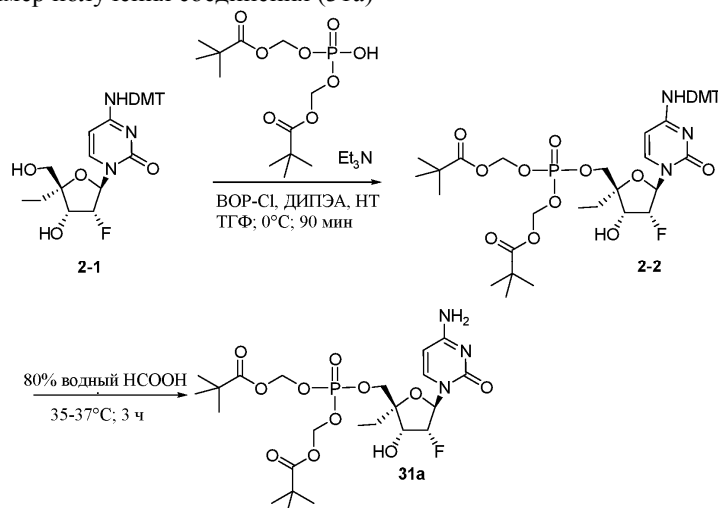
Пример получения (1-2): к раствору 1-1 (313 мг; 0,55 ммоль) в ТГФ (8 мл) в атмосфере Ar добавляли раствор бис-(РОМ)фосфата триэтиламмония в ТГФ (полученного из бис-(РОМ)фосфата (215 мг; 1,2 экв.), ТГФ (2 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,1 мл; 1,3 экв.)). Полученную смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли диизопропилэтиламин (0,38 мл; 4 экв.). Затем добавляли BOR-Cl (280 мг; 2 экв.) и 3-нитро-1,2,4-триазол (125 мг; 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×10 мл) и соевым раствором. Объединенные водные слои повторно экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~20 мл). Объединенный органический экстракт

сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (25 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  (с градиентом 2-10%). Выход: 140 мг (27%).

Пример получения (30a): раствор 1-2 (110 мг; 0,13 ммоль) в 80% водном растворе муравьиной кислоты грели при 35-37°C в течение 3 ч. Смесь выпаривали с получением маслянистого остатка. Остаток 2 раза совместно выпаривали с толуолом. Очищали на колонке с силикагелем (10 г) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-10%) с получением соединения 30a (46 мг, 59% выход).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -4,45.

МС:  $m/z$  646 ( $\text{M}+46-1$ ).

Пример 31. Пример получения соединения (31a)



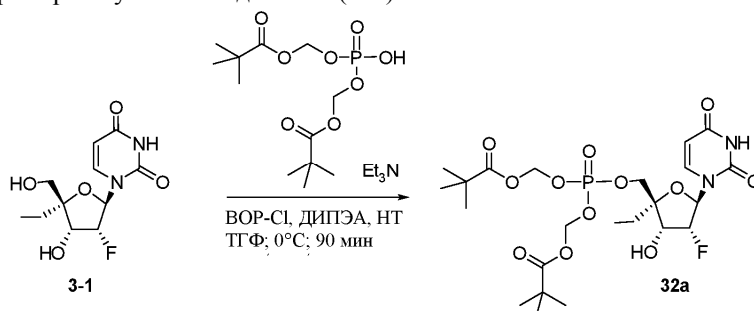
Пример получения (2-2): к раствору 2-1 (370 мг; 0,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере  $\text{Ag}$  добавляли бис-(РОМ)фосфат триэтиламония (330 мг; 1,2 экв.). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли диизопропиламин (0,42 мл; 4 экв.). Затем добавляли ВОР-С1 (305 мг; 2 экв.) и 3-нитро-1,2,4-триазол (137 мг; 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл) и соевым раствором. Объединенные водные слои повторно экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~20 мл). Объединенный органический экстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем (25 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  (с градиентом 2-10%). Выход: 154 мг (27%).

Пример получения (31a): раствор 2-2 (68 мг; 0,08 ммоль) в 80% водном растворе муравьиной кислоты перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выпаривали до маслянистого остатка. Остаток 2 раза совместно выпаривали с толуолом. Очищали на колонке с силикагелем (10 г) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-10%; целевое соединение элюировали 8% раствором  $\text{MeOH}$ ) с получением 31a (35 мг, 78% выход).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -4,19.

МС:  $m/z$  580 ( $\text{M}-1$ ), 646 ( $\text{M}+46-1$ ), 550 ( $\text{M}-30-1$ ).

Пример 32. Пример получения соединения (32a)

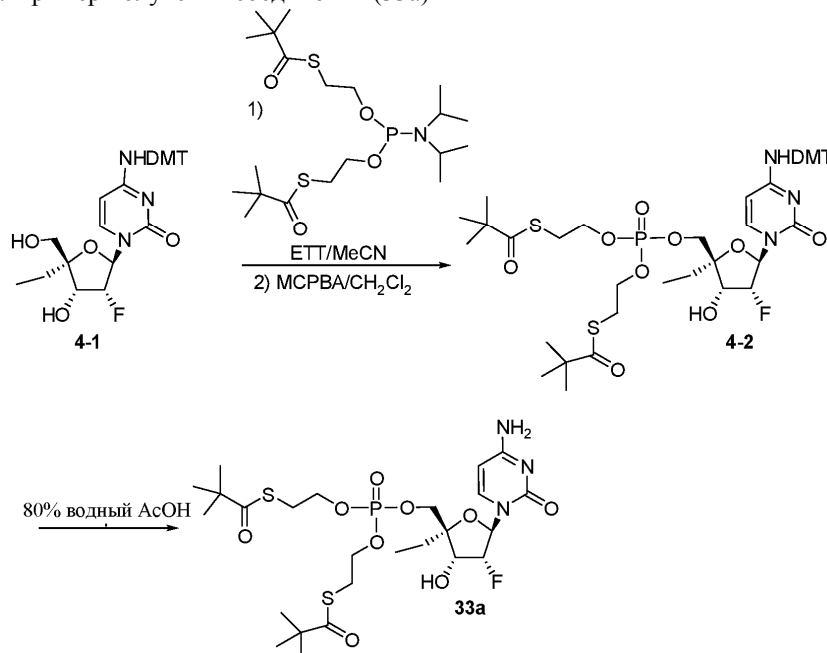


К раствору 3-1 (71 мг; 0,26 ммоль) в ТГФ (4 мл) в атмосфере  $\text{Ag}$  добавляли бис-(РОМ)фосфат триэтиламония (144 мг; 1,2 экв.), полученную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли диизопропиламин (0,18 мл; 4 экв.). Затем добавляли ВОР-С1 (132 мг; 2 экв.) и 3-нитро-1,2,4-триазол (59 мг; 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл) и соевым раствором. Объединенные водные слои повторно экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~20 мл). Объединенный органический экстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-10%). Соединение 32a повторно очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (35-90% растворами В; А: вода, В:  $\text{MeOH}$ ). Выход 75 мг (50%).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  -4,14.

МС:  $m/z$  627 (M+46-1), 551 (M-30-1).

Пример 33. Пример получения соединения (33a)



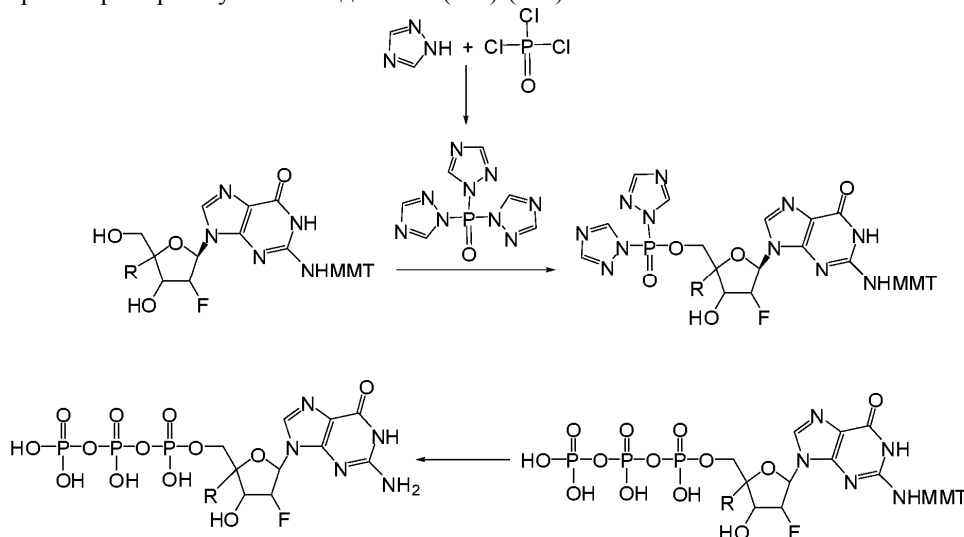
Пример получения (4-2): к раствору 4-1 (0,29 г; 0,5 ммоль) в MeCN (8 мл) добавляли 5-этилтио-1Н-тетразол в MeCN (0,25 М; 2,4 мл; 1,2 экв.). В течение 90 мин добавляли BisSATE-фосфорамидат (0,24 г; 1,05 экв.) в MeCN (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, а затем охлаждали до  $-40^\circ\text{C}$ . Добавляли м-ХПБК (мета-хлорпербензойная кислота) (0,23 г; 2 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл). Смесь нагревали до КТ и разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь промывали 10% водным раствором  $\text{NaHSO}_3$  ( $2 \times 10$  мл), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл) и соевым раствором. Затем смесь сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Высушенный остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-10%) с получением 4-2 (0,26 г, 55% выход).

Пример получения (33a): раствор 4-2 (0,21 г; 0,22 ммоль) в 80% водном растворе AcOH (15 мл) перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь выпаривали и очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-10%). Выход: 0,13 г (90%).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  -2,00.

МС:  $m/z$  686 (M+46-1).

Пример 34. Пример получения соединения (34a)-(34e)

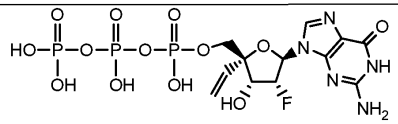
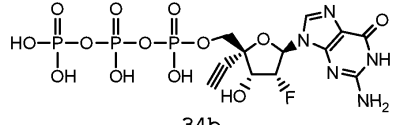
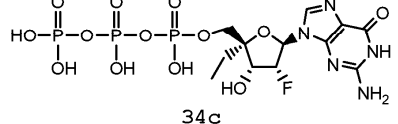
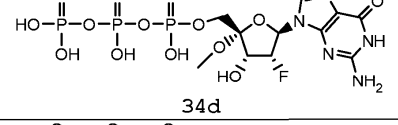
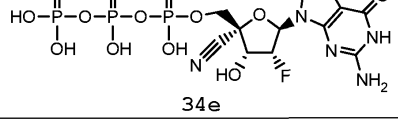


1,2,4-Триазол (42 мг, 0,6 ммоль) суспендировали в сухом  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл). Добавляли триэтиламин (0,088 мл, 0,63 ммоль) и смесь энергично перемешивали с получением прозрачного раствора. После добавления  $\text{POCl}_3$  (0,01 мл, 0,1 ммоль) смесь энергично перемешивали и оставляли на 20 мин. Затем смесь центрифугировали. Надосадочную жидкость добавляли к защищенному нуклеозиду (0,05 ммоль) и смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли гидропирофосфат трис-

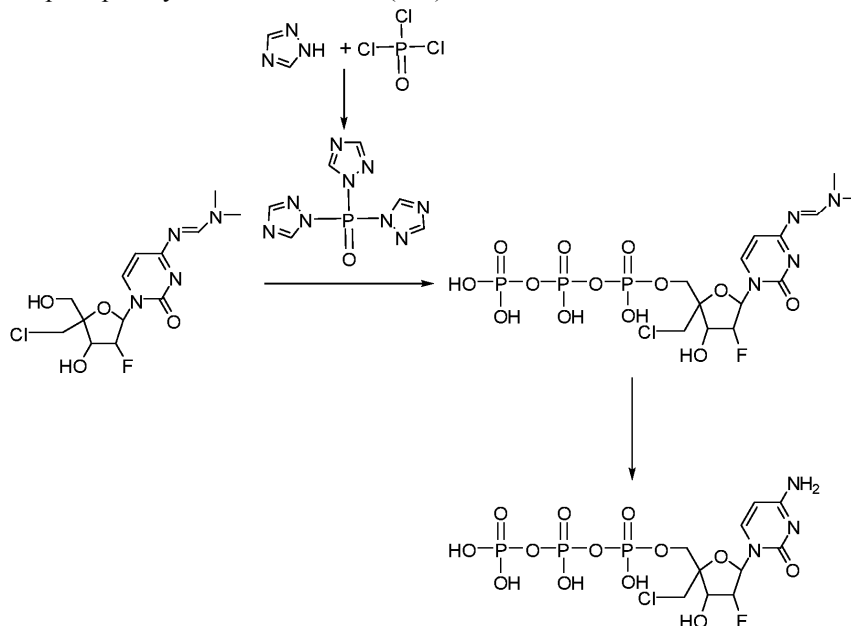
(тетрабутиламмония) (180 мг, 0,2 ммоль) и смесь выдерживали при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили водой, смесь выпаривали, растворяли в 80% растворе муравьиной кислоты и оставляли при КТ на 2 часа. Муравьиную кислоту выпаривали, остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали ЭА (2×2 мл). Водную фракцию загружали в колонку HiLoad 16/10 с Q-сефарозой для ВЭЖХ (с линейным градиентом NaCl от 0 до 1н. в 50 mM трис-буфере (pH 7,5)). Фракции, содержащие трифосфат, объединяли, концентрировали и обессоливали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Synergy 4 micron Hydro-*RP* (Phenomenex) с применением линейного градиента метанола от 0 до 20% в 50 mM триэтиламоний-ацетатном буфере (pH 7,5) в процессе элюирования. Следующие соединения, приведенные в табл. 1, получали в соответствии с данной процедурой:

Таблица 1

Трифосфаты, полученные по примеру 34

Соединение	<sup>31</sup> P-ЯМР Pα	<sup>31</sup> P-ЯМР Pβ	<sup>31</sup> P-ЯМР Pγ	МС (M <sup>+</sup> )
 34a	-11,31 d	-20,82 t	-5,48 d	550, 2
 34b	-9,13 d	-18,18 t	-2,85 d	548, 2
 34c	-10,95 d	-20,62 bs	-5,37 bs	552, 2
 34d	-11,24 d	-20,82 t	-5,48 d	554, 2
 34e	-12,06 d	-20,97 t	-5,69 d	549, 2

## Пример 35. Пример получения соединения (35a)

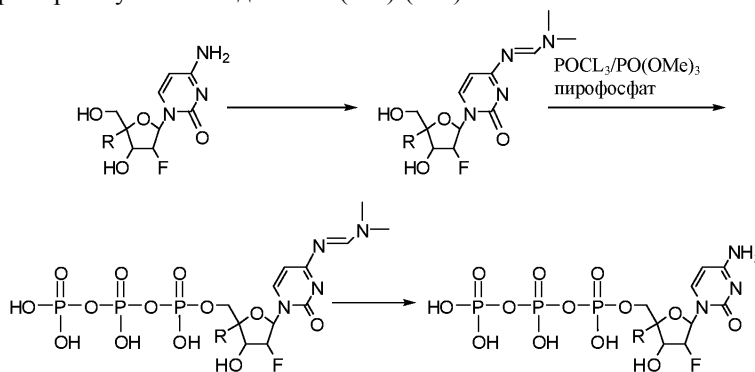


1,2,4-Триазол (42 мг, 0,6 ммоль) суспендировали в сухом  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл). Добавляли триэтиламин (0,088 мл, 0,63 ммоль) и смесь энергично перемешивали с получением прозрачного раствора. После добавления  $\text{POCl}_3$  (0,01 мл, 0,1 ммоль) смесь энергично перемешивали и оставляли на 20 мин. Смесь центрифугировали и надосадочную жидкость добавляли к защищенному нуклеозиду (0,05 ммоль). Смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли гидропирофосфат трис(тетрабутиламмония) (180 мг, 0,2 ммоль) и смесь выдерживали при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили водой, смесь выпаривали, растворяли в гидроксиде аммония и оставляли при КТ на 2 часа. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в воде (10 мл). Смесь загружали в колонку HiLoad 16/10 с Q-сефарозой для ВЭЖХ. Разделение проводили с применением линейного градиента  $\text{NaCl}$  от 0 до 1н. в 50 мМ трибуфере (pH 7,5). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и обессоливали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). В процессе элюирования применяли линейный градиент метанола от 0 до 20% в 50 мМ триэтиламмоний-ацетатном буфере (pH 7,5).

МС (M-1): 532,1.

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\delta_{\text{ppm}}$ ): -5,12 (d), -11,31 (d) и -20,43 (t).

## Пример 36. Пример получения соединения (36a)-(36d)

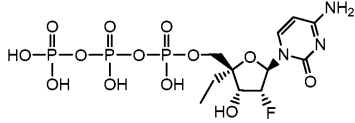
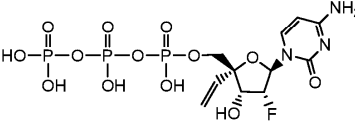
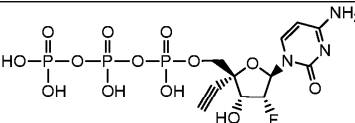
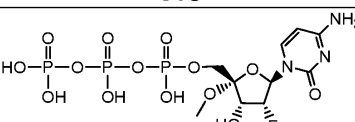
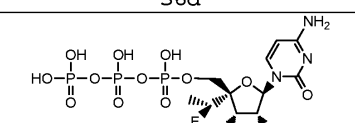
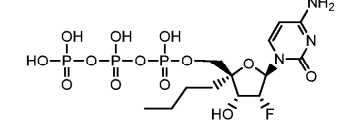
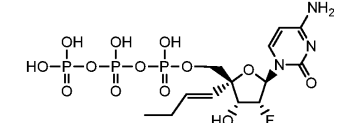
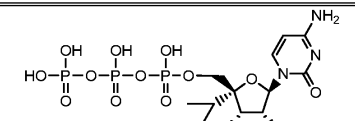
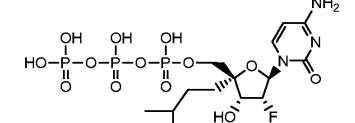
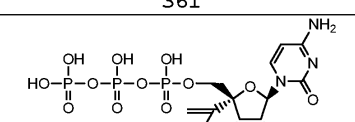


2'-Деокси-2'-фтор-4'-алкилцитидин (0,09 ммоль) растворяли в смеси ДМФ (5 мл) и  $\text{N,N}'$ -диметилацетата в ДМФ (0,110 мл, 0,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли при КТ в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с градиентом метанола в ДХМ от 3 до 20%.  $\text{N}$ -защищенный нуклеозид концентрировали в вакууме, сушили и растворяли в сухом триметилфосфате (0,7 мл). Раствор охлаждали до  $4^\circ\text{C}$  и добавляли  $\text{POCl}_3$  (0,017 мл, 0,18 ммоль). Через 1 ч при КТ добавляли трибутиламин (0,102 мл, 0,3 ммоль). Затем добавляли пирофосфат трибутиламмония (156 мг, 0,34 ммоль). Для растворения пирофосфата добавляли сухой ДМФ (примерно 0,100 мл). Через 2 ч реакцию гасили буфере ТЭАБ (триэтиламмоний-бикарбонатный буфер). Продукт выделяли при помощи ионообменной хроматографии на АКТА Explorer, как описано в примере 35. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и в течение 2 ч при КТ обрабатывали  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Продукт обессоливали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, как описано в примере 35.

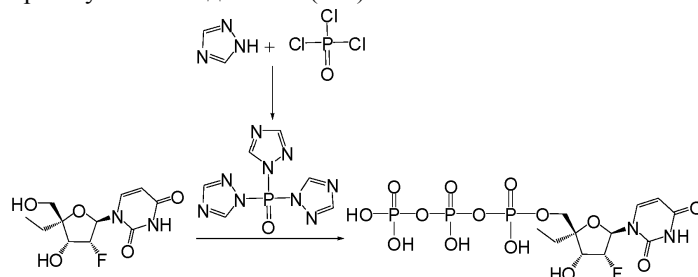


Таблица 2

## Трифосфаты, полученные по примеру 36

	$^{31}\text{P}$ -ЯМР P $\alpha$	$^{31}\text{P}$ -ЯМР P $\beta$	$^{31}\text{P}$ -ЯМР P $\gamma$	МС (M $^{-}$ )
 <p>36a</p>	-11,38 bs	-22,88 bs	-7,62 bs	512, 1
 <p>36b</p>	-11,49 bs	-20,41 bs	-5,34 bs	510, 0
 <p>36c</p>	-11,96 bs	-22,07 t	-5,66 d	508, 3
 <p>36d</p>	-11,90 d	-23,23 t	-10,66 d	514, 0
 <p>36e</p>	-11,77 d	-23,05 t	-9,70 s	529, 9
 <p>36f</p>	-11,74 d	-23,37 t	-10,85 d	539, 2
 <p>36g</p>	-11,87 d	-23,32 t	-10,83 d	523, 9
 <p>36h</p>	-11,48 d	-23,26 t	-10,63 d	526, 1
 <p>36i</p>	-11,67 d	-23,22 t	-10,77 d	554, 1
 <p>36j</p>	-11,97 d	-23,34 t	-10,92 d	523, 9

## Пример 37. Пример получения соединения (37a)

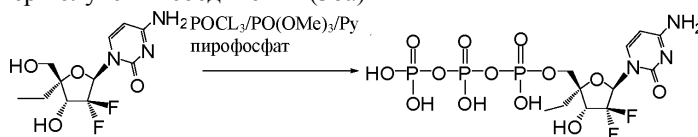


Соединение 37a получали при помощи реакции фосфор(трис-триазиолида) с 4'-этил-2'-деокси-2'-фторуридином, как описано в примерах 34 и 35.

МС (M-1): 513,1.

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\delta\text{ppm}$ ): -9,43 (bs), -11,68 (d) и -23,09 (bs).

## Пример 38. Пример получения соединения (38a)

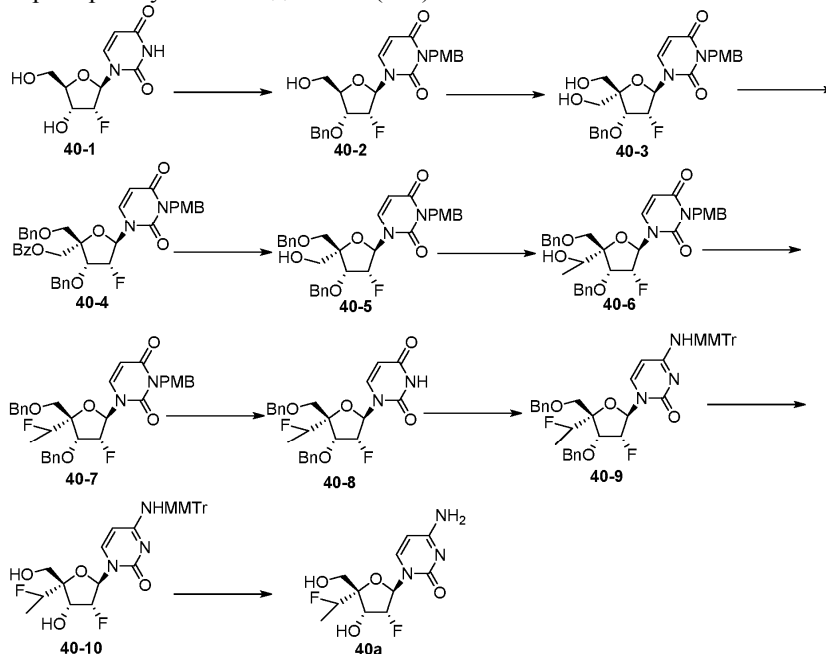


Исходный нуклеозид (15 мг, 0,05 ммоль) растворяли в сухом триметилфосфате (3 мл). Раствор охлаждали до 4°C. Добавляли  $\text{POCl}_3$  (0,013 мл, 0,125 ммоль), а затем пиридин (0,01 мл, 0,125 ммоль). Через 1 ч при КТ добавляли трибутиламин (0,035 мл, 0,125 ммоль), а затем пирофосфат трибутиламмония (156 мг, 0,34 ммоль). Для растворения пирофосфата добавляли сухой ДМФ (примерно 0,100 мл). Через 2 ч реакцию гасили буфером ТЭАБ. Продукт выделяли при помощи ионообменной хроматографии на АКТА Ехрлогер, как описано в примере 35. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и в течение 2 ч при КТ обрабатывали  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Продукт обессоливали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, как описано в примере 35.

МС (M-1): 529,9.

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\delta\text{ppm}$ ): -9,42(d), -11,59(d) и -23,03(t).

## Пример 39. Пример получения соединения (40a)



Пример получения (40-2): к раствору 40-1 (50,0 г, 205 ммоль) в пиридине (250 мл) добавляли  $\text{DMTrCl}$  (75,0 г, 225,0 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 15 ч. Добавляли  $\text{MeOH}$  (120 мл) и смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЭА и промывали водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного 5'-O-DMTr промежуточного соединения (80,52 г) в виде светло-желтого твердого вещества. Промежуточное соединение растворяли в безводном ДМФ (300 мл) и добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (80,52 г, 583,2 ммоль), а затем  $\text{PMBCl}$  (31,7 г, 109,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ЭА и промывали соевым раствором. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного 5'-O-DMTr-N3-PMB FdU (98,8 г) в виде светло-желтого твердого вещества. Твердое веществ-

во растворяли в ДМФ (300 мл) и добавляли NaH (10,42 г, 260,5 ммоль), а затем VnBr (73,8 г, 434,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, а затем реакцию гасили водой. Раствор разбавляли ЭА и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного полностью блокированного промежуточного FdU соединения, которое очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 3:1) с получением чистого полностью блокированного промежуточного FdU соединения (101,1 г). Промежуточное соединение при КТ в течение ночи обрабатывали 80% раствором HOAc (900 мл) и растворитель удаляли. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 40-2 в виде белой пены (42,1 г, 30,2% по итогам 4 стадий).

Пример получения (40-3): к раствору 40-2 (42,1 г, 92,6 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (300 мл) при КТ добавляли IBX (28,5 г, 121,7 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного альдегида (39,22 г) в виде желтого твердого вещества. К раствору альдегида (39,22 г) в 1,4-диоксане (250 мл) добавляли 37% раствор CH<sub>2</sub>O (28,1 мл, 345,6 ммоль) и 2н. водный раствор NaOH (86,4 мл, 172,8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, а затем нейтрализовывали AcOH до pH 7. Добавляли EtOH (200 мл) и NaBH<sub>4</sub> (19,7 г, 518,6 ммоль), смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 4:1 до 2:1) с получением 40-3 (25,5 г, 55,7%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (40-4): к раствору 40-3 (25,5 г, 52,5 ммоль) в безводном пиридине (150 мл) и безводном CH<sub>3</sub>CN (150 мл) при 0°C при перемешивании по каплям добавляли VzCl (6,6 г, 52,47 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O и раствор концентрировали. Остаток растворяли в ЭА и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ/ЭА=5:4) с получением промежуточного соединения, монозащищенного Vz, (18,1 г, 60,0%) в виде белой пены. К раствору указанного промежуточного соединения (18,1 г, 30,68 ммоль) в ДМФ (100 мл) при перемешивании добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30,0 г, 92,03 ммоль) и VnBr (10,4 г, 61,36 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, смесь экстрагировали ЭА и промывали солевым раствором. Растворитель удаляли с получением неочищенного 40-4 (19,3 г, 95,1%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (40-5): к раствору 40-4 (19,3 г, 28,4 ммоль) в безводном MeOH (230 мл) при КТ при перемешивании добавляли NaOMe (24,9 г, 460 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили AcOH (10 мл) и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ/ЭА=1/2) с получением 40-5 (11,2 г, 54,0%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (40-6): к раствору соединения 40-5 (200 мг, 0,347 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при КТ при перемешивании добавляли DMP (диметилфенол) (168 мг, 0,674 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением неочищенного альдегида в виде светло-желтого твердого вещества (200 мг). К раствору альдегида (200 мг) в безводном ТГФ (5 мл) при -78°C при перемешивании добавляли MeMgBr (1,0 мл, 1,01 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и смесь экстрагировали ЭА. Концентрированную органическую фазу очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением 40-6 (смесь стереоизомеров, 135 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (40-7): к раствору DAST (1,64 г, 10,17 ммоль) в безводном толуоле (40 мл) при -78°C при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 40-6 (1,2 г, 2,03 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор медленно нагревали до 60°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Смесь вливали в насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Концентрированную органическую фазу концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 3:1) с получением 40-7 в виде белого твердого вещества (1,08 г, 83,88%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,87 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,37 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,14 (d, J=16,8, 2,0 Гц, 1H), 5,18-5,50 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,45-4,88 (m, 7H), 3,67-3,89 (m, 5H).

Пример получения (40-8): смесь соединения 40-7 (0,91 г, 1,54 ммоль) и CAN (2,53 г, 4,61 ммоль) в раствор 3:1 MeCN:вода (10 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали ЭА. Объединенные органические экстракты сушили и выпаривали при пониженном давлении. Очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем с применением растворов ПЭ:ЭА от 10:1 до 2:1 с получением 40-8 в виде желтого твердого вещества (305 мг, 41,96%).

Пример получения (40-9): к раствору 40-8 (350 мг, 0,74 ммоль) в безводном MeCN (8 мл) при КТ при перемешивании добавляли TPSCl (449 мг, 1,48 ммоль), ДМАП (180 мг, 1,48 ммоль) и ТЭА (374 мг, 3,70 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли NH<sub>4</sub>OH (15 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем с применением растворов ПЭ:ЭА от 8:1 до 1:1 с получением неочищенного продукта (380 мг неочищенного), который растворяли в безводном ДХМ (10 мл). При КТ добавляли смесь MMTrCl (695 мг, 2,25 ммоль) и AgNO<sub>3</sub>

(380 мг, 2,25 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали ДХМ. Фильтрат промывали солевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Концентрированную органическую фазу очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 8:1 до 2:1) с получением 40-9 в виде желтого твердого вещества (460 мг, 81,33%).

Пример получения (40-10): к раствору соединения 40-9 (450 мг, 0,61 ммоль) в ацетоне при перемешивании добавляли формиат аммония (1,29 г, 20,6 ммоль, порциями) и 10% палладий на углеводе (1,0 г). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали ацетоном. Фильтрат разбавляли ЭА и промывали солевым раствором. Концентрированную органическую фазу очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 15:1) с получением 40-10 в виде белого твердого вещества (250 мг, 72,8%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,56 (s, 1H), 7,73 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,14-7,28 (m, 12H), 6,84 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,30 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,03-6,08 (m, 1H), 5,84 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,33-5,35 (m, 1H), 4,97-5,18 (m, 1H), 4,86-4,90 (m, 1H), 4,34 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,54-3,57 (m, 2H), 1,28 (dd,  $J_1=6,4$  Гц,  $J_2=25,6$  Гц, 3H).

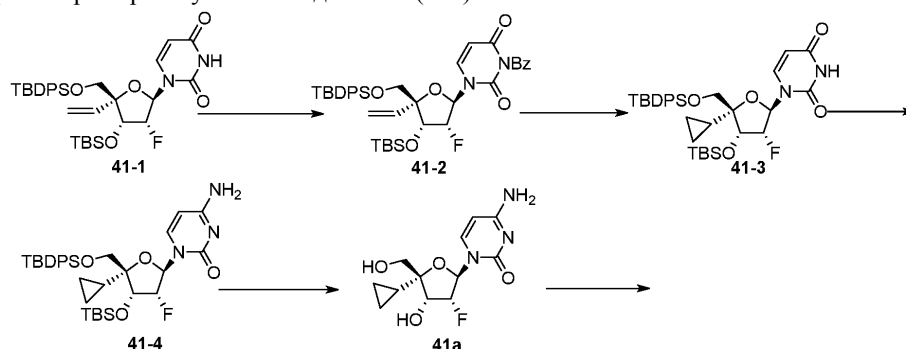
ИЭР-МС:  $m/z$  563,50  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения (40a): 40-10 (101 мг, 0,179 ммоль) при КТ растворяли в 80% растворе HOAc (20 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли и остаток дважды совместно выпаривали с толуолом. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 10:1) с получением 40a в виде белого твердого вещества (36,6 мг, 70,26%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,98 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,20-6,24 (m, 1H), 5,92 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,17-5,30 (m, 1H), 4,99-5,14 (m, 1H), 4,51-4,86 (m, 1H), 3,78 (d,  $J=1,6$  Гц, 2H), 1,35-1,43 (m, 3H).

ИЭР-МС:  $m/z$  291,84  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 582,81  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 40. Пример получения соединения (41a)



Пример получения (41-2): к раствору 41-1 (3 г, 4,8 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) при КТ добавляли  $\text{VzCl}$  (1,3 г, 9,6 ммоль), ДМАП (1,1 г, 9,6 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (150 мл) и промывали водой, 0,1 М раствором HCl и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (25% раствором EtOAc в ПЭ) с получением 41-2 в виде желтого твердого вещества (2,8 г, 80,0%).

Пример получения (41-3): смесь 41-2 (2,6 г, 3,6 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (100 мг) в ДХМ (50 мл) при -78°C суспендировали в растворе  $\text{CH}_2\text{N}_2$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  (полученном стандартным способом, 350 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию гасили HOAc и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали водой и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Растворитель удаляли и неочищенный продукт растворяли в  $\text{NH}_3$ .MeOH (нас., 100 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (25% раствором EtOAc в ПЭ) с получением 41-3 в виде желтого твердого вещества (800 мг, 35,2%).

Пример получения (41-4): к раствору 41-3 (800 мг, 1,3 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл) при КТ добавляли TPSCl (755 мг, 2,5 ммоль), ДМАП (305 мг, 2,5 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (400 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (150 мл) и промывали водой, 0,1 М раствором HCl и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (25% раствором EtOAc в ПЭ) с получением 41-4 в виде желтого твердого вещества (340 мг, 42,5%).

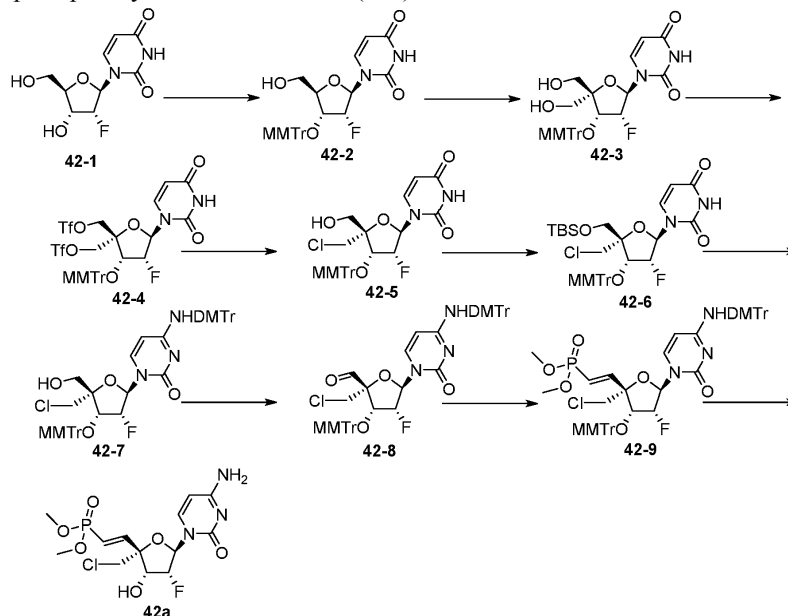
Пример получения (41a): к раствору 41-4 (200,0 мг) в MeOH (10 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (600 мг). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=15:1) с получением 41a (50,0 мг, 55,9%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,13 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,01 (dd,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 5,85 (d,  $J=7,6$

Гц, 1H), 5,04-4,89 (m, 1H), 4,52 (dd,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=19,6$  Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,54-0,30 (m, 4H);

ИЭР-МС:  $m/z$  285,82  $[M+H]^+$ , 570,84  $[2M+H]^+$ .

Пример 41. Пример получения соединения (42a)



Пример получения (42-2): к раствору 42-1 (50 г, 203 ммоль) в безводном пиридине (200 мл) добавляли TBDPSCl (83,7 г, 304 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением вязкой жидкости, которую распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 5'-OTBDPS эфира в виде белой пены (94 г). Неочищенный эфир растворяли в безводном ДХМ (300 мл) и добавляли нитрат серебра (66,03 г, 388,4 ммоль, 2,0 экв.) и коллидин (235 мл, 1,94 моль, 10 экв.). Смесь перемешивали при КТ и добавляли MMTrCl (239,3 г, 776,8 ммоль, 4 экв.). После перемешивания при КТ в течение ночи смесь фильтровали через целит и фильтрат разбавляли МТБЭ. Раствор промывали избытком 1 М раствора лимонной кислоты, разбавляли соевым раствором и 5% раствором бикарбоната натрия. Органический раствор сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением полностью защищенного промежуточного соединения в виде желтой пены. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в безводном ТГФ (250 мл) и обрабатывали ТБАФ (60 г, 233 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток вносили в этилацетат и промывали соевым раствором. После высушивания с сульфатом магния растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением 42-2 в виде белой пены (91 г, 86,4%).

Пример получения (42-3): к раствору 42-2 (13,5 г, 26 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли пиридин (6,17 мл, 78 ммоль, 3 экв.). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли периодинан Десса-Мартина (33,8 г, 78 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и реакцию гасили добавлением водного раствора 4% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/4% бикарбонат натрия (до pH 6, ~150 мл). Смесь дополнительно перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, промывали разбавленным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (100 мл) и раствор обрабатывали 37% водным раствором формальдегида (21,2 г, 10 экв.) и 2н. водным раствором гидроксида натрия (10 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (~150 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и 5% раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами MeOH:ДХМ=100:1~50:1) с получением 42-3 в виде белой пены (9,2 г, 83,6%).

Пример получения (42-4): 42-3 (23 г, 42,0 ммоль) дважды совместно выпаривали с толуолом. Остаток растворяли в безводном ДХМ (250 мл) и пиридине (20 мл). Раствор охлаждали до -35°C. По каплям в течение 10 мин добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (24,9 г, 88,1 ммоль, 2,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 40 мин, а затем реакцию при 0°C гасили водой (50 мл). Смесь перемешивали 30 мин и экстрагировали ЭА (150 мл×2). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА=100:1~1:1) с по-

лучением 42-4 в виде коричневой пены (30,0 г, 88,3%).

Пример получения (42-5): 42-4 (30 г, 36,9 ммоль) дважды совместно выпаривали с толуолом и растворяли в безводном ДМФ (150 мл). Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (60% раствором в минеральном масле; 1,5 г, 40,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли хлорид лития (4,6 г, 110,7 ммоль, 3 экв.). Перемешивание продолжали в течение 2 ч до момента, когда данные ЖХМС свидетельствовали о полном превращении безводного трифлатного промежуточного соединения в безводное хлорсодержащее соединение. Смесь вносили в 100 мл полунасыщенный раствор хлорида аммония и этилацетата. Органическую фазу отделяли, промывали разбавленным солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (150 мл) и раствор обрабатывали 1н. водным раствором гидроксида натрия (~41 мл, 40,1 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли полунасыщенным раствором бикарбоната натрия (~60 мл) и экстрагировали ЭА. Органическую фазу сушили (сульфатом магния) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH=300:1~60:1) с получением 42-5 в виде желтой пены (18,3 г, 87,6%).

Пример получения (42-6): к раствору 42-5 (18,3 г, 32,33 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл) добавляли TBSCl (17,7 г, 64,6 ммоль) и имидазол (6,6 г, 97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH=300:1~80:1) с получением 42-6 в виде белой пены (18,4 г, 83,7%).

Пример получения (42-7): раствор 42-6 (18,4 г, 27,1 ммоль), ДМАП (6,6 г, 54,0 ммоль) и ТЭА (5,4 г, 54,0 ммоль) в MeCN (450 мл) обрабатывали 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлоридом (16,3 г, 54,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли NH<sub>4</sub>OH (70 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Раствор выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 100:1 до 15:1) с получением неочищенного продукта (18,0 г). Неочищенный продукт растворяли в безводном ДХМ (150 мл). Добавляли коллидин (8,1 г, 66,3 ммоль, 2,5 экв.), нитрат серебра (4,5 г, 26,5 ммоль, 1,0 экв.) и DMTrCl (13,4 г, 39,7 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат промывали солевым раствором и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА=60:1~3:1) в виде желтой пены. Пену растворяли в ТГФ (150 мл) и добавляли ТБАФ (10,4 г, 39,7 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ. После концентрирования смесь промывали солевым раствором и экстрагировали ЭА. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА=60:1~ЭА) с получением 42-7 в виде желтой пены (21,3 г, 92,4%).

Пример получения (42-8): к раствору 42-7 (2,0 г, 2,3 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (1,95 г, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали смесью насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 42-8 (1,8 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (42-9): к раствору тетраметил метилendifосфоната (390 мг, 1,68 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaN (84 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. При 0°C по каплям добавляли раствор 42-8 (1,2 г, 1,4 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=150:1) с получением 42-9 (1,2 г, 88,2%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,51 (s, 1H), 7,46-7,09 (m, 22H), 6,88-6,82 (m, 6H), 6,62 (q, J<sub>1</sub>=17,2 Гц, J<sub>2</sub>=22,4 Гц, 1H), 6,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,86-5,75 (m, 2H), 5,43 (d, J=25,2 Гц, 1H), 4,63 (dd, J<sub>1</sub>=4,8 Гц, J<sub>2</sub>=21,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,94 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,72 (s, 9H), 3,53 (q, J<sub>1</sub>=11,2 Гц, J<sub>2</sub>=16,0 Гц, 6H);

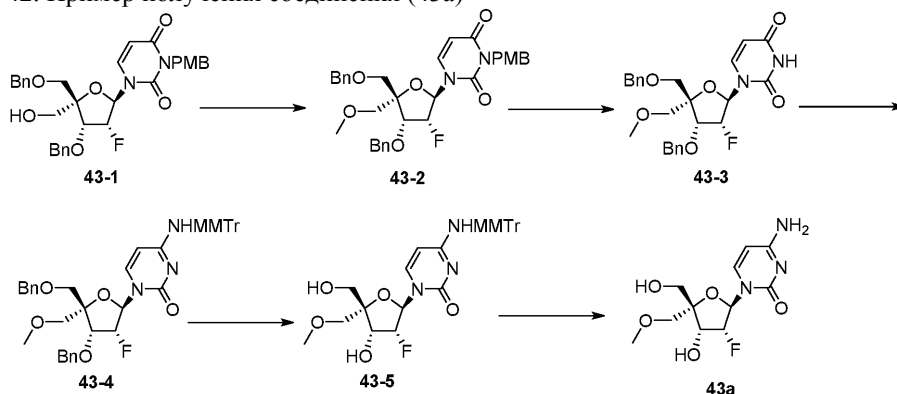
ИЭР-МС: m/z 971,59 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (42a): раствор 42-9 (300 мг) в 80% растворе HOAc (26 мл) перемешивали при 80-90°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH 20:1) с получением 42a (70 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J=15,2 Гц, 2H), 6,72 (q, J<sub>1</sub>=17,6 Гц, J<sub>2</sub>=24,4 Гц, 1H), 6,23 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,99-5,85 (m, 2H), 5,74 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,37-5,21 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 3,96 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,82 (d, J=12,0 Гц, 1H), 6,72 (q, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=10,8 Гц, 6H);

ИЭР-МС: m/z 397,81 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 42. Пример получения соединения (43а)



Пример получения (43-2): к раствору 43-1 (3,8 г, 6,6 ммоль) в безводном ДМФ (100 мл) при 0°C при перемешивании добавляли NaH (2,2 г), а затем CH<sub>3</sub>I (9,3 г, 66 ммоль). Перемешивание продолжали при КТ в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Смесь разбавляли ЭА и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=2:1) с получением 43-2 (3,0 г, 70%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (43-3): смесь 43-2 (3,0 г, 5,1 ммоль) и CAN (5,56 г, 10,2 ммоль) в растворе 3:1 MeCN:вода (16 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Раствор разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали ЭА. Объединенные органические экстракты сушили и выпаривали при пониженном давлении. Очищали при помощи хроматографии с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=1:1) с получением 43-3 в виде желтого твердого вещества (1,71 г, 72%).

Пример получения (43-4): к раствору 43-3 (1,7 г, 3,6 ммоль) в безводном MeCN (50 мл) при КТ при перемешивании добавляли TPSCl (2,2 г, 7,2 ммоль), ДМАП (880 мг, 7,2 ммоль) и ТЭА (1,1 г, 10,8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли NH<sub>4</sub>OH (25 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 8:1 до 2:1) с получением промежуточного соединения (1,4 г). Промежуточное соединение растворяли в безводном ДХМ (30 мл) и добавляли MMTTrCl (1,6 г, 5,2 ммоль), AgNO<sub>3</sub> (1,4 г, 7,8 ммоль) и коллидин (1,57 г, 13 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали ДХМ. Фильтрат промывали солевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Концентрированную органическую фазу очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=3:2) с получением 43-4 (1,1 г, 57,9%) в виде белого твердого вещества.

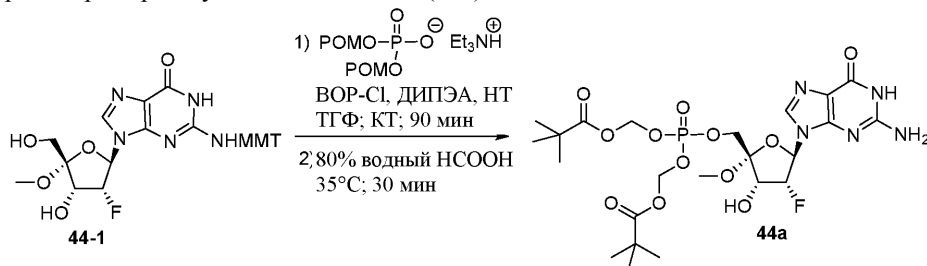
Пример получения (43-5): к раствору 43-4 (550 мг, 0,74 ммоль) в ацетоне при перемешивании добавляли формиат аммония (1,0 г, 15,8 ммоль, порциями) и 10% палладий на углеводе (1,0 г). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали ацетоном. Фильтрат разбавляли ЭА, промывали солевым раствором и сушили. Концентрированную органическую фазу очищали при помощи колоночной хроматографии (раствором ДХМ:MeOH=50:1) с получением 43-5 (330 мг, 72%).

Пример получения (43а): 43-5 (200 мг, 0,36 ммоль) при КТ растворяли в 80% растворе CH<sub>3</sub>COOH (20 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (раствором ДХМ:MeOH=10:1) и полученное твердое вещество промывали ДХМ с получением чистого 43а в виде белого твердого вещества (44 мг, 42%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,14 (dd, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=15,2 Гц, 1H), 5,88 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,10 (ddd, J<sub>1</sub>=4,0 Гц, J<sub>2</sub>=5,2 Гц, J<sub>3</sub>=53,6 Гц, 1H), 4,47 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=14,8 Гц, 1H), 3,84 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,70 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,36 (s, 3H).

ИЭР-МС: m/z 290 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 43. Пример получения соединения (44а)

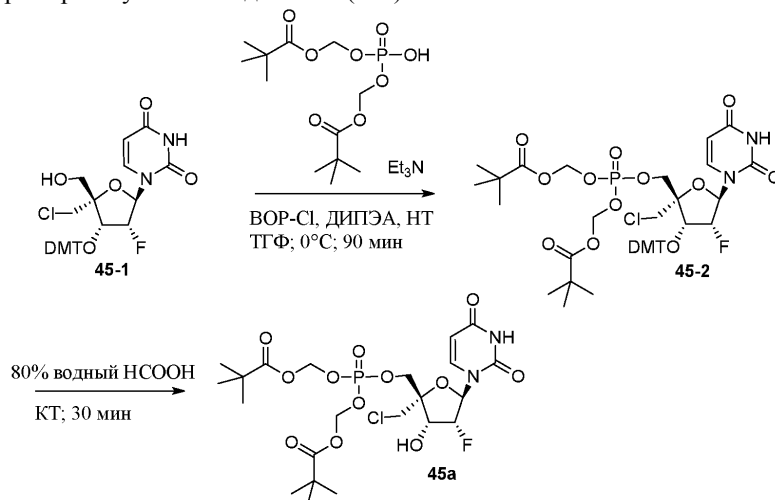


К раствору бис-(РОМ)фосфата триэтиламония (0,3 ммоль, полученного из 100 мг бис-(РОМ)фосфата и 50 мкл Et<sub>3</sub>N) в ТГФ (3 мл) добавляли нуклеозид 44-1 (150 мг; 0,26 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли диизопропилэтиламин (0,18 мл; 4 экв.), а затем ВОР-Cl (132 мг; 2

экв.) и 3-нитро-1,2,4-триазол (59 мг; 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин, а затем разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Объединенные водные слои повторно экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический экстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  (с градиентом 3-10%). Полученную смесь продуктов при 35°C в течение 30 мин обрабатывали 80% водным раствором  $\text{HCOOH}$ , а затем выпаривали и совместно выпаривали с толуолом. Выпаренный остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 5-10%) с получением 44а (8 мг, 5%).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -5,07. MS:  $m/z=668$  ( $M+46-1$ ).

Пример 44. Пример получения соединения (45а)



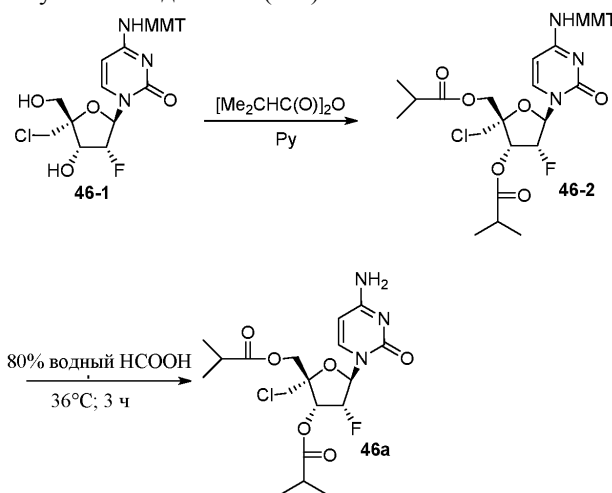
Пример получения (45-2): к раствору бис-(РОМ)фосфата триэтиламмония (0,7 ммоль, полученного из 233 мг бис-(РОМ)фосфата и 0,1 мл  $\text{Et}_3\text{N}$ ) в ТГФ (8 мл) добавляли нуклеозид 45-1 (253 мг; 0,42 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (0,36 мл; 5 экв.), ВОР-С1 (268 мг; 2,5 экв.) и 3-нитро-1,2,4-триазол (120 мг; 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Объединенные водные слои повторно экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический экстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей гексан/ $\text{EtOAc}$  (с градиентом 40-100%) с получением 45а (180 мг, 47%).

Пример получения (45а): раствор соединения 45-2 (0,12 г; 0,13 ммоль) в 80% водном растворе  $\text{HCOOH}$  (8 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь выпаривали, совместно выпаривали с толуолом и очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-10%) с получением 45а (55 мг, 70%).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -4,36.

МС:  $m/z=647$  ( $M+46-1$ ).

Пример 45. Пример получения соединения (46а)



Пример получения (46-2): смесь 46-1 (170 мг; 0,3 ммоль) в пиридине (3 мл) и изомасляном ангидриде (0,1 мл; 2 экв.) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток распределяли между  $\text{EtOAc}$  (30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывали водой и соевым раствором и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с при-

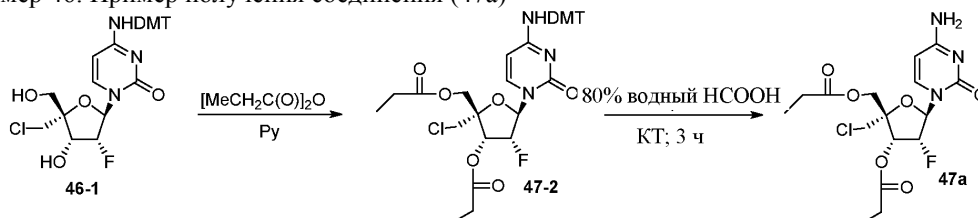


менением системы растворителей гексан/EtOAc (с градиентом 30-100%) с получением 46-2 (180 мг, 85%).

Пример получения (46а): раствор 46-2 (0,18 г; 0,25 ммоль) в 80% водном растворе HCOOH (5 мл) грели при 36°C в течение 3 ч. Затем смесь выпаривали, совместно выпаривали с толуолом и очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (с градиентом 4-10%) с получением 46а (75 мг, 70%).

МС: m/z=434 (M+1).

Пример 46. Пример получения соединения (47а)

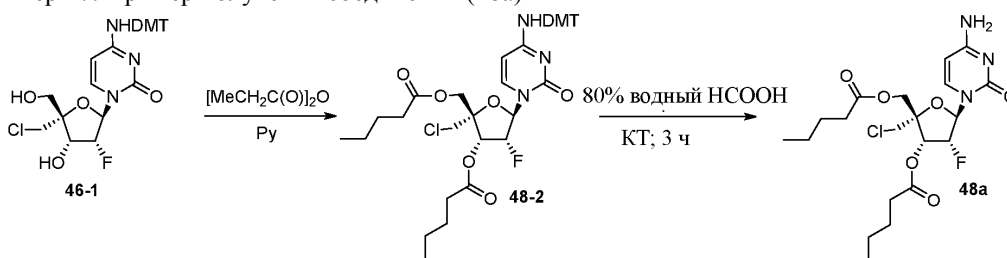


Пример получения (47-2): 47-2 получали из 46-1 (274 мг, 0,46 ммоль) и пропионового ангидрида (0,12 мл, 2 экв.) в пиридине (5 мл) при помощи способа, описанного для 46-2 (260 мг, 80%).

Пример получения (47а): 47-2 (120 мг, 0,2 ммоль) при КТ в течение 3 ч обрабатывали 80% водным раствором HCOOH. Смесь выпаривали, совместно выпаривали с толуолом и очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (с градиентом 4-10%) с получением 47а (62 мг, 75%).

МС: m/z=404 (M-1).

Пример 47. Пример получения соединения (48а)

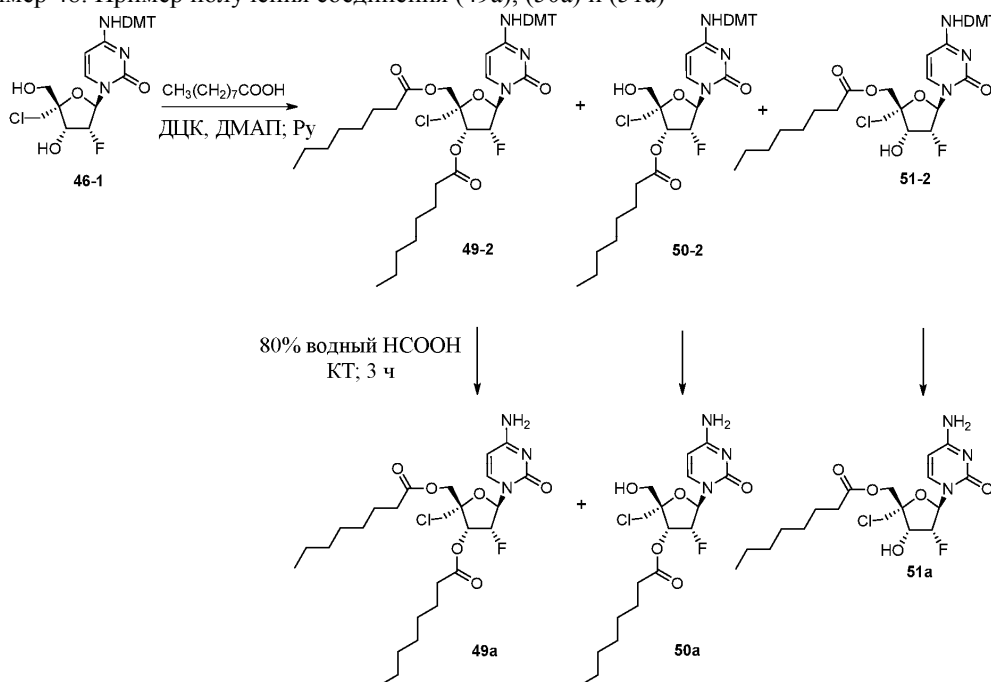


Пример получения (48-2): 48-2 получали из 46-1 (150 мг, 0,27 ммоль) и валерианового ангидрида (0,11 мл, 2 экв.) в пиридине (3 мл) при помощи способа, описанного для 46-2 (150 мг, 73%).

Пример получения (48а): 48-2 (140 мг, 0,18 ммоль) при КТ в течение 3 ч обрабатывали 80% водным раствором HCOOH. Смесь выпаривали и очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (с градиентом 4-10%) с получением 48а (70 мг, 84%).

МС: m/z=462 (M+1).

Пример 48. Пример получения соединения (49а), (50а) и (51а)



Пример получения (49-2), (50-2) и (51-2): к раствору 46-1 (1,26 г, 2,12 ммоль) в пиридине (15 мл)

добавляли *n*-октановую кислоту (0,34 мл, 1,0 экв.), ДЦК (60% раствор в ксилоле; 0,81 мл, 1 экв.) и ДМАП (52 мг; 0,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Смесь выпаривали и остаток распределяли между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Остаток обрабатывали толуолом. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат очищали на колонке с силикагелем (25 г колонка) с применением системы растворителей гексан/ $\text{EtOAc}$  (с градиентом 30-100%) с получением 49-2 (0,57 г, 32%), 50-2 (0,18 г, 12%) и 51-2 (0,2 г, 13%).

Пример получения (49а): смесь 49-2 (114 мг, 0,13 ммоль) и 80% водного раствора муравьиной кислоты перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выпаривали, совместно выпаривали с толуолом и очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 2-8%) с получением 49а (53 мг, 75%).

МС:  $m/z=544$  (M-1).

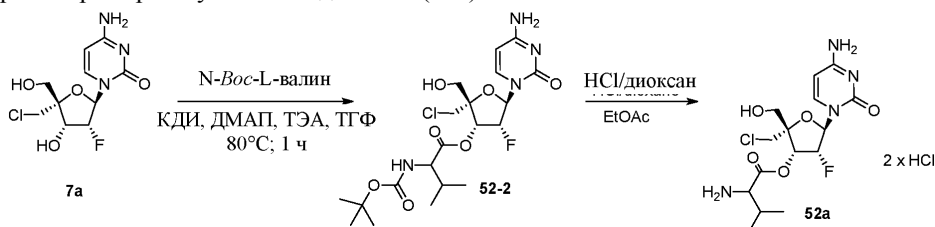
Пример получения (50а): 50а (44 мг, 75% выход) получали из 50-2 (104 мг, 0,14 ммоль) при помощи способа, описанного для 49а, с применением градиента 4-10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в процессе очистки.

МС:  $m/z=418$  (M-1).

Пример получения (51а): 51а (60 мг, 71% выход) получали из 50-2 (140 мг, 0,2 ммоль) при помощи способа, описанного для 49а, с применением градиента 4-10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в процессе очистки.

МС:  $m/z=418$  (M-1).

Пример 49. Пример получения соединения (52а)

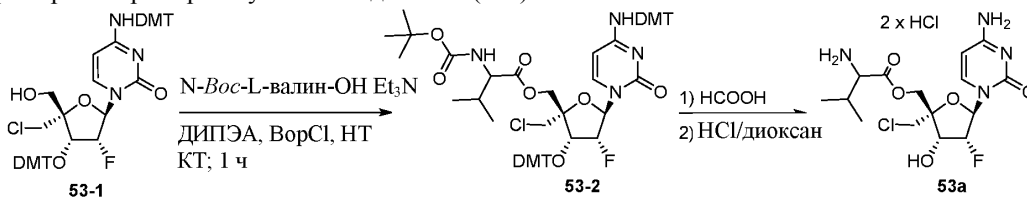


Пример получения (52-2): раствор *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-валина (0,41 г, 1,9 ммоль) и карбонилдидимидазола (0,31 г, 1,9 ммоль) в ТГФ (9 мл) перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Затем смесь перемешивали при 40°C в течение 20 мин. Смесь при 80°C добавляли к раствору 7а (0,42 г, 1,43 ммоль) и ДМАП (25 мг, 0,2 ммоль) в ДМФ (8 мл) и ТЭА (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, а затем охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между трет-бутилметилловым эфиром (100 мл) и водой. Органический слой промывали водой и соевым раствором и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Остаток очищали на колонке с силикагелем (25 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 2-10%) с получением 52-2 (0,32 г, 90% в смеси с 5'-изомером), который повторно очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-100% растворами В; А: вода, В:  $\text{MeOH}$ ). Выход: 0,25 г (35%).

Пример получения (52а): раствор 52-2 (0,12 г; 0,24 ммоль) в  $\text{EtOAc}$  (0,6 мл) в течение 20 мин при энергичном встряхивании обрабатывали смесью  $\text{HCl}$ /диоксан (4 М; 0,6 мл). Белый осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 52а в виде дигидрохлорида (95 мг; 85%).

МС:  $m/z=391$  (M-1).

Пример 50. Пример получения соединения (53а)



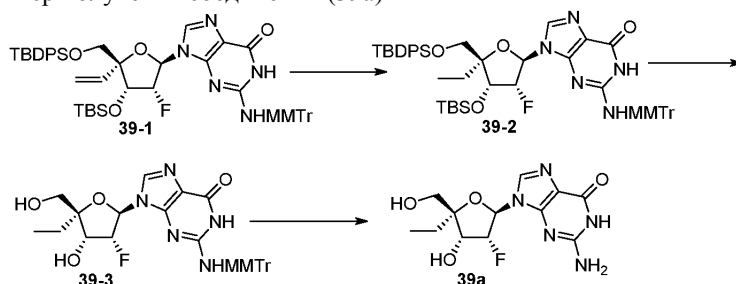
Пример получения (53-2): к раствору *N*-Boc-Val-ОН (0,16 г, 0,74 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,14 мл, 1,0 ммоль) в ТГФ добавляли 53-1. Полученную смесь выпаривали, совместно выпаривали с пиридином и толуолом и растворяли в ТГФ (4 мл). Добавляли ДИПЭА (0,38 мл, 2,2 ммоль), а затем WOP-Cl (0,28 г, 1,1 ммоль) и 3-нитро-1,2,4-триазол (0,13 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Объединенные водные слои повторно экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический экстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей гексан/0,5%  $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$  (с градиентом 20-100%) с получением 53-2 (0,39 г, 81%).

Пример получения (53а): смесь 14-2 (0,37 г, 0,33 ммоль) и 80% водного раствора  $\text{HCOOH}$  (10 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выпаривали и остаток распределяли между водой и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Водный слой промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и выпаривали. Твердый остаток суспендировали в  $\text{EtOAc}$  (1,5 мл) и при энергичном встряхивании обрабатывали 4н. раствором  $\text{HCl}$  в диоксане (1,5 мл). Твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (А: 0,5н.

раствор HCOOH в воде, В: 0,5н. раствор HCOOH в ацетонитриле). Полученную соль 5'-О-валинового эфира и муравьиной кислоты превращали в 53а дигидрохлорид (63 мг, 40%) путем суспендирования в EtOAc (2 мл) и обработки 4н. раствором HCl/диоксан (2 мл).

МС:  $m/z=391$  (M-1).

Пример 51. Пример получения соединения (39а)



Пример получения (39-2): в раствор 39-1 (1,3 г, 1,4 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) вносили Pd/C (1,3 г) и перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (1 атм.) в течение 1 ч. Раствор фильтровали, выпаривали досуха и очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 50:1) с получением 39-2 (1,2 г, 92,3%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (39-3): к раствору 39-2 (1,2 г, 1,3 ммоль) в MeOH (40 мл) при 25°C добавляли NH<sub>4</sub>F (370 мг, 10 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Раствор фильтровали, выпаривали досуха и очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 20:1) с получением 39-3 в виде белого твердого вещества (249 мг, 30,7%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,92 (s, 1H), 7,19-7,33 (m, 12H), 6,83-6,85 (m, 2H), 5,50 (dd, J<sub>1</sub>=4,0 Гц, J<sub>2</sub>=14,8 Гц, 1H), 4,19-4,88 (m, 1H), 4,22 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=16,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, J<sub>1</sub>=12,0 Гц, J<sub>2</sub>=36,8 Гц, 2H), 1,52-1,74 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,6 Гц, 3H);

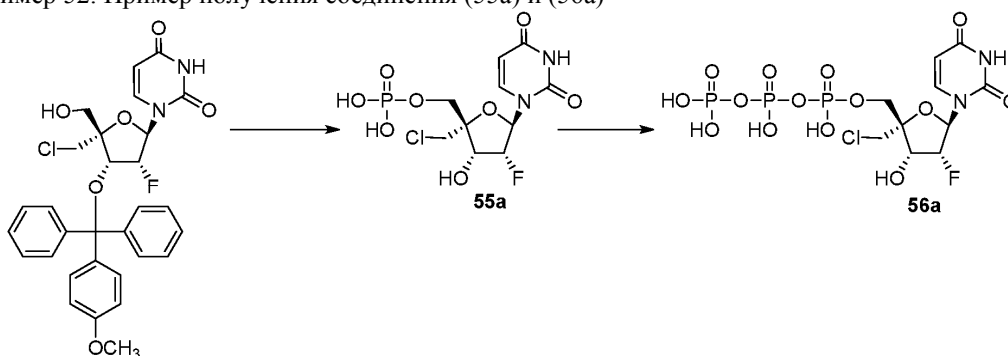
ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  586,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (39а): раствор 39-3 смеси 80% муравьиная кислота/20% вода (3 мл) выдерживали при КТ в течение 2 ч, а затем концентрировали досуха. Остаток совместно выпаривали со смесью MeOH/толуол (3 раза), а затем добавляли этилацетат. Суспензию в этилацетате грели при 70°C в течение 5 мин. Растворитель удаляли пипетки. Промывку повторяли 3 раза. Затем полученный продукт (44 мг) очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с применением смеси ацетонитрил/вода в качестве подвижной фазы с получением 39а (20 мг) в виде серовато-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ 7,92 (s, 1H), 10,82 шир, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,99 (dd, J=6,0, 12,8 Гц, 1H), 5,65 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5,58, 5,45 (2t, J=5,2 Гц, 0,5H, 0,5H), 5,25 (шир, 1H), 4,19-4,88 (m, 1H), 4,22 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Гц, J<sub>2</sub>=16,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, J<sub>1</sub>=12,0 Гц, J<sub>2</sub>=36,8 Гц, 2H), 1,52-1,74 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,6 Гц, 3H);

ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  443,6 [M+6-метил-2-гептиламин]<sup>+</sup>.

Пример 52. Пример получения соединения (55а) и (56а)

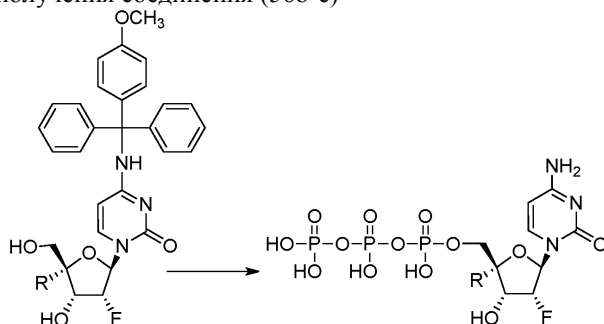


1,2,4-Триазол (21 мг, 0,3 ммоль) растворяли в смеси CH<sub>3</sub>CN (0,7 мл) и Et<sub>3</sub>N (44 мкл, 0,31 ммоль). Добавляли POCl<sub>3</sub> (9 мкл, 0,1 ммоль) и смесь выдерживали при КТ в течение 20 мин. Белый осадок отфильтровывали и фильтрат добавляли к сухому нуклеозиду (28 мг, 0,05 ммоль). Протекание реакции контролировали при помощи ТСХ и отслеживали по исчезновению исходного нуклеозида. После завершения реакции добавляли пиррофосфатную соль тетрабутиламмония (150 мг), а затем ДМФ (0,5 мл) с получением гомогенного раствора. Через 1,5 часа реакционную смесь при температуре окружающей среды разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали ДХМ (2×5 мл). Объединенные органические экстракты выпаривали, растворяли в 5 мл 80% раствора HCOOH и выдерживали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между водой (5 мл) и ДХМ (5 мл). Водную фракцию вносили в колонку HiLoad 16/10 с Q-сефарозой для ВЭЖХ. Разделение проводили с применением линейного градиента NaCl от 0 до 1н. раствора в 50 мМ трис-буфера (pH 7,5). Получали две фракции. Первую фракцию, содержащую монофосфат (55а), элюировали при 70-75% В. Трифосфат (56а) элюировали при 75-

80% В.

Обе фракции обессоливали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Synergy Hydro-RP 4 микрон (Phenomenex). В процессе элюирования применяли линейный градиент метанола от 0 до 30% раствора в 50 мМ триэтиламмоний-ацетатном буфере (рН 7,5). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали и 3 раза лиофилизировали для удаления избытка буфера.

Пример 53. Пример получения соединения (56b-e)



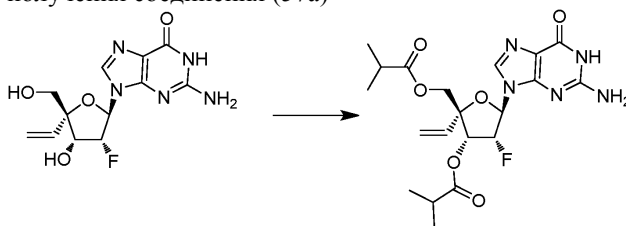
1,2,4-Триазол (21 мг, 0,3 ммоль) растворяли в смеси  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,7 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (44 мкл, 0,31 ммоль). Добавляли  $\text{POCl}_3$  (9 мкл, 0,1 ммоль) и смесь выдерживали при КТ в течение 20 мин. Белый осадок отфильтровывали и фильтрат добавляли к сухому нуклеозиду (28 мг, 0,05 ммоль). Протекание реакции контролировали при помощи ТСХ и отслеживали по исчезновению исходного нуклеозида. После завершения реакции добавляли пиродифосфатную соль тетрабутиламмония (150 мг), а затем ДМФ (0,5 мл) с получением гомогенного раствора. Через 1,5 часа реакционную смесь при температуре окружающей среды разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали ДХМ (2×5 мл). Объединенные органические экстракты выпаривали, растворяли в 5 мл 80% раствора  $\text{HCOOH}$  и выдерживали при 38°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между водой (5 мл) и ДХМ (5 мл). Водную фракцию вносили в колонку HiLoad 16/10 с Q-сефарозой для ВЭЖХ. Разделение проводили с применением линейного градиента  $\text{NaCl}$  от 0 до 1н. раствора в 50 мМ трис-буфере (рН 7,5). Получали две фракции. Трифосфат (56b-e) элюировали при 75-80% В. Обессоливание проводили при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Synergy Hydro RP 4 микрон (Phenomenex). В процессе элюирования применяли линейный градиент метанола от 0 до 30% раствора в 50 мМ триэтиламмоний-ацетатном буфере (рН 7,5). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали и 3 раза лиофилизировали для удаления избытка буфера.

Таблица 3

Трифосфаты, полученные по примеру 53

Структура	MC (M-1)	P (α)	P (β)	P (γ)
 55a	373,00	+3,64 (s)	Н/Д	Н/Д
 56a	532,95	-6,67 -6,74 (d)	- 21,87 (t)	-11,51 - 11,63 (d)
 56b	526,05	-6,33 -6,47 (d)	- 22,48 (t)	-11,53 - 11,64 (d)
 56c	516,00	- 63,2 (bs)	-22,45 (t)	- 11,64 (d)
 56d	524,4	-10,57 10,67 (d)	- 23,31 (t)	-11,31 - 11,94 (d)
 56e	529,8	- 6,17 (bs)	- 21,96 (bs)	- 11,42 (bs)

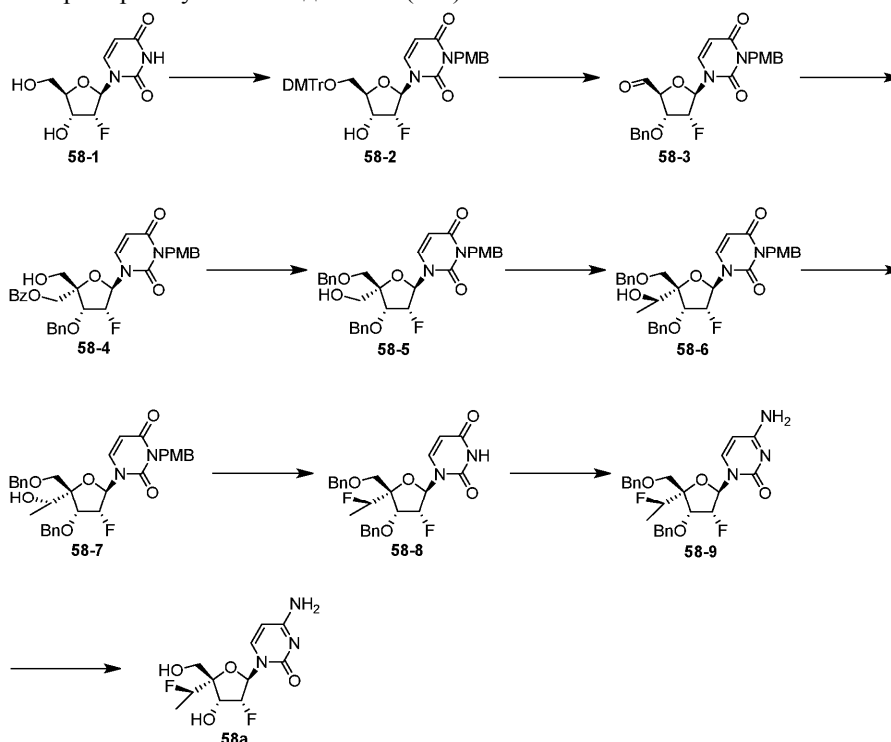
## Пример 54. Пример получения соединения (57a)



2'-Деокси-2'-фтор-4'-С-(этенил)гуанозин (25а, 31 мг, 0,1 ммоль) растворяли в сухом пиридине (3 мл). Добавляли изомасляный ангидрид (50 мкл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при температуре окружающей среды. Через 40 ч добавляли изомасляный ангидрид (100 мкл, 0,6 ммоль) и реакционную смесь оставляли на ночь. Пиридин выпаривали. Остаток очищали при помощи хроматографии с силикагелем с применением градиента метанола в ДХМ от 3 до 10% с получением 57а (20 мг, 50%).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,18-6,13 (dd, 1H), 5,90-5,83 (dd, 1H), 5,79-5,62 (m, 2H), 5,49-5,44 (d, 1H), 5,35-5,32 (d, 1H), 4,28-4,25 (d, 1H), 4,12-4,10 (d, 1H), 2,60-2,45 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 6H), 1,02-0,96 (m, 6H); m/z 452 (M+1).

## Пример 55. Пример получения соединения (58a)



Пример получения (58-2): к раствору 58-1 (50,0 г, 205 ммоль) в пиридине (250 мл) добавляли DMTrCl (75,0 г, 225,0 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 15 ч. Добавляли MeOH (120 мл) и смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЭА и промывали водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного производного, защищенного DMTr, (80,5 г, 89%) в виде светло-желтого твердого вещества. К раствору производного, защищенного DMTr, (80 г, 146 ммоль) в безводном ДМФ (300 мл) при перемешивании добавляли высушенный K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80,52 г, 583,2 ммоль), а затем PMBCl (31,7 г, 109,2 ммоль). Перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение ночи. Протекание реакции отслеживали при помощи ТСХ. Смесь разбавляли ЭА и промывали водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 58-2 (98,8 г, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример получения (58-3): к раствору 58-2 (98,8 г, 147,9 ммоль) в безводном ДМФ (300 мл) при перемешивании добавляли NaN (10,4 г, 260,5 ммоль) и VnBr (73,8 г, 434,2 ммоль) и перемешивание продолжали при 25°C в течение ночи. Протекание реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакцию гасили водой, смесь экстрагировали ЭА и промывали солевым раствором. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 3:1) с получением производного, защищенного Vn, (101,1 г, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. Производное, защищенное Vn, (101,1 г, 133,4 ммоль) при 25°C растворяли в 80% растворе HOAc (900 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакцию гасили MeOH и растворитель удаляли с получением спирта (42,1 г, 70%) в виде белой пены. К раствору спирта (42,1 г, 92,6 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (300 мл) при 25°C добавляли IBX (28,5 г, 121,7 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, а

затем охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением 58-3 (39,2 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (58-4): к раствору 58-3 (39,2 г, 86,39 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) добавляли 37% раствор  $\text{CH}_2\text{O}$  (28,1 мл, 345,6 ммоль) и 2н. водный раствор  $\text{NaOH}$  (86,4 мл, 172,8 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем нейтрализовывали  $\text{AcOH}$  до pH 7. К реакционной смеси добавляли  $\text{EtOH}$  (200 мл) и  $\text{NaBH}_4$  (19,7 г, 518,6 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь экстрагировали ЭА и органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 4:1 до 2:1) с получением диольного производного (25,5 г, 55%) в виде белого твердого вещества. К раствору диольного производного (25,5 г, 52,5 ммоль) в безводном пиридине (150 мл) и безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 мл) при 0°C при перемешивании по каплям добавляли  $\text{BzCl}$  (6,6 г, 52,47 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Реакцию гасили  $\text{H}_2\text{O}$  и раствор концентрировали. Остаток растворяли в ЭА и промывали  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ/ЭА=5:4) с получением 58-4 (18,1 г, 60%) в виде белой пены.

Пример получения (58-5): к раствору соединения 58-4 (18,1 г, 30,6 ммоль) в безводном ДМФ (300 мл) при перемешивании добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (30,0 г, 92,0 ммоль) и  $\text{VnBr}$  (10,4 г, 61,3 ммоль) и перемешивание продолжали при 25°C в течение ночи. Реакцию гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , раствор экстрагировали ЭА и промывали соевым раствором. Растворитель удаляли с получением производного, защищенного  $\text{Bz}$ , (19,3 г, 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. К раствору производного, защищенного  $\text{Bz}$ , (19,3 г, 28,4 ммоль) в безводном  $\text{MeOH}$  (230 мл) при 25°C при перемешивании в течение 1 ч добавляли  $\text{NaOMe}$  (24,9 г, 460 ммоль). Реакцию гасили  $\text{AcOH}$  (10 мл) и раствор концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ/ЭА=1/2) с получением 58-5 (11,2 г, 54%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (58-6): к раствору 58-5 (200 мг, 0,347 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при 25°C при перемешивании добавляли  $\text{DMP}$  (168 мг, 0,674 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением альдегидного производного (161 мг, 81%). К раствору альдегидного производного (200 мг, 0,348 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) при -78°C при перемешивании добавляли  $\text{MeMgBr}$  (1,0 мл, 1,01 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и раствор экстрагировали ЭА. Концентрированную органическую фазу очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением 58-6 (135 мг, 65%).

Пример получения (58-7): к раствору 58-6 (900 мг, 1,5 ммоль) в ДХМ при 0°C добавляли  $\text{DMP}$  (2,5 г, 6,0 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч реакцию гасили  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением кетонного производного (700 мг, 78%). К раствору кетонного производного (700 мг, 1,52 ммоль) в  $\text{MeOH}$  порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$ . После перемешивания при той же температуре в течение 1 ч реакцию гасили водой. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 5:1 до 1:1) с получением 58-7 (500 мг, 71%).

Пример получения (58-8): к раствору  $\text{DAST}$  (1,39 г, 8,68 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) при -78°C при перемешивании по каплям добавляли раствор 58-6 (1,0 г, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор медленно нагревали до 25°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Смесь вливали в насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Концентрированную органическую фазу очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 4:1) с получением фторидного производного (449 мг, 45%). Смесь фторидного производного (1,20 г, 2,07 ммоль) и  $\text{CAN}$  (3,41 г, 6,23 ммоль) в растворе 3:1  $\text{MeCN}$  и вода (10 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Добавляли солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали ЭА. Объединенные органические экстракты сушили и выпаривали при пониженном давлении. В результате очистки при помощи В результате колоночной хроматографии с силикагелем с применением растворов ПЭ:ЭА от 10:1 до 2:1 получали 58-8 в виде желтого твердого вещества (475 мг, 50%).

Пример получения (58-9): к раствору 58-8 (550 мг, 210 ммоль) в безводном  $\text{MeCN}$  (10 мл) при 25°C при перемешивании добавляли  $\text{TPSCl}$  (725 мг, 2,40 ммоль),  $\text{DMAPI}$  (293 мг, 2,40 ммоль) и  $\text{TЭА}$  (242 мг, 2,40 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ :  $\text{MeOH}$ =10:1) с получением 58-9 (300 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,70 (d,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,25-7,36 (m, 10H), 6,13 (dd,  $J$ =2,8, 16,8 Гц, 1H), 5,40 (d,  $J$ =7,6 Гц, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,81 (d,  $J$ =11,6 Гц, 1H), 4,40-4,52 (m, 4H), 3,82 (d,  $J$ =8,8 Гц, 7H), 3,62 (d,  $J$ =9,6 Гц, 7H), 1,35 (dd,  $J$ =2,8, 14,4 Гц, 3H).

ИЭР-МС:  $m/z$  472,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Пример получения (58a): 1 М раствор треххлористого бора в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,2 мл; 3,2 ммоль) при -78°C по каплям добавляли к раствору 58-9 (200 мг, 0,42 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл).

Смесь медленно (в течение 4 ч) нагревали до -30°C и перемешивали при температуре от -30 до -20°C в течение 3 ч. Добавляли ацетат аммония (1 г) и  $\text{MeOH}$  (5 мл) и полученную смесь нагревали до

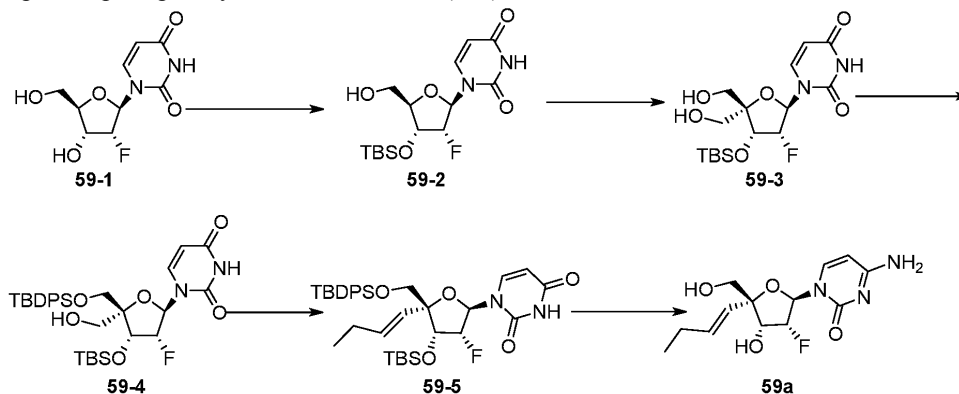
температуры окружающей среды. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% растворами В; А: 50 мМ водный ТЭАА (триэтиламмония ацетат), В: 50 мМ раствор ТЭАА в MeOH) с получением 58а (75 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,97 (d, 1H), 6,20 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,22 (dt, 1H), 4,98 (dq, 1H), 4,58 (dd, 1H), 3,73 (m, 2H), 1,40 (dd, 3H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -205,80 (m, 1F), -188,54 (m, 1F).

ИЭР-МС:  $m/z$  290,4 [M-H] $^-$ .

Пример 56. Пример получения соединения (59а)



Пример получения (59-2): к раствору 59-1 (100,0 г, 406,5 ммоль) в пиридине (750 мл) добавляли  $\text{DMTrCl}$  (164,9 г, 487,8 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 15 ч. Добавляли MeOH (300 мл) и смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (500 мл). К указанному раствору добавляли имидазол (44,3 г, 650,4 ммоль) и  $\text{TBSCl}$  (91,9 г, 609,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Раствор реакционной смеси промывали  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (236,4 г, 356,6 ммоль) растворяли в 80% водном растворе HOAc (500 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и очищали на колонке с силикагелем хроматографии (1-2% растворами MeOH в ДХМ) с получением 59-2 (131,2 г, 89,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,39 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,89 (dd,  $J=18,0$  Гц,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,64 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,21 (dd,  $J_1=J_2=7$ , 2 Гц, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 3,86 (dd,  $J=3,2$  Гц,  $J=3,2$  Гц, 3H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H);

ИЭР-МС:  $m/z$  802 [M+H] $^+$ .

Пример получения (59-3): к раствору 59-2 (131,2 г, 364,0 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1200 мл) при КТ добавляли IBX (121,2 г, 432,8 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного альдегида (121,3 г) в виде желтого твердого вещества. Альдегид растворяли в 1,4-диоксане (1000 мл). Добавляли 37% раствор  $\text{CH}_2\text{O}$  (81,1 мл, 1,3536 моль) и 2 М водный раствор NaOH (253,8 мл, 507,6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, а затем нейтрализовывали AcOH до pH 7. К раствору добавляли EtOH (400 мл) и  $\text{NaBH}_4$  (51,2 г, 1,354 моль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-3% растворами MeOH в ДХМ) с получением 59-3 (51,4 г, 38,9%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (59-4): к раствору 59-3 (51,4 г, 131,6 ммоль) в безводном ДХМ (400 мл) при 0°C добавляли пиридин (80 мл) и  $\text{DMTrCl}$  (49,1 г, 144,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч, а затем обрабатывали MeOH (30 мл). Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-3% растворами MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения, монозащищенного  $\text{DMTr}$ , в виде желтой пены (57,4 г, 62,9%). К промежуточному соединению, монозащищенному  $\text{DMTr}$ , (57,4 г, 82,8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) добавляли имидазол (8,4 г, 124,2 ммоль) и  $\text{TBDPSCl}$  (34,1 г, 124,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Осадок отфильтровывали и фильтрат промывали соевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли с получением остатка (72,45 г) в виде белого твердого вещества, которое растворяли в 80% водном растворе HOAc (400 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (1-2% растворами MeOH в ДХМ) с получением 59-4 (37,6 г, 84,2%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,76 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,70 (dd,  $J=1,6$  Гц,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 6H), 6,12 (dd,  $J=2,8$  Гц,  $J=16,8$  Гц, 1H), 5,22 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,20-5,05 (m, 1H), 4,74 (dd,  $J=5,6$  Гц,  $J=17,6$  Гц, 1H), 4,16 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,56 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

Пример получения (59-5): к раствору 59-4 (3,0 г, 4,78 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (10,4 г, 23,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь вливали в водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1:1). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (20% раствором  $\text{EtOAc}$  в ПЭ) с получением промежуточного соединения (2,5 г, 83,1%) в виде белого твердого вещества.

К смеси бромтрифенил(пропил)фосфорана (6,45 г, 16,8 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли  $t\text{-BuOK}$  (16,8 мл, 16,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 50 мин. При  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота по каплям добавляли раствор указанного выше промежуточного соединения (1,5 г, 2,4 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (20% раствором  $\text{EtOAc}$  в ПЭ) с получением 59-5 (1,3 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

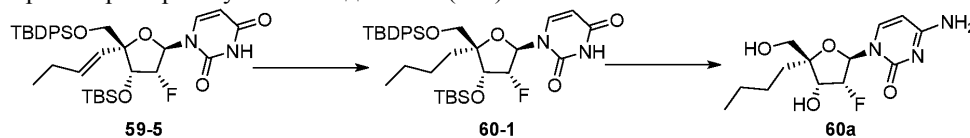
Пример получения (59a): к раствору 59-5 (300 мг, 0,45 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) при КТ добавляли  $\text{TPSCl}$  (341 мг, 1,13 ммоль), ДМАП (138 мг, 1,13 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (571 мг, 5,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА и промывали водой. Органический слой сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (2% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением цитидинового производного (285 мг, 95,0%) в виде белого твердого вещества.

К раствору цитидинового производного (280 мг, 0,43 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,0 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (10% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением 59a (81 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,91 (dd,  $J=1,2$  Гц,  $J=17,6$  Гц, 1H), 5,90 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,57-5,59 (m, 2H), 4,82-4,96 (m, 1H), 4,42 (dd,  $J=4,8$  Гц,  $J=24,4$  Гц, 1H), 3,72 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H), 3,58 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H), 2,31-2,41 (m, 2H), 0,99 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H).

ИЭР-ВП-МС:  $m/z$  300,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 57. Пример получения соединения (60a)



Пример получения (60-1): к раствору 59-5 (450 мг, 0,69 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при КТ добавляли  $\text{Pd/C}$  (200 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллон) в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного 60-1 (440 мг, 97,1%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (60a): к раствору 60-1 (440 мг, 0,67 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) при КТ добавляли  $\text{TPSCl}$  (510 мг, 1,68 ммоль), ДМАП (205 мг, 1,68 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (338 мг, 3,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА и промывали водой. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (2% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением цитидинового производного (205 мг, 46,5%) в виде белого твердого вещества.

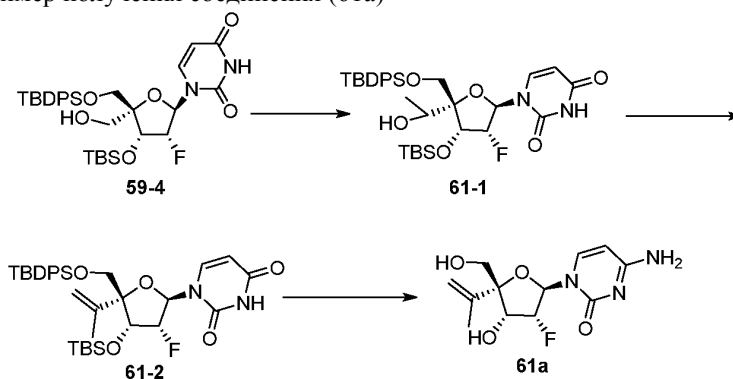
К раствору цитидинового производного (205 мг, 0,31 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (6 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (0,6 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (10% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением 60a (59 мг, 62,8%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,09 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,01 (dd,  $J=3,2$  Гц,  $J=15,6$  Гц, 1H), 5,89 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,95-5,12 (m, 1H), 4,41 (dd,  $J=5,2$  Гц,  $J=17,2$  Гц, 1H), 3,75 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,56 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,40-1,46 (m, 4H), 0,92 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H).

ИЭР-МС:  $m/z$  301, 8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Пример 58. Пример получения соединения (61a)



Пример получения (61-1): к раствору 59-4 (1,5 г, 2,39 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли периодиан Десса-Мартина (5,2 г, 11,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь вливали в раствор NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и промывали солевым раствором. Органический слой сушили с безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения (1,5 г) в виде белого твердого вещества.

К раствору неочищенного промежуточного соединения (1,5 г, 2,39 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 0°C по каплям добавляли метилмагнийбромид (2,4 мл, 7,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После израсходования исходного вещества реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного 61-1 (1,5 г).

Пример получения (61-2): к раствору 61-1 (1,5 г, 2,39 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (4,5 г, 10,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь вливали в водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (10% раствором EtOAc в ПЭ) с получением промежуточного соединения (907 мг, 58,6%) в виде белого твердого вещества.

К смеси бром(метил)трифенилфосфорана (5,0 г, 14 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли t-BuOK (12,6 мл, 12,6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 50 мин. При 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор указанного выше промежуточного соединения (900 мг, 1,4 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (5% раствором EtOAc в ПЭ) с получением 61-2 (700 мг, 78,0%) в виде белого твердого вещества.

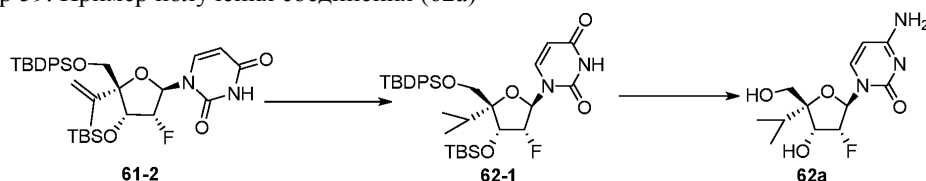
Пример получения (61a): к раствору 61-2 (298 мг, 0,46 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (5,5 мл) при КТ добавляли TPSCl (346,5 мг, 1,14 ммоль), ДМАП (139,6 мг, 1,14 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (115,6 мг, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли NH<sub>4</sub>OH (1 мл) и смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (2% раствором MeOH в ДХМ) с получением цитидинового производного (250 мг, 85,0%) в виде белого твердого вещества.

К раствору цитидинового производного (250 мг, 0,39 ммоль) в MeOH (10 мл) при КТ добавляли NH<sub>4</sub>F (1,0 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (10% раствором MeOH в ДХМ) с получением 61a (55 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=4,2 Гц, J=14,0 Гц, 1H), 5,91 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,10 (dt, J=4,8 Гц, J=53,6 Гц, 1H), 5,13 (brs, 1H), 5,00 (brs, 1H), 4,46 (dd, J=4,8 Гц, J=11,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,84 (s, 3H).

ИЭР-МС: m/z 285,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 59. Пример получения соединения (62a)



Пример получения (62-1): к раствору 61-2 (400 мг, 0,63 ммоль) в MeOH (10 мл) при КТ добавляли Pd/C (400 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон) в течение 5 ч. Смесь

фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного 62-2 (350 мг, 87%) в виде белого твердого вещества.

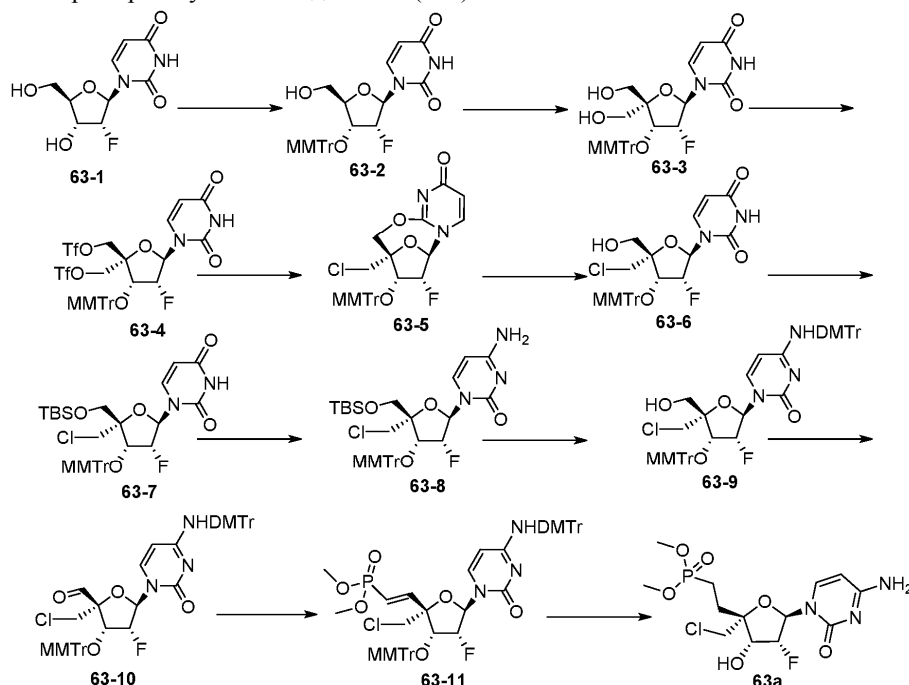
Пример получения (62a): к раствору 62-1 (350 мг, 0,55 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл) при КТ добавляли  $\text{TPSCl}$  (414 мг, 1,4 ммоль),  $\text{DMAPI}$  (166,8 мг, 1,4 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (138,1 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (2% раствором  $\text{MeOH}$  в  $\text{ДХМ}$ ) с получением цитидинового производного (300 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

К раствору цитидинового производного (300 мг, 0,47 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,5 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (10% раствором  $\text{MeOH}$  в  $\text{ДХМ}$ ) с получением 62a (83 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,12 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,22 (dd,  $J=6,4$  Гц,  $J=12,4$  Гц, 1H), 5,94 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,25 (dt,  $J=5,6$  Гц,  $J=54,0$  Гц, 1H), 4,38 (t,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,72 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 0,99 (2d,  $J=7,2$  Гц, 6H).

ИЭР-МС:  $m/z$  287,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 60. Пример получения соединения (63a)



Пример получения (63-2): к раствору 63-1 (50 г, 203 ммоль) в безводном пиридине (200 мл) добавляли  $\text{TBDPS-Cl}$  (83,7 г, 304 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением 5'- $\text{OTBDPS}$  эфира в виде белой пены (94 г).

К раствору 5'- $\text{OTBDPS}$  эфира (94,0 г, 194,2 ммоль) в безводном  $\text{ДХМ}$  (300 мл) добавляли нитрат серебра (66,03 г, 388,4 ммоль) и коллидин (235 мл, 1,94 моль). Смесь перемешивали при КТ. После растворения большей части нитрата серебра (~15 мин) смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Одной порцией добавляли монометокситриэтилхлорид (239,3 г, 776,8 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и фильтрат разбавляли МТБЭ. Раствор промывали избытком 1 М раствора лимонной кислоты, разбавляли солевым раствором и 5% раствором бикарбоната натрия. Органический раствор сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением полностью защищенного промежуточного соединения в виде желтой пены.

Полностью защищенное промежуточное соединение растворяли в толуоле (100 мл) и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в безводном ТГФ (250 мл) и обрабатывали ТБАФ (60 г, 233 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток вносили в этилацетат и раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. После высушивания над сульфатом магния растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА=5:1, 1:1) с по-

лучением 63-2 (91 г, 86,4%) в виде белой пены.

Пример получения (63-3): к раствору 63-2 (13,5 г, 26 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли пиридин (6,17 мл, 78 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли периодинан Десса-Мартина (33,8 г, 78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакцию гасили раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (4%) и водным раствором бикарбоната натрия (4%) (рН раствора доводили до 6, ~150 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, промывали разбавленным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (100 мл) и раствор обрабатывали 37% водным раствором формальдегида (21,2 г, 10 экв.) и 2н. водным раствором гидроксида натрия (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После перемешивания при КТ в течение 0,5 ч избыток водного гидроксида натрия нейтрализовывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (~150 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и 5% раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами  $\text{MeOH}$ : ДХМ=100:1-50:1) с получением 63-3 (9,2 г, 83,6%) в виде белой пены.

Пример получения (63-4): 63-3 (23 г, 42,0 ммоль) дважды совместно выпаривали с толуолом. Остаток растворяли в безводном ДХМ (250 мл) и пиридине (20 мл). Раствор охлаждали до -35°C. По каплям в течение 10 мин добавляли трифторметансульфоновый альдегид (24,9 г, 88,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -35°C в течение 40 мин. После завершения реакции, определяемого при помощи ТСХ (растворы ПЭ:ЭА=2:1 и ДХМ:MeOH=15:1), реакцию при 0°C гасили водой (50 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали ЭА. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА=100:1-1:1) с получением 63-4 (30,0 г, 88,3%) в виде коричневой пены.

Пример получения (63-5): 63-4 (30 г, 36,9 ммоль) дважды совместно выпаривали с толуолом. Полученный бистрифлат растворяли в безводном ДМФ (150 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (60% раствор в минеральном масле; 1,5 г, 40,6 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч до исчезновения бистрифлата и образования промежуточного 2,5'-ангидросоединения, определяемых при помощи ТСХ (раствор ДХМ:MeOH=15:1). Добавляли хлорид лития (4,6 г, 110,7 ммоль, 3 экв.) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Смесь вносили в 100 мл полунасыщенного раствора хлорида аммония и этилацетата. Органическую фазу отделяли, промывали разбавленным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением 63-5.

Пример получения (63-6): 63-5 растворяли в ТГФ (150 мл) и раствор обрабатывали 1н. водным раствором гидроксида натрия (~41 мл, 40,1 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Протекание реакции отслеживали при помощи ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли полунасыщенным раствором бикарбоната натрия (~60 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили (сульфат магния) и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки остатка при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH=300:1-60:1) получали 63-6 (18,3 г, 87,6%) в виде желтой пены.

Пример получения (63-7): к раствору 63-6 (18,3 г, 32,33 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл) добавляли TBS-Cl (17,7 г, 64,6 ммоль) и имидазол (6,6 г, 97 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. В результате очистки остатка при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH=300:1~80:1) получали 63-7 (18,4 г, 83,7%) в виде белой пены.

Пример получения (63-8): раствор 63-7 (18,4 г, 27,1 ммоль), ДМАП (6,6 г, 54,0 ммоль) и ТЭА (5,4 г, 54,0 ммоль) в MeCN (450 мл) обрабатывали 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлоридом (TPSCl, 16,3 г, 54,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли  $\text{NH}_3$   $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Раствор выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 100:1 до 15:1) с получением 63-8 (18,0 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример получения (63-9): к раствору 63-8 (18,0 г, 26,5 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл) добавляли коллидин (8,1 г, 66,3 ммоль, 2,5 экв.), нитрат серебра (4,5 г, 26,5 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{DMTrCl}$  (13,4 г, 39,7 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат промывали соевым раствором и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. В результате очистки при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА=60:1~3:1) получали остаток в виде желтой пены. Пену растворяли в ТГФ (150 мл) и добавляли ТБАФ (10,4 г, 39,7 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали, промывали соевым раствором и экстрагировали ЭА. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. В результате очистки остатка при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА=60:1~ЭА) получали 63-9 (21,3 г, 92,4%) в виде желтой пены.

Пример получения (63-10): к раствору 63-9 (2,0 г, 2,3 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (1,95 г, 4,6 ммоль). Реакционную смесь переме-

шивали при КТ в течение 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали смесью насыщенного водного раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной В результате колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 63-10 (1,8 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (63-11): к раствору тетраметил метилendifосфоната (390 мг, 1,68 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaH (84 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. При 0°C по каплям добавляли раствор 63-10 (1,2 г, 1,4 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной В результате колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=150:1) с получением 63-11 (1,2 г, 88,2%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,51 (s, 1H), 7,46-7,09 (m, 22H), 6,88-6,82 (m, 6H), 6,62 (q,  $J_1=17,2$  Гц,  $J_2=22,4$  Гц, 1H), 6,12 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,86-5,75 (m, 2H), 5,43 (d,  $J=25,2$  Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J=4,8$  Гц,  $J=21,2$  Гц, 1H), 4,45 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,94 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,72 (s, 9H), 3,53 (q,  $J=11,2$  Гц,  $J=16,0$  Гц, 6H).

ИЭР-МС:  $m/z$  971,59  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

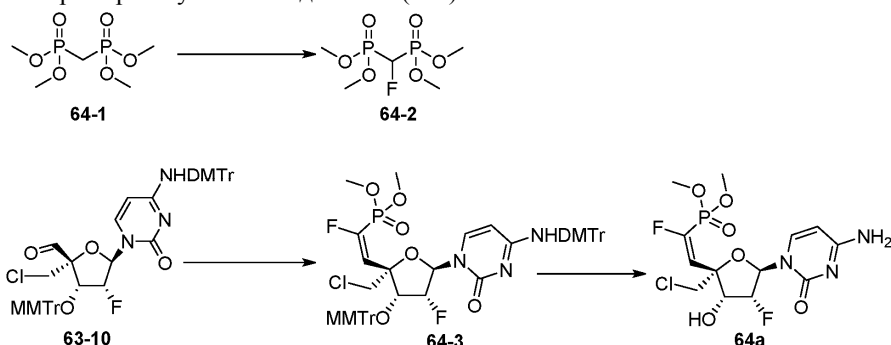
Пример получения (63a): раствор 63-11 (1,0 г, 1,03 ммоль) в 80% растворе HOAc (46 мл) перемешивали при 80-90°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной В результате колоночной хроматографии с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=20:1) с получением промежуточного соединения (337 мг, 82,3%) в виде белого твердого вещества. Промежуточное соединение растворяли в MeOH и добавляли влажный Pd/C (300 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (1 атм.) в течение 1 ч, а затем фильтровали. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=20:1) с получением 63a (192 мг, 63,9%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,60 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,87 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,70 (dd,  $J=2,0$  Гц,  $J=21,6$  Гц, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,67 (dd,  $J=5,6$  Гц,  $J=19,6$  Гц, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,75 (2d,  $J=2,4$  Гц, 6H), 1,92-2,20 (m, 4H).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  35,77.

ИЭР-МС:  $m/z$  400,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 61. Пример получения соединения (64a)



Пример получения (64-2): к раствору 64-1 (1,0 г, 4,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (120 мг, 3,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли Selectfluor (1,2 г, 3,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя ЭА, с получением 64-2 (500 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  5,65 (dt,  $J=14,0$  Гц,  $J=44,8$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=9,6$  Гц, 12H).

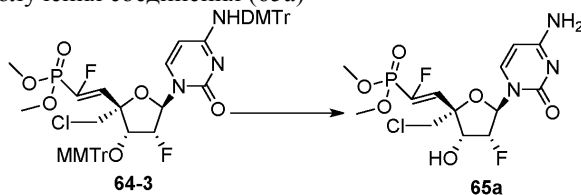
Пример получения (64-3): к раствору соединения 64-2 (390 мг, 1,68 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaH (84 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. При 0°C по каплям добавляли раствор 63-10 (1,2 г, 1,4 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=150:1) с получением неочищенного 64-3 (1,2 г, 88,2%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (64a): раствор неочищенного 64-3 (230 мг, 0,23 ммоль) в 80% растворе HOAc (3 мл) перемешивали при 80-90°C в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (элюируя раствором ДХМ:MeOH=20:1) с получением 64a (54 мг, 53,7%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО, 400 МГц)  $\delta$  7,69 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J=1,6$  Гц, 2H), 6,62-6,78 (m, 1H), 6,40 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,03-6,07 (m, 1H), 5,77 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,61-5,64 (m, 1H), 5,48-5,51 (m, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 4,38 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,98 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,75 (2d,  $J=11,6$  Гц, 6H).

ИЭР-МС:  $m/z$  416,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

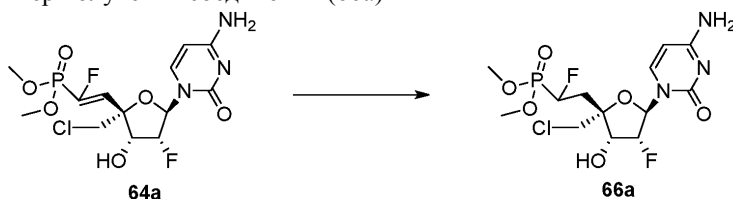
Пример 62. Пример получения соединения (65а)



Раствор неочищенного 64-3 (230 мг, 0,23 ммоль) в 80% растворе НОАс (3 мл) перемешивали при 80-90°C в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (элюируя раствором ДХМ:МеОН=20:1) с получением 64а (52 мг, 33,7%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 7,59 (d, J=7,2 Гц, 1Н), 7,32 (s, 2Н), 6,25-6,28 (m, 1Н), 5,86-6,02 (m, 2Н), 5,73 (s, 1Н), 5,31 (d, J=14,0 Гц, 1Н), 4,72 (d, J=16,4 Гц, 1Н), 3,90 (d, J=10,0 Гц, 1Н), 3,73 (2d, J=11,6 Гц, 6Н).

Пример 63. Пример получения соединения (66а)

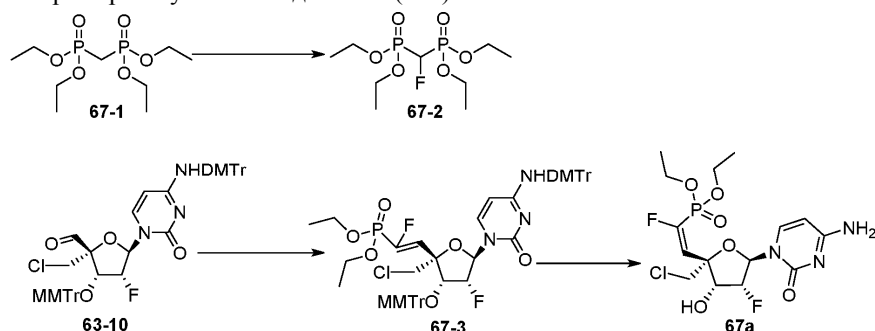


Раствор 64а (130 мг, 0,3 ммоль) в смеси ЭА:МеОН (5:1, 20 мл) перемешивали при КТ в атмосфере Н<sub>2</sub> (15 фунтов на кв.дюйм) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:МеОН=20:1) с получением 66а (70 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 7,61 (d, J=7,2 Гц, 1Н), 5,87 (d, J=7,2 Гц, 1Н), 5,58-5,80 (m, 1Н), 5,26-5,47 (m, 2Н), 4,97-5,03 (m, 1Н), 5,58-5,80 (m, 1Н), 3,73-3,94 (m, 6Н), 2,33-2,59 (m, 2Н).

ИЭР-МС: m/z 418,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 64. Пример получения соединения (67а)



Пример получения (67-2): к раствору 67-1 (2,0 г, 6,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (110 мг, 2,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли Selectfluor (5,0 г, 13,6 ммоль). Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (элюируя ЭА) с получением 67-2 (600 мг, 28,3%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 5,65 (dt, J=14,0 Гц, J=44,8 Гц, 1Н), 4,24-4,46 (m, 8Н), 1,35-1,39 (m, 12Н).

Пример получения (67-3): к раствору 67-2 (2,14 г, 7,0 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaH (84 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. При 0°C по каплям добавляли раствор 63-10 (3,0 г, 3,5 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:МеОН=150:1) с получением неочищенного 67-3 (2,9 г, 79,5%) в виде желтого твердого вещества.

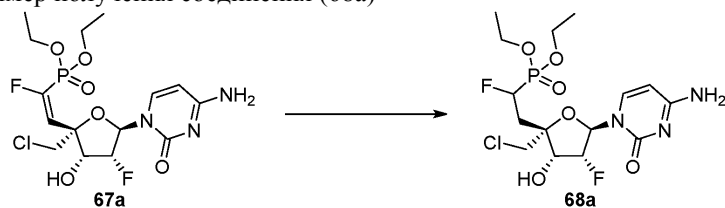
Пример получения (67а): раствор неочищенного 67-3 (1,0 г, 0,98 ммоль) в 80% растворе НОАс (25 мл) перемешивали при 80-90°C в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (элюируя раствором ДХМ:МеОН=20:1) с получением 67а (133 мг, 32,5%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 7,67 (d, J=7,2 Гц, 1Н), 7,34 (d, J=12,8 Гц, 2Н), 6,33-6,69 (m, 1Н), 6,05 (d, J=6,8 Гц, 1Н), 6,00-6,05 (m, 1Н), 5,76 (d, J=7,6 Гц, 1Н), 5,45-5,61 (m, 1Н), 4,60-4,63 (m, 1Н), 4,08-4,14 (m, 5Н), 1,23-1,29 (m, 6Н).

<sup>31</sup>Р-ЯМР (ДМСО, 162 МГц) δ 1,93, 1,30.

ИЭР-МС: m/z 466,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

Пример 65. Пример получения соединения (68a)



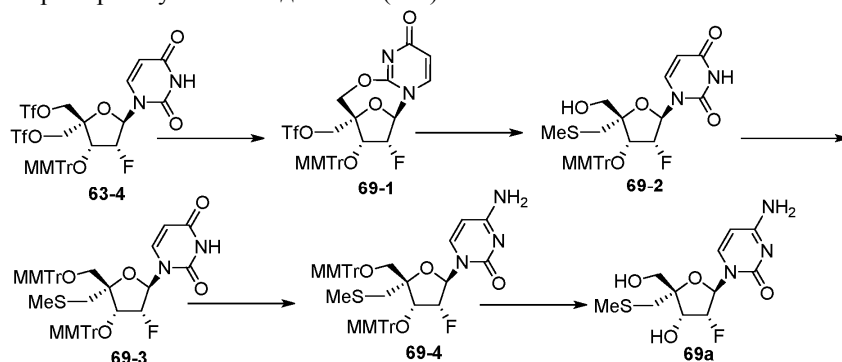
Раствор 67a (130 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при КТ в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов на кв.дюйм) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (элюируя раствором ДХМ:MeOH=20:1) с получением смеси диастереомеров 68a (90 мг, 69,2%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ 7,61-7,68 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 5,89-5,95 (m, 1H), 5,58-5,79 (m, 2H), 5,18-5,39 (m, 2H), 4,53-4,85 (m, 1H), 4,04-4,39 (m, 4H), 3,71-3,83 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 2H), 1,21-1,27 (m, 6H).

<sup>31</sup>P-ЯМР (DMCO, 162 МГц) δ 18,2, 18,02, 17,73, 17,56.

ИЭР-МС: m/z 446,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 66. Пример получения соединения (69a)



Пример получения (69-1): 63-4 (3,0 г, 3,69 ммоль) дважды совместно выпаривали с толуолом. Полученный бистрифлат растворяли в безводном ДМФ (20 мл). Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (60% раствор в минеральном масле; 177 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч (до исчезновения бистрифлата и заметного образования промежуточного 2',5'-ангидросоединения, определяемых при помощи ТСХ (раствор ПЭ:ЭА=2:1)). Реакционную смесь применяли на следующей стадии без дополнительной обработки.

Пример получения (69-2): к указанной выше реакционной смеси при 0°C в атмосфере азота при перемешивании добавляли NaSMe (9,0 г, 0,13 ммоль) и 15-краун-5 (4,87 г, 22,14 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 2 ч (завершение реакции определяли при помощи ТСХ (раствор ПЭ:ЭА=1:1)). Реакцию гасили водой. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=5:2) с получением 69-2 (1,23 г, 59,0%) в виде белой пены.

Пример получения (69-3): к раствору 69-2 (1,34 г, 2,32 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) при КТ в атмосфере азота при перемешивании добавляли MMTrCl (1,32 г, 4,64 ммоль), AgNO<sub>3</sub> (1,17 г, 6,96 ммоль) и коллидин (1,41 г, 11,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч (завершение реакции определяли при помощи ТСХ (раствор ПЭ:ЭА=1:1)). Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=8:1) с получением 69-3 (1,31 г, 66,5%) в виде белой пены.

Пример получения (69-4): к раствору 69-3 (900 мг, 1,06 ммоль) в безводном MeCN (9 мл) при КТ в атмосфере азота добавляли ДМАП (259 мг, 2,12 ммоль), ТЭА (214 мг, 2,12 ммоль) и TPSCl (640 мг, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч (завершение реакции определяли при помощи ТСХ (раствор ДХМ:MeOH=10:1)). Добавляли NH<sub>4</sub>OH (10 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч (завершение реакции определяли при помощи ЖХМС). Раствор добавляли водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1 М раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=70:1) с получением 69-4 (870 мг, 68,5%) в виде белого твердого вещества.

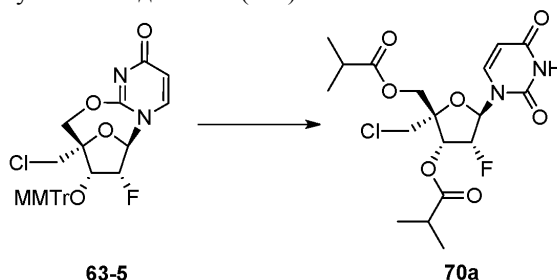
Пример получения (69a): 69-4 (800 мг, 0,95 ммоль) растворяли в 80% водном растворе HOAc (50 мл). Реакционную смесь грели при 75°C в течение ночи (завершение реакции определяли при помощи ЖХМС). Реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:MeOH=15:1) с получением 69a (180 мг, 62,5%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,05 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,11 (dd, J=3,2 Гц J=15,6 Гц, 1H), 5,87 (d, J=7,6

Гц, 1H), 5,05 (dt, J=4,8 Гц, J=53,6 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=5,2 Гц J=17,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,84 (d, J=14,4 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H).

ИЭР-МС: m/z 305,8 [M+H]<sup>+</sup>.

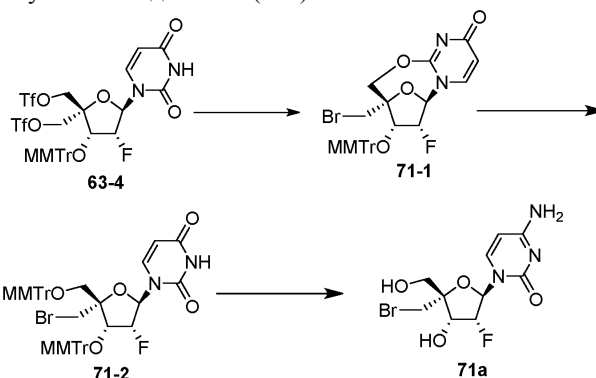
Пример 67. Пример получения соединения (70a)



К раствору 63-5 (100 г, 182,5 ммоль) в MeCN (2 L) добавляли бн. водный раствор HCl (15 г). Смесь перемешивали при 40°C в течение 7 ч, а затем нейтрализовывали до pH 5~6 при помощи 25% водного раствора аммиака (~8 г). Смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое затем промывали ПЭ с получением промежуточного соединения (32,2 г, 60%) в виде белого твердого вещества. К смеси промежуточного соединения (32,2 г, 109,5 ммоль), ТЭА (22,1 г, 219 ммоль) и ДМАП (1,34 г, 11 ммоль) в MeCN (1 л) добавляли ангидрид изомасляной кислоты (69,2 г, 438 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию гасили путем добавления воды (200 мл) и раствор экстрагировали 2-Ме-ТГФ (800 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем (10% раствором толуола в гептане) с получением 70a (42,3 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,95 (dd, J=2,8, 20,4 Гц, 1H), 5,55-5,74 (m, 3H), 4,33-4,41 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 12H).

Пример 68. Пример получения соединения (71a)



Пример получения (71-1): к раствору 63-4 (4,2 г, 5,17 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0°C добавляли NaH (227 мг 60% дисперсия, 5,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем добавляли LiBr (1,34 г, 15,5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли ЭА (150 мл) и промывали избытком воды и солевого раствора. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% раствором ЭА в ПЭ, с получением 71-1 в виде желтого твердого вещества (2 г, 66%).

Пример получения (71-2): к раствору 71-1 (1,74 г, 2,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли 1н. раствор NaOH (3,2 мл, 3,2 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь распределяли между ЭА (100 мл) и водой (20 мл), органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% раствором ЭА в ПЭ, с получением 5'-ОН производного в виде желтого твердого вещества (1,6 г, 90%).

К раствору 5'-ОН производного (2,3 г, 3,76 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) добавляли коллидин (0,8 г, 6,7 моль) и MMTrCl (2,7 г, 8,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали, промывали избытком насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% раствором ЭА в ПЭ, с получением 71-2 в виде желтого твердого вещества (2,4 г, 73%).

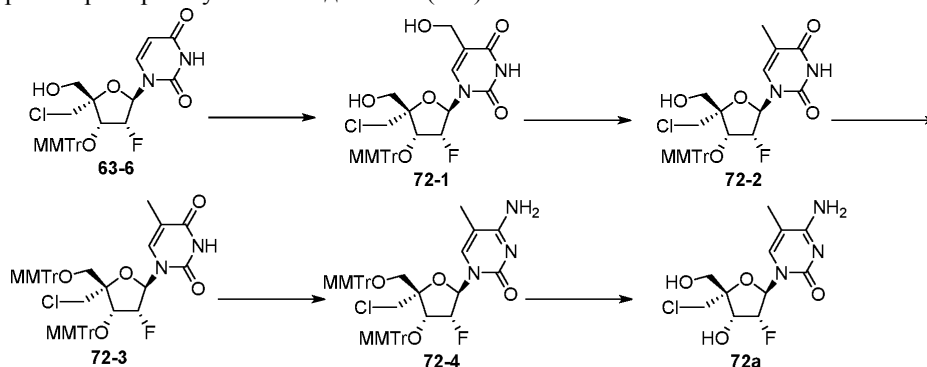
Пример получения (71a): к раствору 71-2 (2,4 г, 2,72 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (30 мл) при КТ добавляли TPSCl (1,65 г, 5,44 ммоль), ДМАП (0,663 г, 5,44 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (1,5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и добавляли 28% водный раствор аммиака (30 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА (150 мл) и промывали избытком воды, насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% раствором MeOH в ДХМ, с получением цитидинового производного в виде желтого твердого вещества (1,5 г, 62%).

Цитидиновое производное (1,35 г, 1,5 ммоль) растворяли в 80% растворе АсОН (40 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% раствором MeOH в ДХМ, с получением 71а в виде белого твердого вещества (180 мг, 35%).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,12 (dd, J=3,6 Гц, J=15,6 Гц, 1H), 5,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=4,8 Гц, J=53,2 Гц, 1H), 4,59 (dd, J=5,2 Гц, J=16,4 Гц, 1H), 3,95 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,76 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,70 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,63 (d, J=11,2 Гц, 1H);

ИЭР-ВП-МС: m/z 337,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 69. Пример получения соединения (72а)



Пример получения (72-1): к раствору 63-6 (1,0 г, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли ТЭА (3 мл) и 37% раствор НСНО (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH=100:1-30:1) с получением 72-1 (470 мг, 45%) в виде белой пены.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,4 (s, 1H), 7,27-7,49 (m, 13H), 6,89 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,58 (dd, J=5,2 Гц, J=23,6 Гц, 1H), 3,96-4,07 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 1H).

ИЭР-ВП-МС: m/z 596,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (72-2): к раствору 72-1 (430 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 30% раствор СН<sub>3</sub>СООН (0,7 мл) и PtO<sub>2</sub> (290 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере Н<sub>2</sub> (1 атм.) в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH=100:1-30:1) с получением 72-2 (268 мг, 64%) в виде белой пены.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,3 (s, 1H), 7,27-7,46 (m, 13H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,78 (d, J=20,8 Гц, 1H), 5,06-5,08 (t, J=20,8 Гц, 1H), 4,49 (dd, J=4,2 Гц, J=24,4 Гц, 1H), 3,94-4,04 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,52-3,53 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 1,66 (s, 3H).

ИЭР-ВП-МС: m/z 580,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (72-3): к раствору 72-2 (260 мг, 0,45 ммоль) в безводном ДХМ (3 мл) добавляли AgNO<sub>3</sub> (228 мг, 1,35 ммоль), коллидин (223 мг, 1,8 ммоль) и MMTroCl (456 мг, 1,35 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА=50:1-3:1) с получением 72-3 (303 мг, 80%) в виде белой пены.

Пример получения (72-4): к раствору 72-3 (300 мг, 0,35 ммоль) в безводном СН<sub>3</sub>CN (3 мл) при КТ добавляли ДМАП (107 мг, 0,88 ммоль), ТЭА (141 мг, 1,4 ммоль) и TPSCl (106 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли NH<sub>4</sub>OH (1 мл) и смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель удаляли и остаток распределяли между ЭА и водой. Органический слой дважды промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА=50:1-3:1) с получением 72-4 (270 мг, 90%) в виде белой пены.

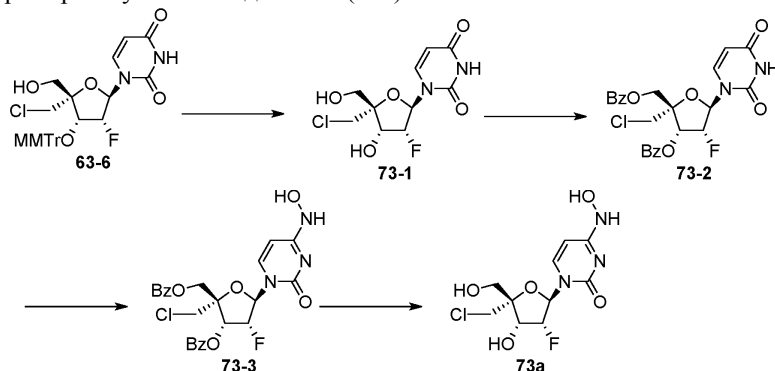
Пример получения (72а): 72-4 (260 мг, 0,31 ммоль) в 10 мл 60% раствора НСООН перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток промывали ЭА с получением 72а (31 мг, 32%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,85 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,12 (dd, J=4,0 Гц, J=15,2 Гц, 1H), 5,08-5,22 (m, 1H), 4,58 (dd, J=4,8 Гц, J=14,8 Гц, 1H), 3,92 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,74-3,84 (m, 3H), 1,94 (d, J=0,8 Гц, 1H).

ИЭР-ВП-МС: m/z 307,9 [M+H]<sup>+</sup>.



## Пример 70. Пример получения соединения (73а)



Пример получения (73-1): 63-6 (600 мг, 1,06 ммоль) в муравьиной кислоте (5 мл, 80% раствор в воде) перемешивали при КТ в течение ночи. Завершение реакции определяли при помощи ТСХ (раствор ДХМ : МеОН=10:1). Растворитель удаляли с получением неочищенного 73-1 (290 мг, 93,2%).

Пример получения (73-2): к раствору 73-1 (290 мг, 0,98 ммоль) в пиридине (5 мл) и ацетонитриле (5 мл) добавляли  $BzCl$  (371 мг, 2,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи ЖХМС. Реакцию гасили водой и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:МеОН=200:1) с получением 73-2 (245 мг, 49,8%) в виде белого твердого вещества.

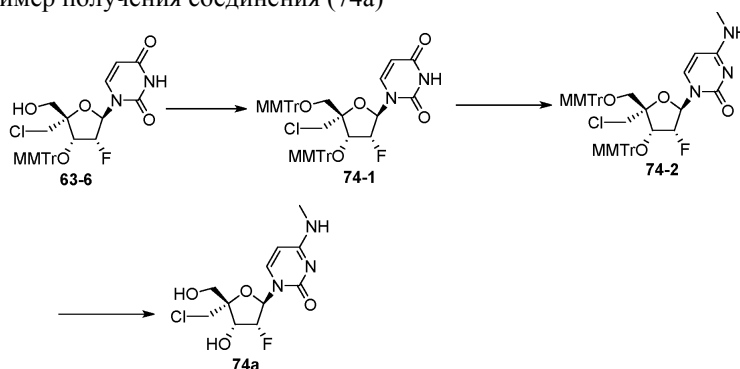
Пример получения (73-3): к раствору 73-2 (245 мг, 0,49 ммоль) в безводном ацетонитриле (2,5 мл) добавляли  $TPSCl$  (394 мг, 0,98 ммоль),  $DMAPI$  (119,5 мг, 0,98 ммоль) и ТЭА (98 мг, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли  $NH_2OH \cdot HCl$  (68 мг, 0,98 ммоль) и ДБУ (368 мг, 1,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали  $EtOAc$ . Объединенный органический слой промывали 1 М раствором  $HCl$ , насыщенным раствором  $NaHCO_3$  и соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:МеОН=20:1) с получением 73-3 (49 мг, 32,9%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (73а): 73-3 (49 мг, 0,1 ммоль) в смеси  $NH_3/MeOH$  (30 мл) перемешивали при КТ в течение 2 дней. Растворитель удаляли. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ:МеОН=30:1) с получением 73а (12,9 мг, 44,0%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10,07 (brs, 1H), 9,68 (brs, 1H), 7,02 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,06 (dd,  $J=6,4$  Гц,  $J=13,6$  Гц, 1H), 5,94 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,60 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,36 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,16 (dt,  $J=5,2$  Гц,  $J=53,6$  Гц, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 3,58-3,76 (m, 2H), 3,57-3,58 (m, 2H).

ИЭР-ВП-МС:  $m/z$  308,1  $[M-H]^+$ .

## Пример 71. Пример получения соединения (74а)



Пример получения (74-1): к раствору 63-6 (1,2 г, 2,12 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) добавляли коллидин (750 мг, 6,51 ммоль) и  $MMTrCl$  (2,6 г, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и промывали избытком насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$  и солевого раствора, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% раствором ЭА в ПЭ, с получением 74-1 в виде желтого твердого вещества (1,4 г, 72%).

Пример получения (74-2): к раствору 74-1 (600 мг, 0,715 ммоль) в безводном ацетонитриле (6 мл) при перемешивании добавляли  $TPSCl$  (432 мг, 1,43 ммоль),  $DMAPI$  (174 мг, 1,43 ммоль) и ТЭА (144 мг, 1,43 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи ТСХ (раствор ДХМ:МеОН=10:1). При 0°C по каплям добавляли  $CH_3NH_2$  (310 мг, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали  $EtOAc$ . Объ-

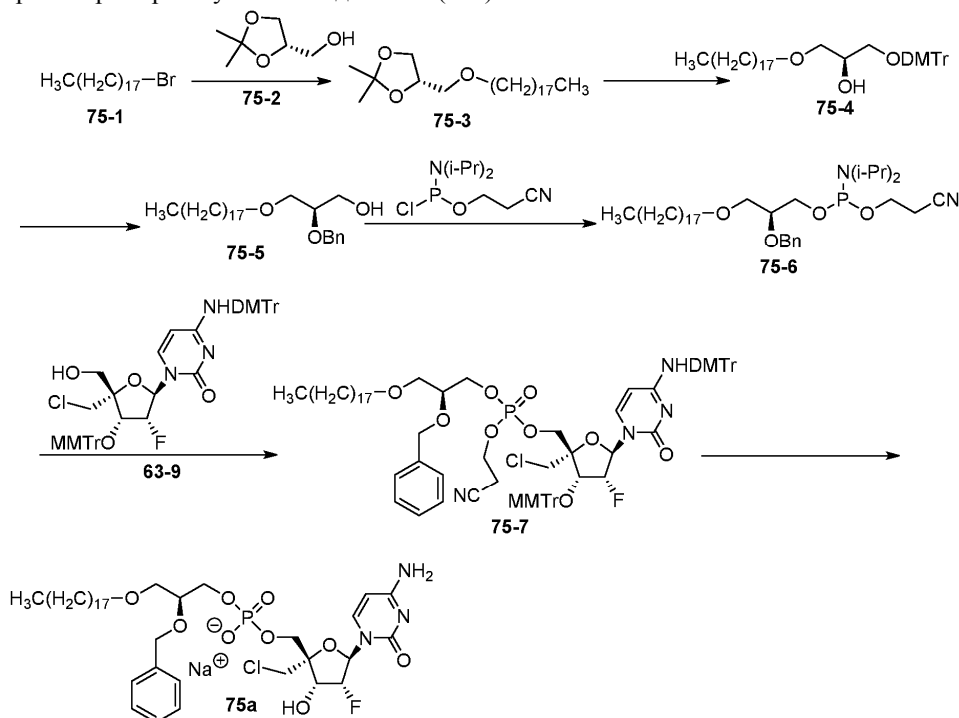
диненный органический слой промывали 1 М раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи преп. ТСХ (раствором ДХМ:MeOH=10:1) с получением 74-2 (307 мг, 50,45%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (74а): 74-2 (300 мг, 0,352 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл, 80% раствор в воде) перемешивали при КТ в течение ночи. Завершение реакции определяли при помощи ТСХ (раствор ДХМ:MeOH=10:1). Растворитель удаляли досуха. Остаток растворяли в 20 мл метанола. Добавляли раствор аммиака (0,5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин. Растворитель удаляли и остаток промывали ПЭ (5X) с получением 74а (103 мг, 95,3%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,79 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,10 (dd, J=4,4 Гц, J=14,8 Гц, 1H), 5,97 (brs, 1H), 5,73 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,39 (brs, 1H), 5,08 (dt, J=4,2 Гц, J=53,2 Гц, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,54-3,70 (m, 2H), 2,73 (d, J=4,4 Гц, 3H).

ИЭР-ВП-МС: m/z 308,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 72. Пример получения соединения (75а)



Пример получения (75-3): к раствору 75-1 (20,0 г, 151 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) при 0°C при перемешивании порциями добавляли NaH (7,8 г, 196 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч и при 0°C по каплям добавляли 75-2 (65,0 г, 196 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Реакцию гасили водой и раствор экстрагировали ЭА. Реакционную смесь промывали соевым раствором и органический слой концентрировали с получением неочищенного 75-3 (72 г).

Пример получения (75-4): неочищенный 75-3 (72 г, 151 ммоль) растворяли 80% раствором CH<sub>3</sub>COOH (300 мл) и перемешивали в течение 10 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЭА и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и избытком соевого раствора. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением неочищенного промежуточного соединения, которое растворяли в безводном пиридине (80 мл) и ДХМ (400 мл). При 0°C по каплям добавляли раствор DMTrCl (56,0 г, 166 ммоль) в ДХМ (150 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=2:1) с получением 75-4 (58,5 г, 61%).

Пример получения (75-5): к раствору 75-4 (10,0 г, 15,5 ммоль) в безводном DMF (80 мл) при 0°C при перемешивании добавляли NaH (0,8 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и добавляли VnBr (33,8 г, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Реакцию гасили водой и раствор экстрагировали ЭА. Реакционную смесь промывали соевым раствором и органический слой концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения (10,5 г, 92%) в виде белой пены. Неочищенное промежуточное соединение (10,2 г, 13,8 ммоль) в 80% растворе CH<sub>3</sub>COOH (100 мл) перемешивали при КТ в течение 12 ч. Растворитель удаляли. Остаток растворяли в ЭА, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и избытком соевого раствора, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток дважды очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=3:1) с получением 75-5 (4,2 г, 70%) в виде белой пены.

Пример получения (75-6): к раствору 75-5 (4,0 г, 9,2 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (30 мл) добавляли ДИПЭА (6,1 г, 47,6 ммоль) и 2-цианоэтил-N,N-диизопропилхлорфосфоридамидит (2,8 г, 11,9 ммоль). Смесь

перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток распределяли между ЭА и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=3:1) с получением 75-6 (5,1 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (75-7): к раствору 75-6 (1,0 г, 1,6 ммоль) и 63-9 (925 мг, 1,1 ммоль) в безводном MeCN (1 мл) при КТ по каплям добавляли тетразол (12 мл, 0,45 М раствор в MeCN, 5,5 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч добавляли TBDPH (0,96 мл, 5 М раствор, 4,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли ЭА, промывали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 50:1 до 1:1) с получением 75-7 (1,1 г, 73,3%) в виде белого твердого вещества.

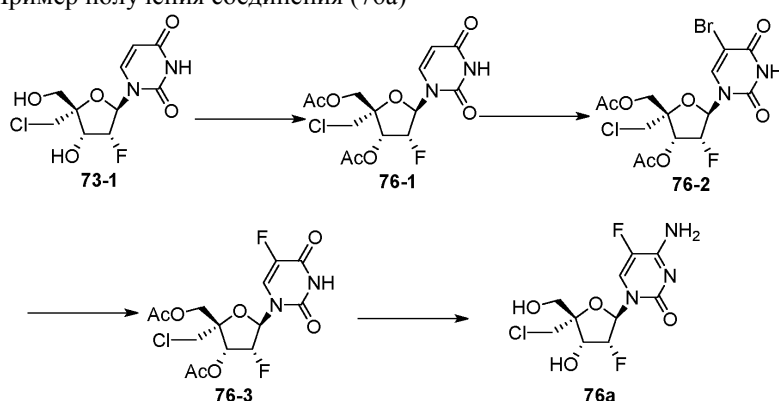
Пример получения (75a): 75-7 (1,0 г, 0,7 ммоль) в 60% растворе  $\text{HCOOH}$  (3 мл) перемешивали при КТ в течение 12 ч. Растворитель удаляли. Остаток растворяли в ЭА и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и избытком солевого раствора, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток дважды очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:MeOH=30:1) с получением неочищенного 75a (510 мг, 86%) в виде белой пены. К раствору неочищенного 75a (275 мг, 0,33 ммоль) в  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  добавляли несколько капель 1н. раствора  $\text{NaOH}$  до pH~7,0. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ (MeCN и вода, нейтральная система) с получением 75a (натриевая соль, 170 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,01 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,23-7,37 (m, 5H), 6,22 (dd,  $J=3,6$  Гц,  $J=14,4$  Гц, 1H), 6,01 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,01-5,16 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 2H), 4,52-4,11 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 3,91-4,09 (m, 3H), 3,69-3,81 (m, 3H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H), 1,21-1,35 (m, 32H), 0,87-0,91 (m, 3H).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  -0,223.

ИЭР-ВП-МС:  $m/z$  788,3  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

Пример 73. Пример получения соединения (76a)



Пример получения (76-1): к раствору 73-1 (4,1 г, 13,95 ммоль) в пиридине (40 мл) при КТ добавляли  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3,13 г, 30,68 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=3:1) с получением 76-1 (4,0 г, 75,9%).

Пример получения (76-2): к раствору 76-1 (1,3 г, 3,44 ммоль) в пиридине (20 мл) при КТ добавляли БСИ (N-бромсукцинимид) (1,22 г, 6,88 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=4:1) с получением 76-2 (1,43 г, 72,2%).

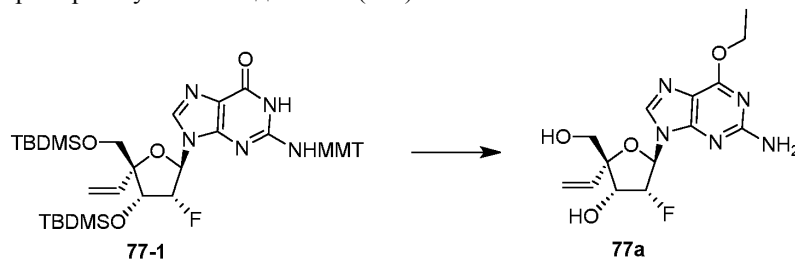
Пример получения (76-3): к раствору 76-2 (770 мг, 1,68 ммоль) в диоксане (10 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Me}_6\text{Sn}_2$  (1,1 г, 3,36 ммоль) и  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (100 мг). Смесь грели при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением промежуточного соединения (400 мг, 43,96%). К раствору промежуточного соединения (330 мг, 0,61 ммоль) в безводном MeCN (3 мл) при КТ добавляли Selectfluor® (462 мг, 1,34 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=4:1) с получением 76-3 (100 мг, 41,5%).

Пример получения (76a): к раствору 76-3 (100 мг, 0,25 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли ДМАП (62 мг, 0,51 ммоль), ГЭА (51 мг, 0,51 ммоль) и  $\text{TPSCl}$  (153 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Добавляли  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,75 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и промывали 1н. раствором  $\text{HCl}$  и соевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=1:1) с получением промежуточного соединения (60 мг, 60,1%). Промежуточное соединение (50 мг, 0,13 ммоль) в смеси  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (5 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором MeOH: ДХМ=1:10) с получением 76a (30 мг, 76,2%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,25 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,09 (d,  $J=16,0$  Гц, 1H), 5,00 (dt,  $J=4,0$  Гц,  $J=53,2$  Гц, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,73-3,95 (m, 4H).

ИЭР-ВП-МС:  $m/z$  312,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 74. Пример получения соединения (77a)

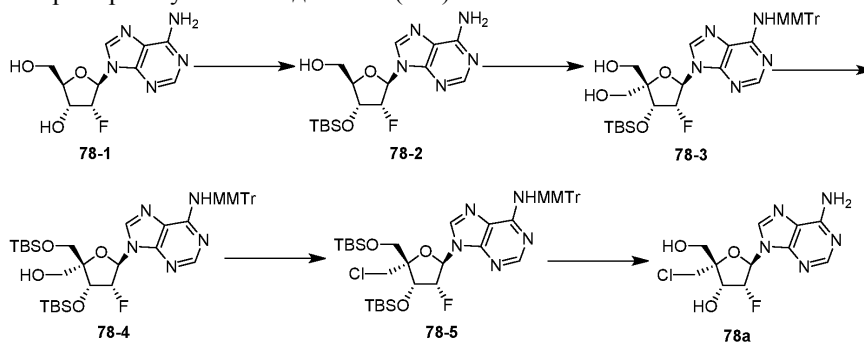


77-1 (680 мг, 0,8 ммоль) и трифенилфосфин (312 мг, 1,2 ммоль) растворяли в смеси 5 мл диоксана и 0,25 мл сухого этанола. Добавляли раствор диизопропил азабикарбоксилата (40 масс.% раствор в толуоле, 1,28 ммоль) в 3 мл диоксан и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток растворяли в 10 мл ТГФ, охлаждали до  $4^\circ\text{C}$  и 2 добавляли эквивалента ТБАФ в ТГФ. Смесь нагревали до КТ и растворитель выпаривали. Полученный нуклеозид при КТ в течение 3 ч обрабатывали 80% раствором  $\text{HCOOH}$ , а затем кислоту выпаривали. При помощи изократической хроматографии с силикагелем с применением смеси ДХМ (950 мл),  $\text{MeOH}$  (50 мл) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2,5 мл) в качестве элюента получали 77a (80 мг, 30%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,06 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 6,11-6,06 (dd, 1H), 5,98-5,89 (dd, 1H), 5,65-5,64 (d, 1H), 5,34-5,26 (m, 2H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,58-4,50 (dt, 1H), 4,42-4,36 (q, 2H), 3,50-3,28 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

МС: 384 ( $\text{M}-1+\text{HCOOH}$ ).

Пример 75. Пример получения соединения (78a)



Пример получения (78-2): к раствору 78-1 (10,0 г, 37,17 ммоль) в безводном пиридине (100 мл) при  $25^\circ\text{C}$  добавляли имидазол (9,54 г, 140,4 ммоль) и  $\text{TBSCl}$  (21,1 г, 140,4 ммоль). Раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Раствор концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{EtOAc}$  (200 мл) и промывали водой и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/ЭА от 10:1 до 2:1) с получением промежуточного соединения (11,8 г, 64%). К ледяному раствору промежуточного соединения (11,8 г, 23,7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  небольшими порциями добавляли раствор моногидрата  $p$ -толуолсульфоновой кислоты (8,2 г, 47,5 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, а затем промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/ЭА от 10:1 до 1:1) с получением 78-2 (6,7 г, 74%) в виде твердого вещества.

Пример получения (78-3): к раствору 78-2 (6,7 г, 17,5 ммоль) в безводном пиридине (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  небольшими порциями добавляли  $\text{TMSCl}$  (2,8 г, 26,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение ночи. В атмосфере  $\text{N}_2$  небольшими порциями добавляли  $\text{AgNO}_3$  (77,8 г, 510 ммоль) и  $\text{MMTrCl}$  (156,8 г, 510 ммоль) в безводном пиридине (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли раствор аммиака (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через воронку Бюхнера и фильтрат промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. В результате колоночной хроматографии с силикагелем (растворы ПЭ:ЭА от 10:1 до 2:1) получали производное, защищенное амином, (6,1 г, 53%). К раствору пиридина (142 мг, 1,8 ммоль) в безводном  $\text{DMCO}$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли ТФК (1,3 мг, 0,9 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  до образования прозрачного раствора. Затем раствор при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли к раствору производного, защищенного амином, (1,0 г, 1,5 ммоль) и ДЦК (0,95 г, 4,6 ммоль) в

безводном ДМСО. Перемешивание продолжали при 25°C в течение 10 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Осадок удаляли путем фильтрования и фильтрат экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ЭА:ПЭ от 10:1 до 2:1) с получением альдегидного производного (850 мг, 85%). К раствору альдегидного производного (2,6 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 37% раствор CH<sub>2</sub>O (1,3 г, 16,0 ммоль) и 2н. водный раствор NaOH (3,0 мл, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем нейтрализовывали AcOH до pH 7. К реакционной смеси добавляли EtOH (10 мл) и NaBH<sub>4</sub> (912 мг, 24,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем реакцию гасили насыщенным водный NH<sub>4</sub>Cl. Смесь экстрагировали ЭА и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В результате очистки при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ЭА: ПЭ от 10:1 до 2:1) получали 78-3 (1,1 г, 40%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (78-4): раствор 78-3 (685 мг, 1,0 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (5 мл) и безводном пиридине (5 мл) при перемешивании охлаждали до 0°C. Добавляли VzCl (126 мг, 0,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C. Через 1,5 ч добавляли воду (5 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением производного, защищенного Vz (679 мг, 86%). К раствору производного, защищенного Vz, (432 мг, 0,55 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) при перемешивании добавляли имидазол (258 мг, 3,85 ммоль) и TBSCl (240,0 мг, 1,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали ЭА. Объединенные экстракты промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (60 мл) и солевым раствором (60 мл), сушили над и выпаривали при пониженном давлении с получением дизащищенного TBS производного (680 мг, 137%). Дизащищенное TBS производное (680 мг, 0,75 ммоль) растворяли в безводном CH<sub>3</sub>OH (5 мл) и добавляли NaOCH<sub>3</sub> (162 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 ч. Реакцию гасили 80% раствором AcOH (3 мл) и раствор экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ЭА:ПЭ от 20:1 до 3:1) с получением 78-4 (239 мг, 40%) в виде белой пены.

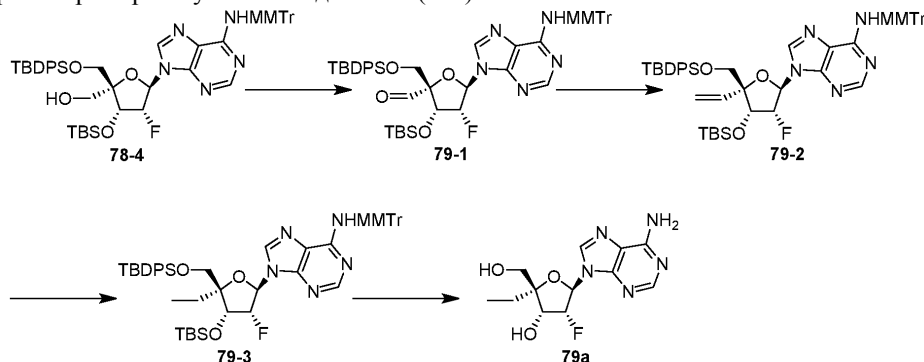
Пример получения (78-5): 78-4 (239 мг, 0,30 ммоль) три раза совместно выпаривали с толуолом для удаления H<sub>2</sub>O. К раствору 78-4 в ДХМ (5 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли ДМАП (182 мг, 1,50 ммоль) и TfCl (69 мг, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Завершение реакции определяли при помощи ЖХМС. Смесь концентрировали с получением неочищенного Tf-производного (353 мг). К раствору Tf-производного в ДМФ (5 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли LiCl (31 мг, 0,76 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Смесь промывали NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ЭА. Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного 78-5 (268 мг) в виде светло-желтой маслянистой жидкости.

Пример получения (78a): к раствору 78-5 (268 мг, 0,328 ммоль) в MeOH (5 мл) при 25°C в течение 4 ч добавляли NH<sub>4</sub>F (37 мг, 0,984 ммоль). Раствор фильтровали и выпаривали досуха. Остаток при 25°C растворяли в HCOOH (20 мл) и H<sub>2</sub>O (4 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и концентрировали. Смесь растворяли в MeCN и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением 78a (32 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,32 (dd, J=5,6, 12,4 Гц, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,85 (m, 1H).

ИЭР-МС: m/z 317,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 76. Пример получения соединения (79a)



Пример получения (79-1): к раствору 78-4 (1,1 г, 1,33 ммоль) в безводном ДХМ (6,6 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (1,45 г, 3,33 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл). Смесь фильтровали через слой MgSO<sub>4</sub> и органический растворитель перемешивали с рав-

ным объемом  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  в 30 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  до прояснения органического слоя (прибл. 10 мин). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором и сушили над  $\text{MgSO}_4$ . До удаления растворителя в вакууме остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=7:1) с получением 79-1 (750 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (79-2): к раствору бромида метилтрифенилфосфония (1,74 г, 4,89 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  при перемешивании по каплям добавляли *n*-BuLi (1,91 мл, 4,89 ммоль, 2,5 М раствор в ТГФ). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли 79-1 (750 мг, 0,81 ммоль) и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и раствор экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали досуха с получением светло-белого твердого вещества. Твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии (раствором ПЭ:ЭА=5:1) с получением 79-2 (440 мг, 60%).

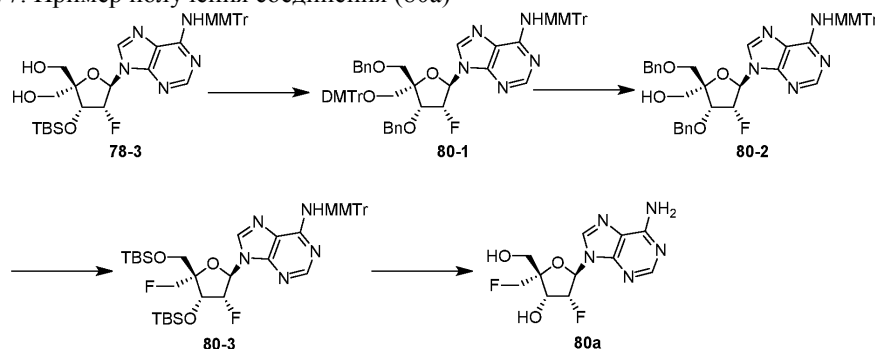
Пример получения (79-3): к раствору 79-2 (440 мг, 0,48 ммоль) в MeOH (8 мл) при КТ в атмосфере водорода добавляли Pd/C (500 мг, 10%). Смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Неочищенный 79-3 (365 мг, 83%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример получения (79а): к 79-3 (365 мг, 0,40 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (5,6 г, 0,15 ммоль) и раствор кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Завершение реакции определяли при помощи ЖХМС. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ПЭ:ЭА=3:1) с получением защищенного аминного производного (173 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. Защищенное аминное производное (100 мг, 0,18 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (4,4 мл) при  $25^\circ\text{C}$  в течение ночи. Раствор концентрировали досуха и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА=1:3) с получением 79а (40 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,14 (dd,  $J=6,0, 12,8$  Гц, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,45-4,48 (m, 1H), 3,60 (q, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 0,88 (t, 3H);

ИЭР-МС:  $m/z$  297,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 77. Пример получения соединения (80а)



Пример получения (80-1): к раствору 78-3 (4,4 г, 6,4 ммоль) в безводном пиридине (5 мл) и ДХМ (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  по каплям добавляли раствор  $\text{DMTrCl}$  (2,37 г, 7,04 ммоль) в ДХМ (5 мл). Через 2 ч реакцию гасили  $\text{CH}_3\text{OH}$  и раствор концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 100:1 до 2:1) с получением производного, защищенного DMTr (4,3 г, 68%). Производное, защищенное DMTr, (2,2 г, 2,5 ммоль) в 1 М растворе ТБАФ (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ПЭ:ЭА от 50:1 до 1:2) с получением диольного производного (1,86 г, 96%). К раствору диольного производного (1,3 г, 1,5 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли NaH (132 мг, 3,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли TBI (276 мг, 0,75 ммоль) и VnBr (558 мг, 3,3 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 10 ч. Реакцию гасили водой и растворитель выпаривали. Смесь экстрагировали ЭА и солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 100:1 до 3:1) с получением 80-1 (1,4 г, 90%) в виде белой пены.

Пример получения (80-2): к раствору 80-1 (1,3 г, 1,23 ммоль) в безводном ДХМ (17 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$  (1,57 г, 12,3 ммоль). Смесь перемешивали при  $-20$ - $10^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и смесь разбавляли ДХМ (50 мл). Смесь промывали солевым раствором и органический раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 100:1 до 1:1) с получением 80-2 (652 мг, 70%) в виде белой пены.

Пример получения (80-3): к раствору 80-2 (630 мг, 0,84 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли DAST (1,35 г, 8,4 ммоль). Смесь постепенно нагревали до  $0^\circ\text{C}$ . Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали солевым раствором. Органический

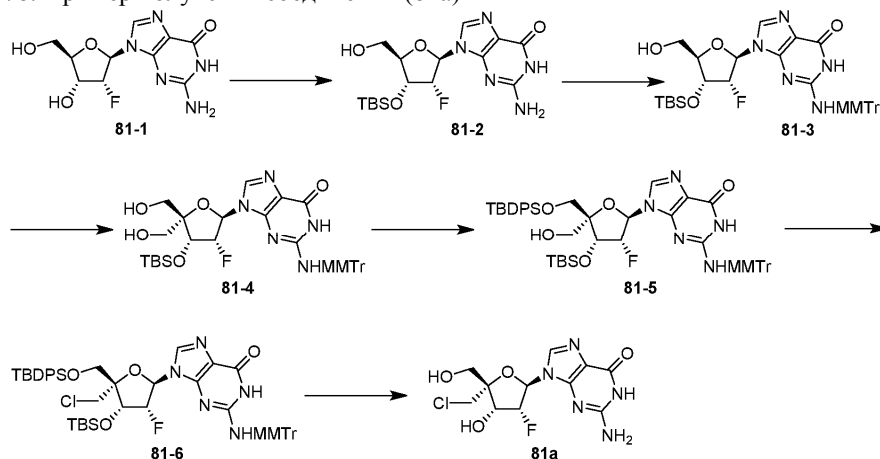
раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/ЭА от 100:1 до 2:1) с получением 80-3 в виде белого твердого вещества (302 мг, 48%).

Пример получения (80a): смесь 80-3 (210 мг, 0,28 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (200 мг) в метаноле (3 мл) перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  при 40 фунтах на кв.дюйм  $\text{H}_2$  в течение 20 ч.  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  отфильтровывали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке (раствором ДХМ/МеОН=10:1) с получением 80a (12 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,33 (dd,  $J=6,0, 13,2$  Гц, 1H), 5,79 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,66 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,52-4,80 (m, 3H), 3,80-3,82 (m, 2H).

ИЭР-МС:  $m/z$  302,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 78. Пример получения соединения (81a)



Пример получения (81-2): к раствору 81-1 (20,0 г, 70,2 ммоль) в безводном пиридине (200 мл) при  $25^\circ\text{C}$  добавляли имидазол (19,1 г, 280 ммоль) и  $\text{TBSCl}$  (42,1 г, 281 ммоль). Раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 15 ч, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{EtOAc}$ , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением производного, защищенного TBS (36,4 г, 99%). Производное, защищенное TBS, (36,5 г, 71,1 ммоль) растворяли в ТГФ (150 мл). Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), а затем  $\text{AcOH}$  (300 мл). Раствор перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 81-2 (31,2 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (81-3): к раствору 81-2 (31,2 г, 78,2 ммоль) в безводном пиридине (300 мл) добавляли  $\text{As}_2\text{O}$  (11,9 г, 117,3 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Добавляли  $\text{MMTrCl}$  (72,3 г, 234,6 ммоль) и  $\text{AgNO}_3$  (39,9 г, 234,6 ммоль) и раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Реакцию гасили добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  и раствор концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{EtOAc}$  и промывали водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:МеОН от 200:1 до 50:1) с получением аминного производного, защищенного  $\text{MMTr}$  (35,2 г, 63%). Аминное производное, защищенное  $\text{MMTr}$ , (35,2 г, 49,3 ммоль) растворяли в смеси  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (300 мл). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 20 ч. Раствор выпаривали досуха и очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:МеОН от 100:1 до 50:1) с получением 81-3 в виде желтого твердого вещества (28,6 г, 87%).

Пример получения (81-4): к раствору 81-3 (12,0 г, 17,9 ммоль) в безводном ДХМ (200 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли периодинан Десса-Мартина (11,3 г, 26,8 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, а затем при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Органический слой промывали солевым раствором (2X) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель выпаривали с получением альдегида (12,6 г), который применяли непосредственно на следующей стадии. К раствору альдегида (12,6 г, 18,0 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) добавляли 37% раствор  $\text{HCHO}$  (11,6 г, 144 ммоль) и 2н. водный раствор  $\text{NaOH}$  (13,5 мл, 27 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли  $\text{EtOH}$  (60 мл) и  $\text{NaBH}_4$  (10,9 г, 288 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , а затем экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:МеОН от 200:1 до 50:1) с получением 81-4 (7,5 г, 59%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (81-5): к раствору 81-4 (3,8 г, 5,4 ммоль) в ДХМ (40 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли пиридин (10 мл) и  $\text{DMTrCl}$  (1,8 г, 5,4 ммоль). Раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли  $\text{MeOH}$  (15 мл) и раствор концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:МеОН от 200:1 до 50:1) с получением производного, защищенного  $\text{MMTr}$ , (3,6 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. К раствору производного, защищенного  $\text{MMTr}$ , (3,6 г, 3,6 ммоль) в безводном пиридине (30 мл) добавляли  $\text{TBDPSCl}$  (2,96 г, 10,8 ммоль) и  $\text{AgNO}_3$  (1,84 г, 10,8 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь фильтровали и концентрировали.

Смесь растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а затем очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением производного, защищенного TBDPS, (3,8 г, 85,1%) в виде твердого вещества. К раствору производного, защищенного TBDPS, (3,6 г, 2,9 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) добавляли Cl<sub>2</sub>CHCOOH (1,8 мл) в безводном ДХМ (18 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. При -78°C добавляли Cl<sub>2</sub>CHCOOH (3,6 мл). Смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а затем очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением 81-5 (2,2 г, 80%).

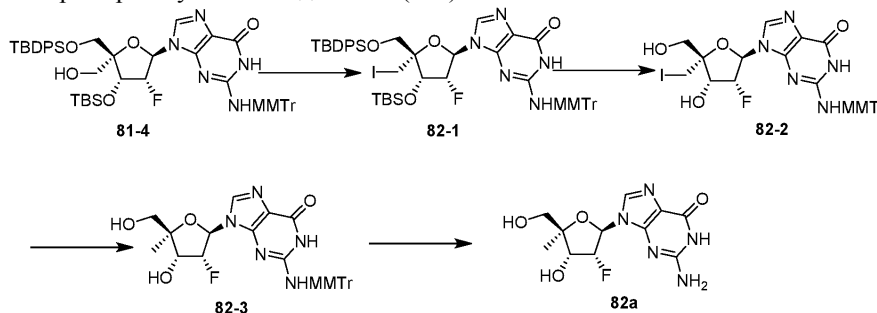
Пример получения (81-6): к охлажденному льдом раствору 81-5 (800 мг, 0,85 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) по каплям добавляли пиридин (336 мг, 4,25 ммоль) и Tf<sub>2</sub>O (360 мг, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакцию гасили ледяной водой и раствор перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали с получением неочищенного бис-(трифлатного) производного. К бис-(трифлатному) производному (790 мг, 0,73 ммоль) в безводном ДМФ (35 мл) добавляли LiCl (302 мг, 7,19 ммоль). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции определяли при помощи ЖХМС. Раствор промывали солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ДХМ/MeOH=100:1) с получением 81-6 (430 мг, 61%).

Пример получения (81a): к 81-6 (470 мг, 0,49 ммоль) в MeOH (85 мл) добавляли NH<sub>4</sub>F (8,1 г, 5,92 ммоль) и раствор кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (раствор ДХМ/MeOH=20:1) с получением диола (250 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. Диол (130 мг, 0,21 ммоль) в муравьиной кислоте (5 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Раствор концентрировали досуха и остаток в MeOH (30 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Завершение реакции определяли при помощи ЖХМС и ВЭЖХ. Растворитель удаляли и неочищенный продукт промывали EtOAc с получением 81a (58 мг, 81%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10,73 (шир, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,58 (шир, 2H), 6,08 (q, J=4,8, 9,2 Гц, 2H), 5,64 (dt, J=5,6, 52,8 Гц, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 2H), 3,64 (q, 2H).

ИЭР-МС: m/z 333,8 [M+H]<sup>+</sup>, 666,6 [2M+H]<sup>+</sup>.

Пример 79. Пример получения соединения (82a)



Пример получения (82-1): к раствору 81-4 (310 мг, 0,33 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли пиридин (130 мг, 1,65 ммоль) и Tf<sub>2</sub>O (139 мг, 0,49 ммоль), разбавленный в ДХМ. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакцию гасили ледяной водой. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением трифлатного производного (420 мг неочищенного), которое применяли непосредственно на следующей стадии. К раствору трифлатного производного (420 мг неочищенного) в безводном пентан-2-оне добавляли NaI (396 мг, 2,64 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч, а затем растворяли в EtOAc. Органический слой дважды промывали Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали на колонке (растворами ДХМ:MeOH от 300:1 до 100:1) с получением 82-1 (195 мг, 56% по итога двух стадий).

Пример получения (82-2): к раствору 82-1 (650 мг, 0,62 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NH<sub>4</sub>F (45,8 г, 12,4 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 200:1 до 20:1) с получением 82-2 (250 мг, 58%).

Пример получения (82-3): к раствору 82-2 (300 мг, 0,43 ммоль), Et<sub>3</sub>N (217 мг, 2,15 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) при перемешивании добавляли 10% Pd/C (50 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи в устройстве гидрирования (30 фунтов на кв.дюйм водорода). Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 200:1 до 20:1) с получением 82-3 в виде белого твердого вещества (180 мг, 73%).

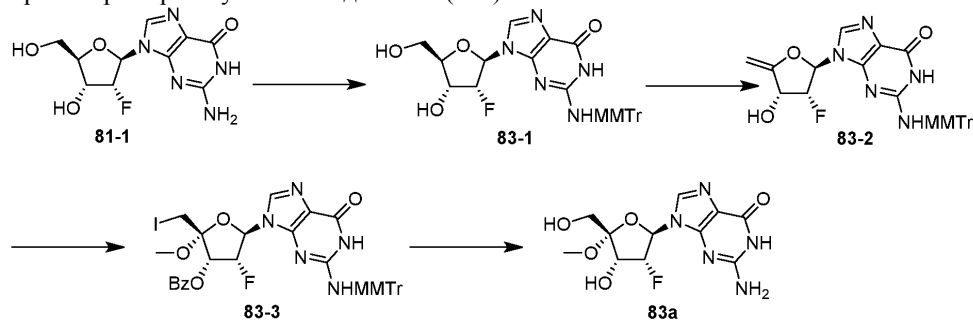


Пример получения (82a): 82-3 (110 мг, 0,19 ммоль) при 25°C растворяли в HCOOH (18 г) и H<sub>2</sub>O (6 г) и перемешивали в течение 1 ч. Раствор выпаривали досуха, остаток растворяли в MeOH (30 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Раствор выпаривали досуха и остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и промывали EtOAc с получением 82a в виде белого твердого вещества (45,3 мг, 80%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,00 (s, 1H), 6,11-6,15 (m, 1H), 5,35-5,50 (m, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 2H), 1,26 (s, 3H).

ИЭР-МС: m/z 299,76 [M+1]<sup>+</sup>, 598,66 [2M+1]<sup>+</sup>.

Пример 80. Пример получения соединения (83a)



Пример получения (83-1): 81-1 (5,7 г, 20 ммоль) три раза совместно выпаривали с пиридином, а затем растворяли в пиридине (20 мл). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли Ac<sub>2</sub>O (5,8 мл, 60 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч, а затем охлаждали до 0°C. Порциями добавляли AgNO<sub>3</sub> (8,5 г, 50 ммоль), а затем MMTrCl (15,5 г, 50 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и раствор экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 100:1 до 50:1) с получением производного, защищенного Ac, (12,1 г, 93%) в виде светло-желтого твердого вещества. Производное, защищенное Ac, (12,1 г) растворяли в метанольном растворе NH<sub>3</sub> (насыщенном). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 80:1 до 30:1) с получением 83-1 (9,2 г, 87%).

Пример получения (83-2): к раствору 83-1 (9,2 г, 16,5 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) при перемешивании добавляли имидазол (9,0 г, 132 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (34,8 г, 132 ммоль). При 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли раствор I<sub>2</sub> (26,0 г, 103 ммоль) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем реакцию гасили раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 80:1 до 30:1) с получением иодидного производного (10,3 г, 93%) в виде светло-желтого твердого вещества. К раствору иодидного производного (10,2 г, 15,3 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) при перемешивании добавляли ДБУ (4,7 г, 30,1 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Раствор разбавляли раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/EtOAc от 3:1 до 1:3) с получением 83-2 (6,2 г, 76% выход).

Пример получения (83-3): к раствору 83-2 (5,42 г, 10 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>OH (100 мл) при перемешивании добавляли PbCO<sub>3</sub> (13,7 г, 53,1 ммоль). При 0°C по каплям добавляли раствор I<sub>2</sub> (12,3 г, 48,9 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (300 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Реакцию гасили раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ (0,1% раствором HCOOH в воде и MeCN) с получением целевого метоксильного производного (2,4 г, 34%). К раствору метоксильного производного (2,4 г, 3,4 ммоль) в сухом пиридине (20 мл) при 0°C при перемешивании по каплям добавляли VzCl (723 мг, 5,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили раствором NaHCO<sub>3</sub> и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/EtOAc от 5:1 до 1:1) с получением 83-3 (2,1 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

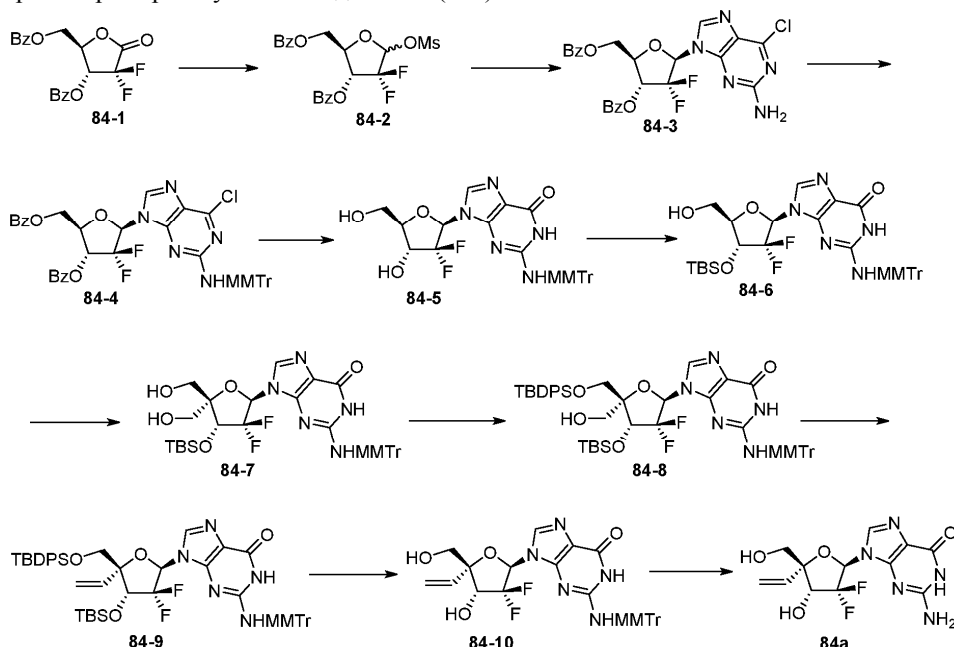
Пример получения (83a): 83-3 (2,0 г, 2,5 ммоль), VzONa (3,6 г, 25 ммоль) и 15-краун-5 (5,5 г, 25 ммоль) суспендировали в ДМФ (50 мл). Смесь перемешивали при 110-125°C в течение 5 дней. Осадок удаляли путем фильтрования и фильтрат разбавляли ЭА. Раствор промывали солевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ/ЭА от 10/1 до 2/1) с получением неочищенного производного, защищенного Vz (1,6 г, 80%). Производное, защищенное Vz, (1,6 г, 2,0 ммоль) растворяли в метанольном растворе аммиака (100 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ/MeOH от 100:1 до 20:1) с получением диольного производного в виде белого твердого вещества (410 мг, 35%). Диольное производное (200 мг, 0,34 ммоль) при 25°C растворяли в

НСООН (24 г) и H<sub>2</sub>O (6 г) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор выпаривали досуха и растворяли в MeOH (30 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Раствор выпаривали досуха и растворяли в EtOAc (50 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Затем смесь фильтровали и промывали EtOAc с получением 83а в виде белого твердого вещества (46,1 мг, 43%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,92 (s, 1H), 6,22 (dd, J=1,6, 18,8 Гц, 1H), 5,17-5,32 (m, 1H), 4,89-4,91 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,44 (s, 3H).

ИЭР-МС: m/z 316,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 81. Пример получения соединения (84а)



Пример получения (84-2): к раствору 84-1 (100,0 г, 265,9 ммоль) в сухом ТГФ (1000 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> при перемешивании добавляли Li(O-t-Bu)<sub>3</sub>AlH (318,9 мл, 318,9 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -50°C и реакцию гасили льдом и насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 1'-ОН производного (100,5 г) в виде белого твердого вещества. К раствору 1'-ОН производного (100,5 г, 265,9 ммоль) в сухом ДХМ (600 мл) при 0°C при перемешивании по каплям добавляли NEt<sub>3</sub> (110 мл) и MsCl (45,5 г, 298,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию при 0°C гасили ледяной водой и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 50:1 до 5:1) с получением 84-2 (113,4 г, выход: 93,9%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (84-3): к суспензии 6-хлор-9H-пирин-2-амина (70,1 г, 414,7 ммоль), ГМДС (гексаметилдисилазан) (480 мл) и (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,8 г) добавляли сухой ДХЭ (400 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 18 ч, а затем охлаждали до КТ. К раствору силилированного 2-амино-6-хлорпурина добавляли 84-2 (78,0 г, 171,1 ммоль) и TMSOTf (60 мл, 331,9 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, концентрировали и нейтрализовывали раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученный осадок отфильтровывали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате очистки колоночной хроматографии с силикагелем (растворы ПЭ:ЭА от 5:1 до 2:1) получали 84-3 (10,8 г, выход: 11,9%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример получения (84-4): к суспензии 84-3 (30,0 г, 56,6 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли MMTTrCl (34,9 г, 113,2 ммоль) и AgNO<sub>3</sub> (19,3 г, 113,2 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли коллидин (18,0 г, 150 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 12 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ и промывали раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате очистки на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 20:1 до 3:1) получали 84-4 (35,0 г, выход: 77,9%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,94-7,96 (m, 4H), 7,05-7,58 (m, 18H), 6,62-6,67 (m, 2H), 6,55 (dd, J=6,0 Гц, J=9,6 Гц, 1H), 5,60-5,66 (m, 1H), 4,69-4,76 (m, 2H), 4,55-4,58 (m, 1H), 3,64 (s, 1H).

ИЭР-МС: m/z 802 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (84-5): к раствору 84-4 (35,0 г, 43,6 ммоль) в сухом MeOH (400 мл) при перемешивании добавляли NaOMe (23,5 г, 436 ммоль) и 2-меркаптоэтанол (30,6 г, 392,4 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. pH доводили до 9-10 при помощи CO<sub>2</sub>. Осадок фильтровали и фильтрат концентрировали. В результате очистки на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 1:1) получали чистый 84-5 (24,0 г, 95,7% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример получения (84-6): к раствору 84-5 (24,0 г, 41,7 ммоль) в пиридине (250 мл) при 0°C добавляли DMTrCl (28,2 г, 83,5 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 15 ч. Добавляли MeOH (50 мл) и смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой.

Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением первого промежуточного соединения (27,6 г) в виде желтого твердого вещества. К раствору первого промежуточного соединения (27,6 г, 31,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли имидазол (4,3 г, 63 ммоль) и TBSCl (9,5 г, 63 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Раствор промывали NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 100:1) с получением второго промежуточного соединения (30,2 г) в виде желтого твердого вещества. К раствору второго промежуточного соединения (30,2 г, 30,4 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) добавляли Cl<sub>2</sub>CHCOOH (20 мл) в безводном ДХМ (500 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. При -78°C добавляли Cl<sub>2</sub>CHCOOH (30 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а затем очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 30:1) с получением 84-6 (18,0 г, 62,5%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,16-7,38 (m, 12H), 6,79-6,83 (m, 2H), 6,42 (dd, J=4,4 Гц, J=10,0 Гц, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 3,92 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,11-0,13 (m, 6H).

ИЭР-ЖХМС: m/z 690,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения (84-7): 84-6 (7,0 г, 10,0 ммоль) при 0°C добавляли к суспензии DMP (10,6 г, 25 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром (100 мл). Смесь фильтровали через слой MgSO<sub>4</sub>. Органический растворитель перемешивали с равным объемом Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O в 100 мл насыщенного NaHCO<sub>3</sub> до прояснения органического слоя (10 мин). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме с получением третьего промежуточного соединения в виде красного твердого вещества (6,5 г, 95%). К раствору третьего промежуточного соединения (6,5 г, 9,5 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли 37% раствор CH<sub>2</sub>O (6,0 мл, 60 ммоль) и 2n. водный раствор NaOH (9,5 мл, 19 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем нейтрализовывали AcOH до pH 7. Добавляли EtOH (30 мл) и NaBH<sub>4</sub> (3,8 г, 100 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, а затем реакцию экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В результате очистки на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 30:1) получали 84-7 (4,2 г, 58,3%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (84-8): к раствору 84-7 (4,2 г, 5,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) при -20°C добавляли пиридин (5 мл) и DMTrCl (1,9 г, 5,8 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (15 мл), а затем концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением четвертого промежуточного соединения (1,3 г) в виде желтого твердого вещества. К раствору четвертого промежуточного соединения (1,3 г, 1,3 ммоль) в безводном пиридине (15 мл) добавляли TBDPSCl (1,1 г, 3,9 ммоль) и AgNO<sub>3</sub> (0,68 г, 4,0 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Смесь фильтровали, концентрировали, растворяли в EtOAc и промывали соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В результате очистки на колонке с силикагелем (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 100:1) получали пятое промежуточное соединение (1,4 г) в виде твердого вещества. К раствору пятого промежуточного соединения (1,4 г, 1,1 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) добавляли Cl<sub>2</sub>CHCOOH (0,7 мл) в безводном ДХМ (18 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. При -78°C добавляли Cl<sub>2</sub>CHCOOH (1,5 мл) и смесь перемешивали при -20°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В результате очистки на колонке с силикагелем (растворами ДХМ : MeOH от 200:1 до 50:1) получали 84-8 (650 мг, 11,6%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (84-9): к раствору пиридина (521 мг, 6,59 ммоль) в безводном ДМСО (5 мл) при 10°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли ТФК (636 мг, 5,58 ммоль). Смесь перемешивали до образования прозрачного раствора. К указанному раствор (0,8 мл) при КТ в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли смесь 84-8 (650 мг, 0,68 ммоль) и ДЦК (410 мг, 2,0 ммоль) в безводном ДМСО (5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение ночи. Добавляли воду (30 мл). Смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ. Органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 1:1) с получением шестого промежуточного соединения (600 мг) в виде желтого твердого вещества. К раствору бромид метилтрифенилфосфония (714 мг, 2,0 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) при -78°C при перемешивании по каплям в течение 1 мин добавляли n-BuLi (0,8 мл, 2,0 ммоль, 2,5 М раствор в ТГФ). Перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч. К смеси добавляли шестое промежуточное соединение (600 мг, 0,63 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и раствор экстрагировали EtOAc. Объединенную

органическую фазу сушили с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали досуха с получением светло-желтой маслянистой жидкости. Маслянистую жидкость очищали при помощи колоночной хроматографии (растворами ДХМ:MeOH от 200:1 до 50:1) с получением 84-9 (250 мг, 38,5%) в виде желтого твердого вещества.

Пример получения (84-10): 84-9 (250 мг, 0,26 ммоль) растворяли в ТГФ (5,0 мл). При 20°C добавляли ТБАФ (131 мг, 0,5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Раствор выпаривали досуха. Остаток растворяли в ЭА (50 мл) и промывали водой (2X). Раствор выпаривали досуха и очищали на колонке с силикагелем (растворами ПЭ:ЭА от 10:1 до 1:2) с получением 84-10 (57,6 мг, 36,9%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,15-7,38 (m, 12H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,44 (dd,  $J=2,0$  Гц,  $J=10,0$  Гц, 1H), 6,01 (dd,  $J=11,2$  Гц,  $J=17,6$  Гц, 1H), 5,51 (dd,  $J=1,6$  Гц,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5,35 (dd,  $J=1,6$  Гц,  $J=17,2$  Гц, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (dd,  $J=2,0$  Гц,  $J=12,8$  Гц, 1H), 3,52 (dd,  $J=2,0$  Гц,  $J=12,8$  Гц, 1H).

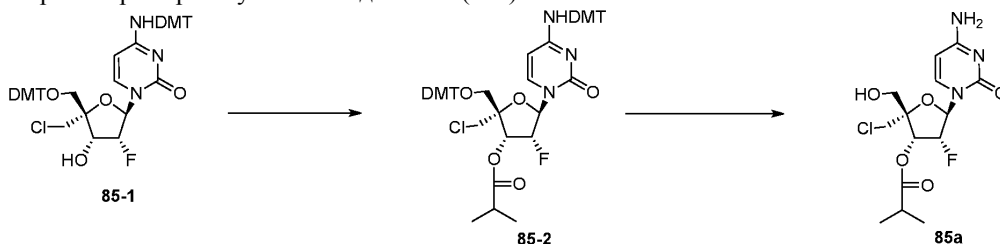
ИЭР-ЖХМС:  $m/z$  602,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения (84a): раствор 84-10 (27 мг) в 1,5 мл 80% раствора муравьиной кислоты выдерживали при КТ в течение 4,5 ч, а затем концентрировали досуха. Остаток смешивали с водой и лиофилизировали. Добавляли MeOH (1,5 мл) и ТЭА (0,1 мл) и смесь концентрировали. Осадок в растворе MeOH и EtOAc отфильтровывали и промывали EtOAc с получением 84 (9,3 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,44 (s, 1H), 6,57 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 6,05 (dd,  $J=17,6$  Гц, 10,8 Гц, 1H), 5,45 (dd,  $J=17,6$  Гц,  $J=1,6$  Гц, 1H), 5,37 (dd,  $J=10,8$  Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,78 (dd,  $J=18,4$  Гц, 17,2 Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H), 3,56 (dd,  $J=12,4$  Гц, 2,0 Гц, 1H);

ИЭР-МС:  $m/z$  328,4  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Пример 82. Пример получения соединения (85a)



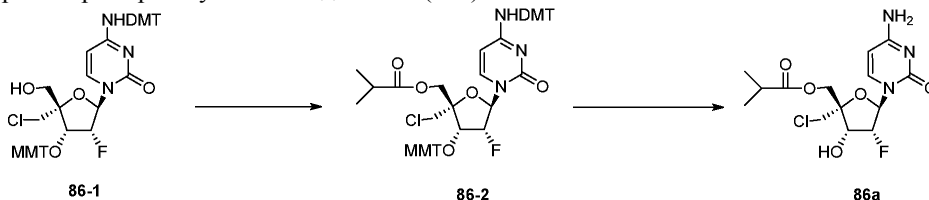
Пример получения (85-2): смесь 85-1 (200 мг; 0,22 ммоль) в пиридине (2,5 мл) и изомасляном ангидриде (44 мкл; 1,2 экв.) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водой. Органический слой промывали 1н. раствором лимонной кислоты, водой, насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Смесь сушили с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель выпаривали и остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов гексан/EtOAc (с градиентом от 30 до 100%) с получением 85-2 (0,16 г, 75%).

Пример получения (85a): раствор 85-2 (0,16 г; 0,16 ммоль) в 80% водном растворе  $\text{HCOOH}$  (5 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, а затем смесь совместно выпаривали с толуолом. В результате очистки на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-10%) получали 85a (43 мг, 74%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6$ ): 57,75 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,07 (dd, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,55 (dd, 1H), 5,43 (dt, 1H), 5,43 (t, 1H), 3,79 (dd, 2H), 3,63 (ddd, 2H), 2,64 (sept, 1H), 1,12 (d, 6H).

МС:  $m/z=362,1$   $[\text{M}+1]$ .

Пример 83. Пример получения соединения (86a)



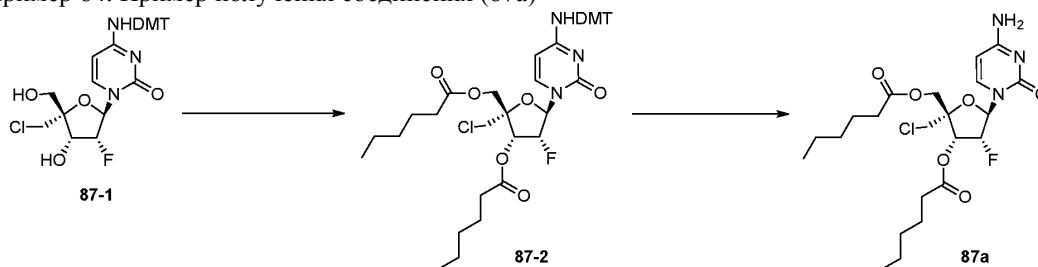
Пример получения (86-2): 86-2 получали с применением способа, аналогичного способу получения 85-2, с применением: 86-1 (220 мг; 0,22 ммоль), (2,5 мл), изомасляного ангидрида (0,13 мл; 3,6 экв.), EtOAc (30 мл) и растворов гексан/EtOAc (с градиентом от 30 до 100%) с получением 86-2 (175 мг, 85%).

Пример получения (86a): 86a получали с применением способа, аналогичного способу получения 85a, с применением: 86-2 (117 мг; 0,13 ммоль), 80% водного раствора  $\text{HCOOH}$  (4 мл) и растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-10%) с получением 86a (36 мг, 77%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta$  7,58 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,24 (ddd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,22 (dd, 2H), 3,80 (dd, 2H), 2,58 (sept, 1H), 1,08, 1,07 (2d, 6H).

МС:  $m/z=364$   $[\text{M}+1]$ .

Пример 84. Пример получения соединения (87а)



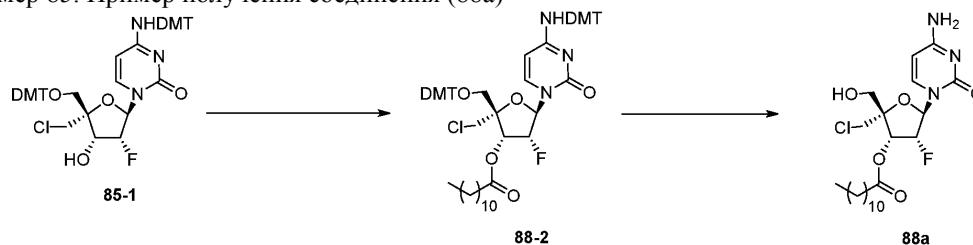
Пример получения (87-2): 87-2 получали с применением способа, аналогичного способу получения 46-2, с применением: 87-1 (178 мг, 0,3 ммоль), гексанового ангидрида (0,14 мл, 2 экв.), пиридина (3 мл) с получением 87-2 (120 мг, 50%).

Пример получения (87а): 87а получали с применением способа, аналогичного способу получения 85а, с применением: 87-2 (120 мг, 0,15 ммоль), 80% водного раствора HCOOH и растворов CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (с градиентом 4-10%) с получением 87а (62 мг, 85%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,2 (шир, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,8 (шир, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,77 (dd, 1H), 5,64 (dd, 1H), 5,51 (ddd, 1H), 4,43 (dd, 2H), 3,82 (dd, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,31 (m, 8H), 0,82 (m, 6H).

МС: m/z=488 [M-1].

Пример 85. Пример получения соединения (88а)



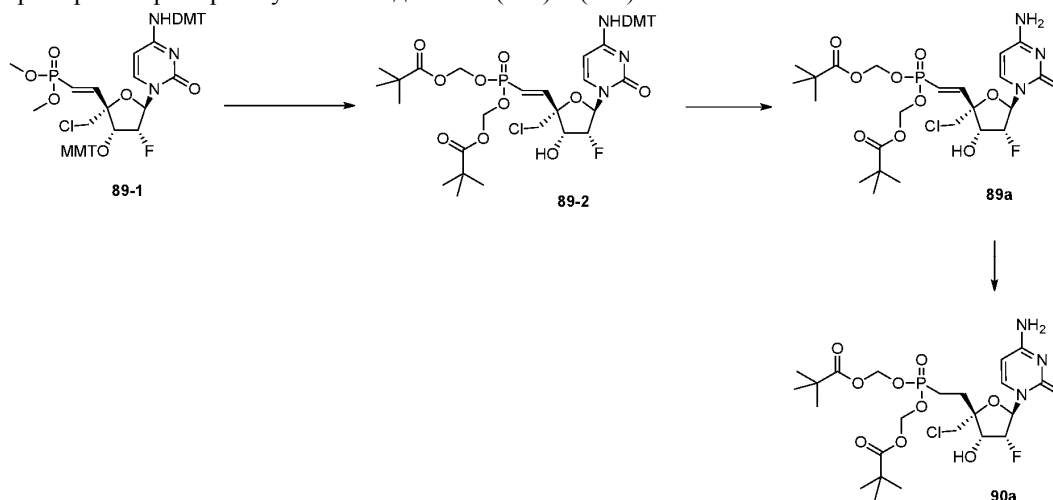
Пример получения (88-2): 88-2 получали с применением способа, аналогичного способу получения 85-2, с применением: 85-1 (220 мг; 0,24 ммоль), пиридина (3 мл), додеканового ангидрида (0,12 г; 1,3 экв.)/ EtOAc (50 мл) и растворов гексан/EtOAc (с градиентом от 25 до 80%) с получением 88-2 (0,22 г, 85%).

Пример получения (88а): 88а получали с применением способа, аналогичного способу получения 85а, с применением: 88-2 (0,19 г; 0,17 ммоль), 80% водного раствора HCOOH (5 мл) и растворов CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (с градиентом 4-10%) с получением 88а (66 мг, 82%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,77 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,07 (dd, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,60 (dd, 1H), 5,55 (ddd, 1H), 5,43 (t, 1H), 3,78 (dd, 2H), 3,65 (ddd, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,24 (m, 16H), 0,85 (m, 3H).

МС: m/z=474 [M-1].

Пример 86. Пример получения соединения (89а) и (90а)



Пример получения (89-2): к раствору 89-1 (175 мг; 0,18 ммоль) в MeCN (2,5 мл) при 0°C добавляли TMSBr (0,28 мл; 10 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, выпаривали и обрабатывали водой. Полученное белое твердое вещество отфильтровывали, сушили и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Затем белое твердое вещество растворяли в НМП (н-метил-2-пирролидон) (2 мл) и обрабатывали ДИПЭА (94 мкл; 3 экв.) и пивалоилксиметилиодидом (84 мкл; 3 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 дня, а затем рас-

пределяли между водой (20 мл) и трет-бутилметилловым эфиром (ТБМЭ; 60 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. Объединенные водные смывы повторно экстрагировали ТБМЭ (2×20 мл). Объединенный органический экстракт сушили и очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$  (с градиентом 2-10%) с получением 89-2 (42 мг, 26%).

Пример получения (89а): раствор 89-2 в 80% водном растворе  $\text{HCOOH}$  перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, а затем смесь совместно выпаривали с толуолом. В результате очистки на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-15%) получали 89а (17 мг, 74%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,47 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,04 (dd, 1H), 5,77-5,71 (m, 2H), 5,53 (m, 4H), 5,18 (ddd, 1H), 5,60 (dd, 1H), 3,77 (dd, 2H), 1,08 (m, 18H).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  17,64.

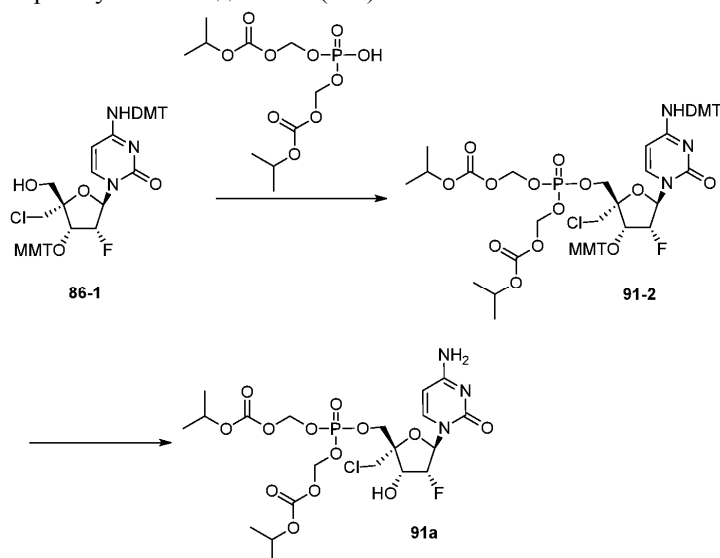
МС:  $m/z=598$  [M+1].

Пример получения (90а): смесь 89а (12 мг; 0,02 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (1 мл) и  $\text{Pd/C}$  (10%; 2,5 мг) перемешивали при атмосферном давлении в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита. Растворитель выпаривали и продукт очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-17%) с получением 90а (6 мг, 50%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,51 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,65-5,54 (m, 5H), 5,20 (ddd, 1H), 5,60 (dd, 1H), 3,70 (dd, 2H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,13 (m, 18H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  33,16.

МС:  $m/z=600$  [M+1].

Пример 87. Пример получения соединения (91а)



Пример получения (91-2): к раствору бис-(изопропилоксикарбонилосиметил)фосфата триэтиламиния (0,33 ммоль, полученного из 110 мг бис-(РОС)фосфата и 0,1 мл  $\text{Et}_3\text{N}$ ) в ТГФ (2 мл) добавляли 86-1 (100 мг; 0,11 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (0,19 мл; 10 экв.),  $\text{VOP-Cl}$  (140 мг; 5 экв.) и 3-нитро-1,2,4-триазол (63 мг; 5 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин, а затем разбавляли с применением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Смесь сушили с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель выпаривали и остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов гексан/ $\text{EtOAc}$  (с градиентом 40-100%) с получением 91-2 (117 мг, 90%).

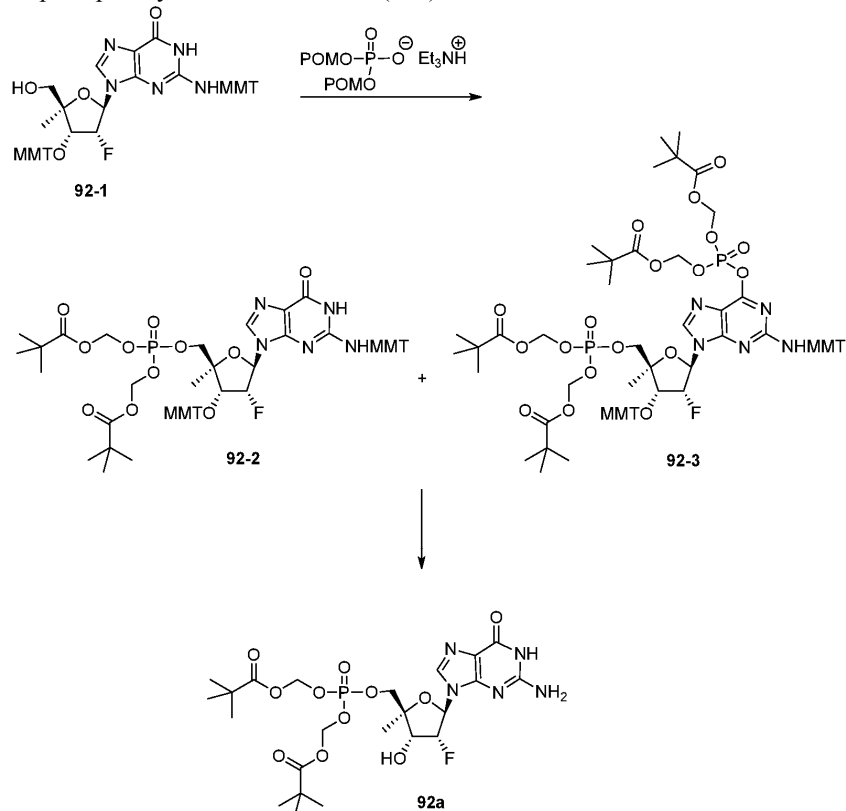
Пример получения (91а): 91а получали с применением способа, аналогичного способу получения 85а с применением: 91-2 (87 мг; 0,07 ммоль), 80% водного раствора  $\text{HCOOH}$  (5 мл) и растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-15%) с получением 91а (36 мг, 85%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,67 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,1 (шир, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,62 (m, 4H), 5,22 (dm, 1H), 4,98 (шир, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,88 (dd, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,28 (d, 6H);

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -4,49.

МС:  $m/z=606$  [M+1].

## Пример 88. Пример получения соединения (92a)



Пример получения (92-2) и (92-3): к раствору бис-(POM)фосфата триэтиламиния (0,48 ммоль, полученного из 176 мг бис-(POM)фосфата и 0,15 мл  $\text{Et}_3\text{N}$ ) в ТГФ (2 мл) добавляли 92-1 (150 мг; 0,18 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (0,31 мл; 10 экв.), ВОР-С1 (229 мг; 5 экв.) и 3-нитро-1,2,4-триазол (103 мг; 5 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин, а затем разбавляли с применением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и солевым раствором. Смесь сушили с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель выпаривали и остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /i-PrOH (с градиентом 2-10%) с получением 92-2 (44 мг, 21%) и 92-3 (73 мг, 28%).

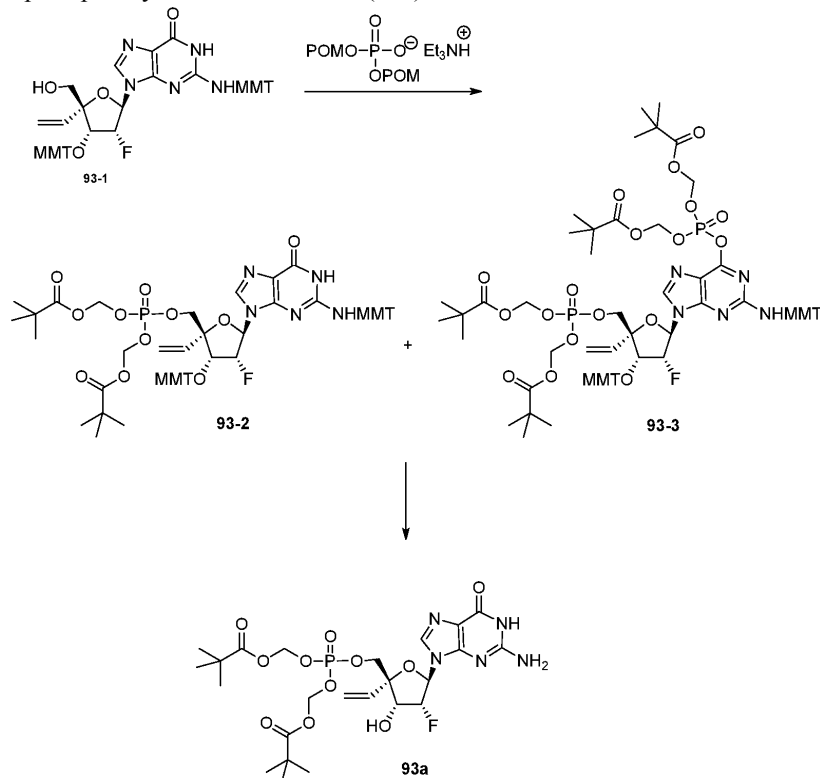
Пример получения (92a): смесь 92-2 и 92-3 (73 мг и 44 мг) и 80% водного раствора  $\text{HCOOH}$  (3 мл) грели при  $35^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Растворитель выпаривали, а затем смесь совместно выпаривали с толуолом. Растворитель выпаривали и остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (с градиентом 4-10%) с получением 92a (40 мг, 75%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,6 (шир, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,44 (шир, 2H), 5,99 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,53-5,27 (2m, 6H), 4,39 (dt, 1H), 4,04 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,06, 1,08 (2 s, 18H).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  -4,09.

МС:  $m/z=608$  [M+1].

## Пример 89. Пример получения соединения (93а)



Пример получения (93-2) и (93-3): 93-2 и 93-3 (68 и 80 мг соответственно) получали из 93-1 (200 мг; 0,23 ммоль) и бис-(РОМ)фосфата (230 мг) с ДИПЭА (0,4 мл), ВорС1 (290 мг) и 3-нитро-1,2,4-триазолом (130 мг) в ТГФ (3 мл) с применением способа, аналогичного способу получения 92-2 и 92-3 из 92-1.

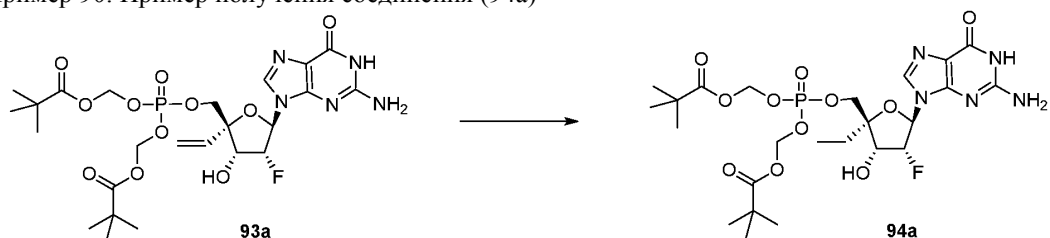
Пример получения (93а): 93-2 и 93-3 (68 мг и 80 мг соответственно) превращали в 93 (42 мг) с применением муравьиной кислоты при помощи способа, аналогичного способу получения 92 из 92-2 и 92-3.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,73 (s, 1H), 6,46 (шир, 2H), 6,04 (dd, 1H), 5,91 (dd, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,48 (d, 4H), 5,33 (m, 1H), 5,24 (ddd, 1H), 4,60 (dt, 1H), 4,07 (m, 2H), 1,07, 1,06, 1,05 (4s, 18H).

<sup>31</sup>Р-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -4,37.

МС: m/z=620 [M+1].

## Пример 90. Пример получения соединения (94а)



К раствору 93а (53 мг; 0,09 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 10% Pd/C (10 мг). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали. В результате очистки на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением растворов CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (с градиентом 4-11%) получали 94а (45 мг, 81%).

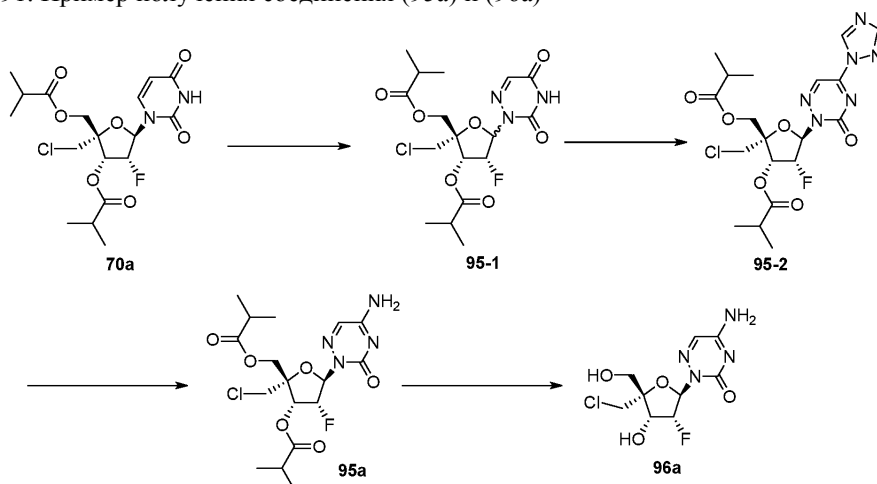
<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,6 (шир, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,4 (шир, 2H), 5,97 (dd, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,60-5,44 (m, 5H), 4,37 (m, 1H), 4,11 (ddd, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,09, 1,06 (2 s, 18H), 0,81 (7, 3H);

<sup>31</sup>Р-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -4,10.

МС: m/z=622 [M+1].



## Пример 91. Пример получения соединения (95а) и (96а)



Пример получения (95-1): к раствору 5-амино-2H-[1,2,4]триазин-3-она (180 мг, 1,5 ммоль) в ГМДС добавляли каталитическое количество  $(\text{NH}_4)_4\text{SO}_4$ . Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. ГМДС выпаривали с получением неочищенного продукта. К раствору неочищенного продукта в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  добавляли 70a (220 мг, 0,5 ммоль) и  $\text{TMSOTf}$  (0,45 мл, 2,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч в герметизированной пробирке. Реакцию гасили  $\text{NaHCO}_3$  и смесь разбавляли ЭА. Органический растворитель удаляли и остаток очищали сперва при помощи преп. ТСХ, а затем при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,5% раствором  $\text{HCOOH}$  в воде и  $\text{MeCN}$ ) с получением чистого 95-1 (100 мг, 46%).

Пример получения (95-2): к раствору 95-1 (80 мг, 0,18 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  добавляли 1,2,4-триазол (911 мг, 11,7 ммоль) и ТЭА (1,45 г, 14,4 ммоль). Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли  $\text{POCl}_3$ . Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между ЭА и водой. Органический слой концентрировали с получением неочищенного 95-2 (80 мг, 90%).

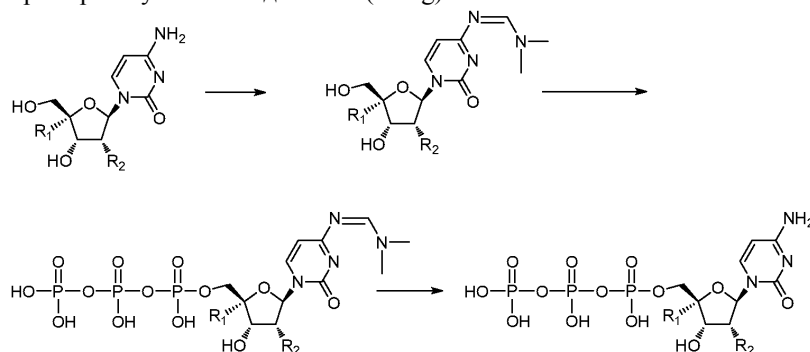
Пример получения (95а): 95-2 (90 мг, 0,18 ммоль) растворяли в 20 мл насыщенного раствора аммиака в ТГФ. Полученный раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем (раствором ЭА:ПЭ=6:1) с получением 95а в виде белого твердого вещества (70 мг, 70%).

Пример получения (96а): 95а (70 мг, 0,16 ммоль) растворяли в 20 мл насыщенного раствора аммиака в  $\text{MeOH}$ . Полученный раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,5% раствором  $\text{HCOOH}$  в воде и  $\text{MeCN}$ ) с получением 96а (5 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,57 (s, 1H), 6,35 (dd,  $J=3,6$  Гц,  $J=15,6$  Гц, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 4,70 (dd,  $J=4,8$  Гц,  $J=16,2$  Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,71 (d,  $J=1,6$  Гц, 2H).

ИЭР-ВП-МС:  $m/z$  295,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 92. Пример получения соединения (97а-г)

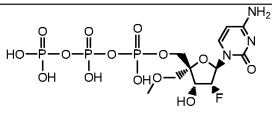
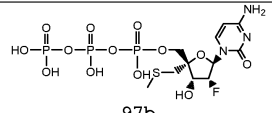
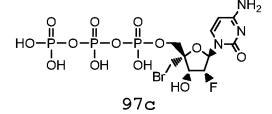
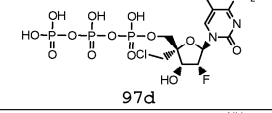
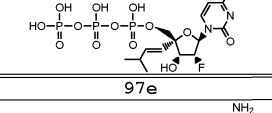
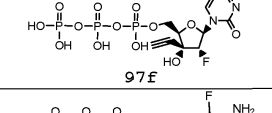
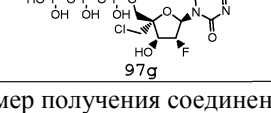


Сухой нуклеозид (0,05 ммоль) растворяли в смеси ДМФ (3 мл) и ДМА-ДМФ (0,04 мл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 4ч, а затем выпаривали досуха. Остаток растворяли в смеси  $\text{PO}(\text{OMe})_3$  (0,7 мл) и пиридина (0,3 мл). Смесь выпаривали в вакууме при  $42^\circ\text{C}$  в течение 15 мин, а затем охлаждали до КТ. Добавляли N-метилимидазол (0,009 мл, 0,11 ммоль), а затем  $\text{POCl}_3$  (9 мкл, 0,11 ммоль). Смесь выдерживали при КТ в течение 20-40 мин. Протекание реакции контролировали при помощи ЖХМС и отслеживали по появлению соответствующего нуклеозид-5'-монофосфата. После завершения реакции добавляли пиродифосфат тетрабутиламмония (150 мг), а затем ДМФ (0,5 мл) с получением гомогенного раствора. После 1,5 ч при температуре окружающей сре-

ды реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Смесь загружали в колонку HiLoad 16/10 с Q-сефарозой для ВЭЖХ и разделение проводили с линейным градиентом NaCl от 0 до 1н. раствора в 50 мМ трис-буфере (pH 7,5). Трифосфат (97a-f) элюировали при 75-80% В. Соответствующие фракции концентрировали. Остаток растворяли в 5% растворе гидроксида аммония, выдерживали при КТ в течение 15 мин и концентрировали. Обессоливание проводили при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). Для элюирования применяли линейный градиент метанола от 0 до 30% в 50 мМ триэтиламмоний-ацетатном буфере (pH 7,5). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали и 3 раза лиофилизировали для удаления избытка буфера.

Таблица 4

Трифосфаты, полученные по примеру 92

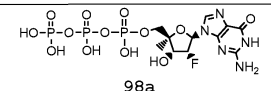
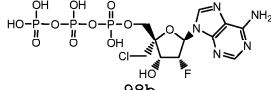
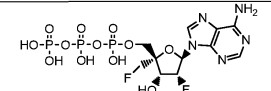
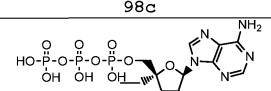
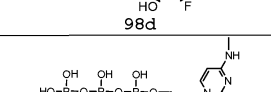
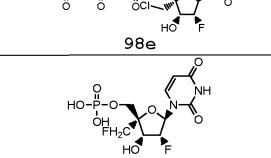
Структура	МС (М-1)	P (α)	P (β)	P (γ)
 97a	528,0	-6,71 -6,82 (d)	-21,43 (t)	-11,35 - 11,47 (d)
 97b	544,0	- 6,25 (bs)	- 21,45 (bs)	-11,44 - 11,56 (d)
 97c	575,7	-8,86 -9,00 (d)	-22,95 (t)	-11,81 - 11,94 (d)
 97d	545,9	-9,41 -9,44 (d)	-23,04 (t)	-12,00 - 12,13 (d)
 97e	552,1	-10,32 - 10,44 (d)	-23,26 (t)	-11,84 - 11,96 (d)
 97f	508,4	-8,30 (bs)	- 22,72 (bs)	-11,51 - 11,63 (d)
 97g	550,1	-9,17 -9,29 (d)	-23,04 (t)	-11,97 - 12,09 (d)

Пример 93. Пример получения соединения (98a-e) и (99a).

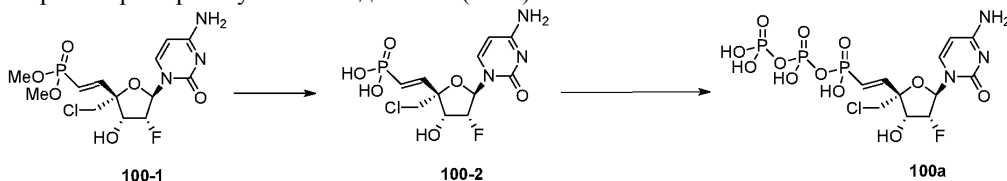
Сухой нуклеозид (0,05 ммоль) растворяли в смеси PO(OMe)<sub>3</sub> (0,7 мл) и пиридина (0,3 мл). Смесь выпаривали в вакууме при 42°C в течение 15 мин, а затем охлаждали до КТ. Добавляли N-метилимидазол (0,009 мл, 0,11 ммоль), а затем POCl<sub>3</sub> (9 мкл, 0,11 ммоль). Смесь выдерживали при КТ в течение 20-40 мин. Протекание реакции контролировали при помощи ЖХМС и отслеживали по появлению соответствующего нуклеозид-5'-монофосфата. После завершения реакции добавляли пирофосфат тетрабутиламмония (150 мг), а затем ДМФ (0,5 мл) с получением гомогенного раствора. После 1,5 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Смесь загружали в колонку HiLoad 16/10 с Q-сефарозой для ВЭЖХ. Разделение проводили с линейным градиентом NaCl от 0 до 1н. раствора в 50 мМ трис-буфере (pH 7,5). Трифосфат (98a-e) элюировали при 75-80% В. Соответствующие фракции концентрировали. Обессоливание проводили при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). Для элюирования применяли линейный градиент метанола от 0 до 30% в 50 мМ триэтиламмоний-ацетатном буфере (pH 7,5). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали и 3 раза лиофилизировали для удаления избытка буфера.

Таблица 5

Соединения, полученные по примеру 93

Структура	MC (M-1)	P (α)	P (β)	P (γ)
	538,0	-5,21 -5,33 (d)	-20,56 (t)	-11,09 - 11,20 (t)
	556,2	- 10,85 (bs)	- 23,11 (bs)	-11,76 - 11,88 (d)
	540,4	-8,86 (bs)	-23,84 (t)	-11,68 - 11,80 (d)
	536,0	-9,35 -9,47 (d)	-23,05 (t)	-11,60 - 11,72 (d)
	545,9	-10,54 -10,66	-23,26	-11,80 - 11,93 (d)
	357,2	1,42 (s)	Н/Д	Н/Д

Пример 94. Пример получения соединения (100a)



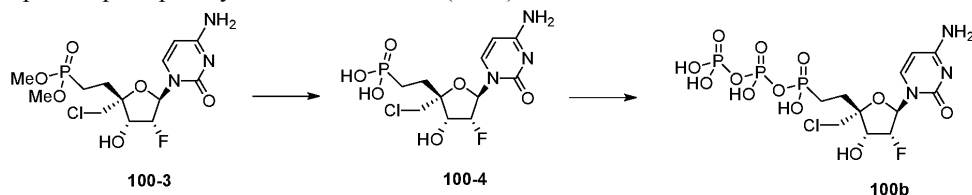
Пример получения (100-2): к ледяному раствору 100-1 (22 мг; 0,055 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли TMSBr (80 мкл; 10 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Водный слой промывали Et<sub>2</sub>O, нейтрализовывали триэтиламмоний-бикарбонатным буфером и лиофилизировали с получением триэтиламмонийной соли 100-2.

Пример получения (100a): 100-2 переводили в безводную форму при помощи совместного выпаривания с пиридином и толуолом. Безводный 100-2 растворяли в ГМФА (гексаметилфосфотриамид) (1 мл) и добавляли 1,1-карбонилдимидазол (32 мг; 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Добавляли раствор пирофосфата тетрабутиламмония (0,22 г; ~0,2 ммоль) в ДМФ (2 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли триэтиламмоний-ацетатным буфером и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом 0-60% В (А: 50 mM водный ТЭАА, В: 50 mM раствор ТЭАА в MeOH) и повторно очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом 0-30% В с получением 100a.

<sup>31</sup>P-ЯМР (D<sub>2</sub>O): δ 3,22 (d, 1P), -8,21 (шир, 1P), -22,91 (шир, 1P).

МС: m/z=528 (M-1).

Пример 95. Пример получения соединения (100b)



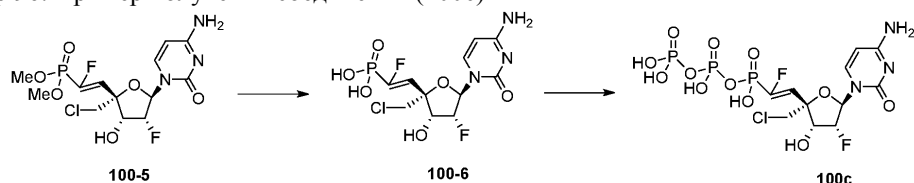
Пример получения (100-4): 100-4 получали из 100-3 (54 мг; 0,13 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) с TMSBr (0,18 мл) с применением способа, аналогичного описанному в примере получения 100-2.

Пример получения (100b): 100b получали из 100-4 в ГМФА (2 мл) с КДИ (84 мг) и пирофосфатом тетрабутиламмония (0,5 г) в ДМФ (2 мл) с применением способа, аналогичного описанному в примере получения 100a.

<sup>31</sup>P-ЯМР (D<sub>2</sub>O): δ 17,90 (d, 1P), -9,00 (d, 1P), -22,91 (t, 1P).

МС:  $m/z=530$  (M-1).

Пример 96. Пример получения соединения (100с)



Пример получения (100-6): 100-6 получали из 100-5 (40 мг; 0,09 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) с TMSBr (0,1 мл) с применением способа, аналогичного описанному в примере получения 100-2.

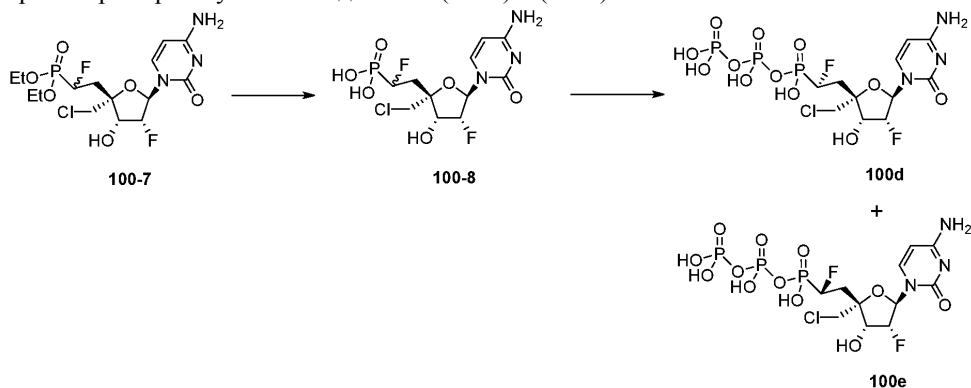
Пример получения (100с): 100с получали из 100-6 в ГМФА (1,5 мл) с КДИ (50 мг) и пирофосфатом тетрабутиламмония (0,3 г) с применением способа, аналогичного описанному в примере получения 100а.

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -7,13 (шир, 1P), -10,14 (d, 1P), -22,84 (шир, 1P).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -117,53 (dd, 1F), -197,8 (m, 1F).

МС:  $m/z=545,5$  (M-1).

Пример 97. Пример получения соединения (100d) и (100е)



Пример получения (100-8): к ледяному раствору диастереомеров 100-7 (35 мг; 0,08 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли TMSBr (0,1 мл; 10 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток распределяли между водой и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Водный слой промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , нейтрализовывали триэтиламоний-бикарбонатным буфером и лиофилизировали с получением триэтиламонийной соли 100-8.

Пример получения (100d) и (100е): 100-8 переводили в безводную форму при помощи совместного выпаривания с пиридином и толуолом. Безводный 100-8 растворяли в ДМФ (1,5 мл) и добавляли КДИ (54 мг; 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 7 ч. Добавляли раствор пирофосфата тетрабутиламмония (0,3г; ~0,3 ммоль) в ДМФ (4 мл). Смесь перемешивали при КТ в 3 дней. Смесь разбавляли триэтиламоний-ацетатным буфером. В результате двух последовательных обращенно-фазовых ВЭЖХ с градиентом 0-60% В (А: 50 мМ водный ТЭАА, В: 50 мМ раствор ТЭАА в MeOH) и 0-40% В получали 100d и 100е в виде индивидуальных диастереомеров.

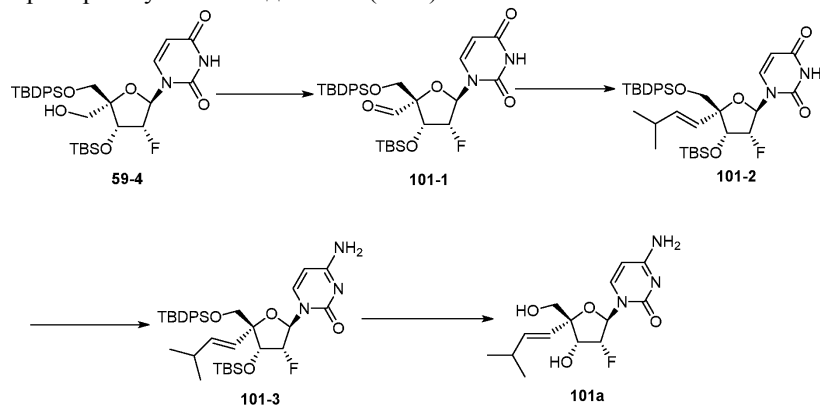
100d:  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  4,28 (dd, 1P), -6,37 (d, 1P), -22,36 (t, 1P).

МС:  $m/z=548,1$  (M-1).

100е:  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  4,13 (dd, 1P), -6,38 (d, 1P), -22,46 (t, 1P).

МС:  $m/z=548,1$  (M-1).

Пример 98. Пример получения соединения (101а)



Пример получения (101-1): к раствору 59-4 (1,5 г, 2,39 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (5,2 г, 11,95 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь вливали в водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Органический слой промывали соле-

вым раствором, сушили с безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением неочищенного 101-1 (1,5 г) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример получения (101-2): к смеси бром(изобутил)трифенилфосфорана (4,8 г, 12,03 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли *t*-BuOK (11,2 мл, 11,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. При  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли раствор 101-1 (1,0 г, 1,6 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили и концентрировали с получением остатка, который очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (5% раствором  $\text{EtOAc}$  в ПЭ) с получением 101-2 (793 мг, 74,4%) в виде белого твердого вещества.

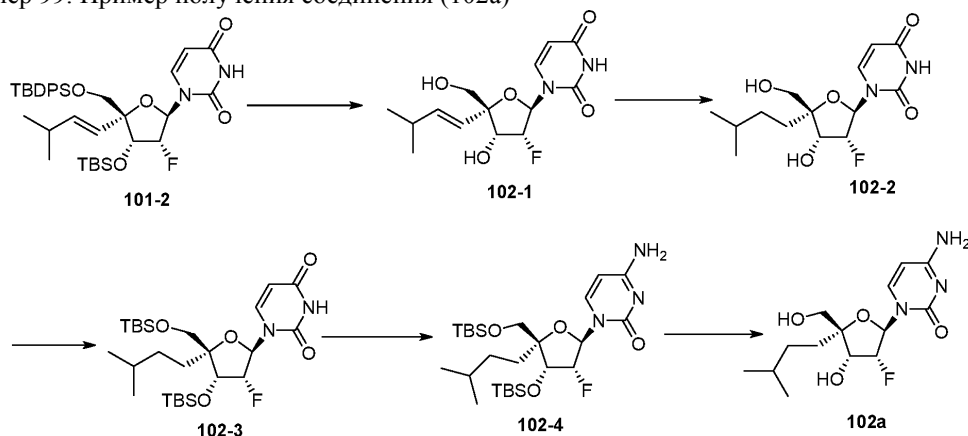
Пример получения (101-3): к раствору 101-2 (364 мг, 0,547 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл) при КТ добавляли TPSCl (414 мг, 1,37 ммоль), ДМАП (167 мг, 1,37 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (138 мг, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (6 мл) и смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли и концентрировали с получением остатка, который очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (2% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением 101-3 (347 мг, 95,0%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (101a): к раствору 27-3 (347 мг, 0,52 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (1,5 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (10% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением 101a (87 мг, 53%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,03 (dd,  $J=1,2, 17,6$  Гц, 1H), 5,88 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,03 (dd,  $J=1,6, 11,6$  Гц, 1H), 5,39 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,88 (dd,  $J=3,2, 60,0$  Гц, 1H), 4,41 (dd,  $J=4,8, 24,4$  Гц, 1H), 3,70 (d,  $J=12,4$  Гц, 1H), 3,57 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 0,94-0,98 (m, 6H).

ИЭР-МС:  $m/z$  626,9 [ $2\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Пример 99. Пример получения соединения (102a)



Пример получения (102-1): к раствору 101-2 (1,0 г, 1,5 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (6 г) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (8% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением 102-1 (400 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (102-2): к раствору 102-1 (400 мг, 1,27 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при КТ добавляли  $\text{Pd/C}$  (400 мг). Смесь перемешивали при КТ в атмосфере  $\text{H}_2$  из баллона в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 102-2 (400 мг, 99%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (102-3): к раствору 102-2 (400 мг, 1,26 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) при КТ добавляли имидазол (968 мг, 14,2 ммоль) и TBSCl (1,5 г, 10,0 ммоль). Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (10% раствором ЭА в ПЭ) с получением 102-3 (676 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (102-4): к раствору 102-3 (676 мг, 1,24 ммоль) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл) при КТ добавляли TPSCl (941 мг, 13,11 ммоль), ДМАП (379 мг, 3,11 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (314 мг, 3,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч.

Добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь разбавляли ДХМ и промывали раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (2% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением

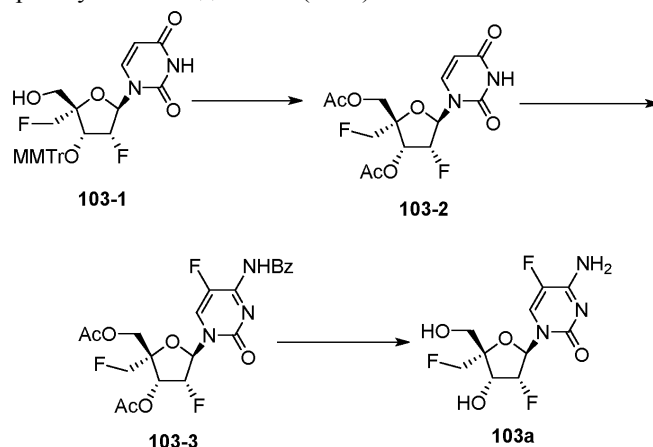
102-4 (450 мг, 67%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (102a): к раствору 102-4 (450 мг, 0,83 ммоль) в MeOH (10 мл) при КТ добавляли  $\text{NH}_4\text{F}$  (2 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (8% раствором MeOH в ДХМ) с получением 102a (166,6 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,09 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,07 (d,  $J=3,6$  Гц, 1H), 6,05 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 5,89 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,03 (dd,  $J=5,2, 57,2$  Гц, 1H), 4,41 (dd,  $J=4,2, 17,2$  Гц, 1H), 3,74 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,54 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,23-1,78 (m, 5H), 0,90 (d,  $J=6,4$  Гц, 6H).

ИЭР-МС:  $m/z$  631,1  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 100. Пример получения соединения (103a)



Пример получения (103-2): 103-1 (3,8 г, 6,9 ммоль) в 80% водном растворе AcOH перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (5% раствором MeOH в ДХМ) с получением уридинового производного (1,5 г, 78,2%) в виде белого твердого вещества. К раствору уридинового производного (1,5 г, 5,4 ммоль) в Py (10 мл) при КТ добавляли  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1,38 г, 13,5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (20% раствором ЭА в ПЭ) с получением 103-2 (1,3 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

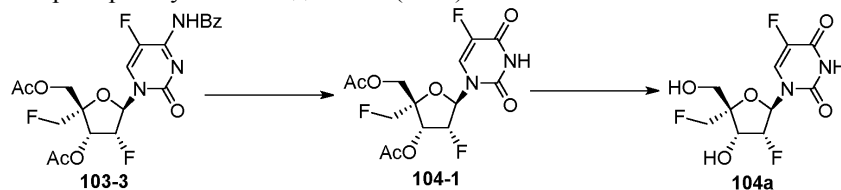
Пример получения (103-3): к раствору N-(5-фтор-2-гидрокси-1,2-дигидропиримидин-4-ил)бензамида (0,5 г, 2,1 ммоль) в безводном PhCl (5 мл) добавляли сульфат аммония (6 мг, 0,043 ммоль), а затем ГМДС (0,7 г, 4,3 ммоль). Смесь грели при 130°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали в вакууме до 2 мл, а затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли TMSOTf (310 мг, 1,4 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при 0°C добавляли 103-2 (150 мг, 0,4 ммоль) в PhCl (5 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали и остаток повторно растворяли в ДХМ (10 мл), промывали водой (5 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали досуха, неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (60% раствором ПЭ в ЭА) с получением 103-3 (30 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (103a): раствор 103-3 (150 мг, 0,34 ммоль) в растворе  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (10 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали при помощи ВЭЖХ (0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде и MeCN) с получением 103a (60 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,28 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,10 (dd,  $J=2,0, 15,2$  Гц, 1H), 4,99-5,15 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,49-4,55 (m, 2H), 3,89 (dd,  $J=1,6, 12,0$  Гц, 1H), 3,75 (dd,  $J=1,2, 12,0$  Гц, 1H).

ИЭР-МС:  $m/z$  613,1  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример 101. Пример получения соединения (104a)



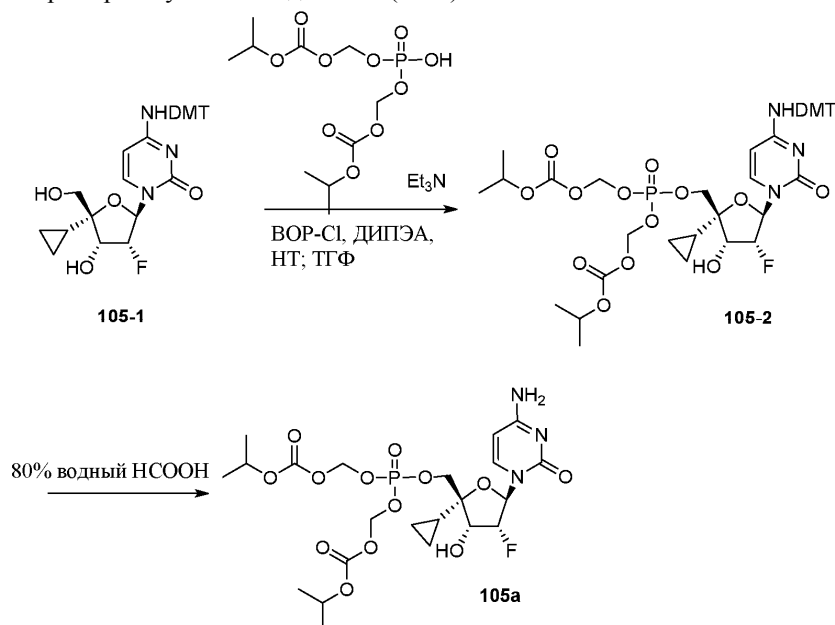
Пример получения (104-1): 103-3 (150 мг, 0,31 ммоль) растворяли в 80% водном растворе уксусной кислоты (3 мл). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (5 мл), нейтрализовывали до  $\text{pH} > 7$  насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (50% раствором ЭА в ПЭ) с получением 104-1 (80 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (104a): 104-1 (80 мг, 0,22 ммоль) в насыщенном растворе  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (10 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (5% раствором  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением 104a (40 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,30 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,18 (dd,  $J=4,0, 14,0$  Гц, 1H), 5,13-5,65 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 3,980-3,95 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

ИЭР-МС:  $m/z$  319,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример 102. Пример получения соединения (105a)



Пример получения (105-2): к раствору бис-(изопропилоксикарбонилсиметил)фосфата триэтиламиния (0,065 ммоль, полученного из 22 мг бис-(РОС)фосфата и  $\text{Et}_3\text{N}$ ) в ТГФ добавляли 105-1 (31 мг; 0,05 ммоль). Полученную смесь выпаривали и остаток переводили в безводную форму при помощи совместного выпаривания с пиридином, а затем с толуолом. Безводный выпаренный остаток растворяли в ТГФ (1 мл) и охлаждали на ледяной бане. К раствору добавляли диизопропилэтиламин (35 мкл; 4 экв.), а затем BOR-Cl (25 мг; 2 экв.) и 3-нитро-1,2, 4-триазол (11 мг; 2 экв.). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 90 мин. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором и сушили с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Выпаренный остаток очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  (с градиентом 3-10%) с получением 105-2 (13 мг, 28%).

Пример получения (105a): раствор 105-2 (13 мг; 0,014 ммоль) в 80% водном растворе  $\text{HCOOH}$  (2 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выпаривали, а затем совместно выпаривали с толуолом. Продукт очищали на колонке с силикагелем (10 г колонка) с применением системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (с градиентом 4-15%) с получением 105a (7 мг, 78%).

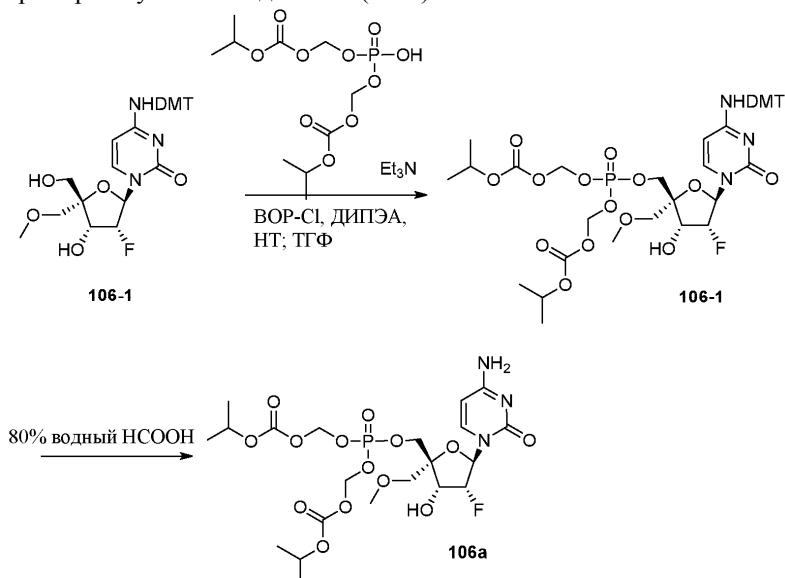
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,52 (d, 1H), 7,28, 7,24 (2 br s, 2H) 5,92 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,62 (d, 4H), 4,97 (ddd, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,38 (dt, 1H), 4,07 (m, 2H), 1,23 (m, 12H), 1,04 (m, 1H), 0,37 (m, 4H).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -4,51.

$^{19}\text{F}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -199,23 (dt).

МС:  $m/z=598,4$  (M+1).

## Пример 103. Пример получения соединения (106а)



Пример получения (106-1): 106-1 (15 мг; 30% выход) получали из 43-5 (32 мг; 0,057 ммоль) и бис-(РОС)фосфата (24 мг) с ДИПЭА (40 мкл), ВорС1 (29 мг) и 3-нитро-1,2,4-триазолом (13 мг) при помощи способа, аналогичного способу получения 105-2 из 105-1.

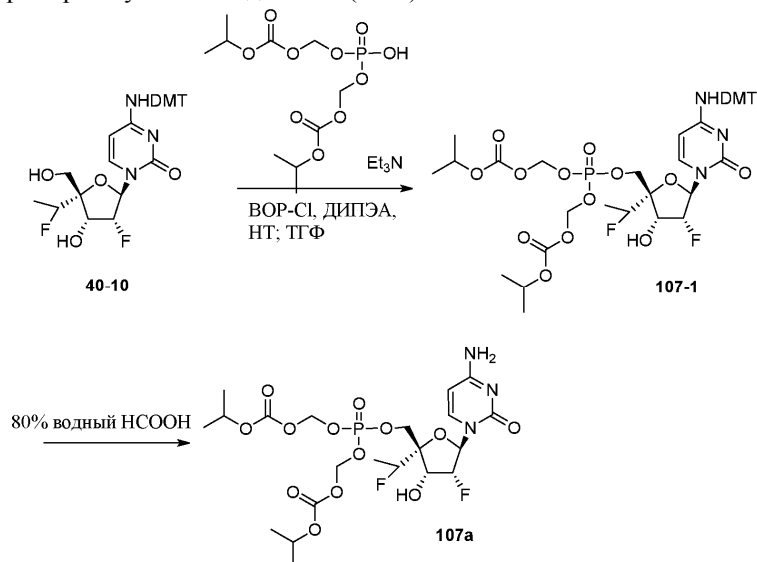
Пример получения (106а): 106-1 (15 мг) в муравьиной кислоте превращали в 106а (8 мг; 78% выход) при помощи способа, аналогичного способу превращения 105-2 в 105а.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,55 (d, 1H), 7,32, 7,27 (2 br s, 2H) 6,06 (dd, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,61 (d, 4H), 5,08 (ddd, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,25, 1,24 (2d, 12H).

$^{31}\text{P}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  -4,45.

МС:  $m/z=602,4$  (M+1).

## Пример 104. Пример получения соединения (107а)



Пример получения (107-1): 107-1 (30 мг; 30% выход) получали из 40-10 (65 мг; 0,115 ммоль) и бис-(РОС)фосфата (49 мг) с ДИПЭА (80 мкл), ВорС1 (58 мг) и 3-нитро-1,2,4-триазолом (26 мг) при помощи способа, аналогичного способу получения 105-2 из 105-1.

Пример получения (106а): 107-1 (30 мг) в муравьиной кислоте превращали в 107а (15 мг; 73% выход) при помощи способа, аналогичного способу превращения 105-2 в 105а.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,60 (d, 1H), 7,36, 7,32 (2br s, 2H) 6,02 (m, 2H), 5,74 (d, 1H), 5,62 (m, 4H), 5,17 (ddd, 1H), 4,99 (dq, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 1,40 (dd, 3H), 1,24, 1,23 (2d, 12H).

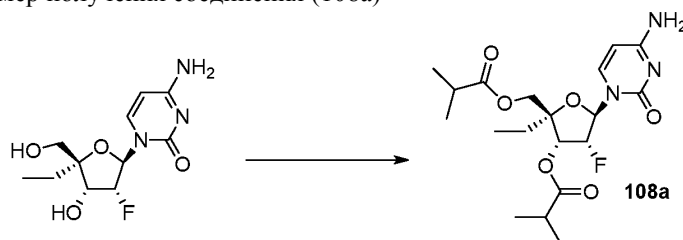
$^{31}\text{P}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  -4,52.

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  -185,92 (m, 1F), -200,48 (d, 1F).

МС:  $m/z=604,3$  (M+1).



## Пример 105. Пример получения соединения (108a)

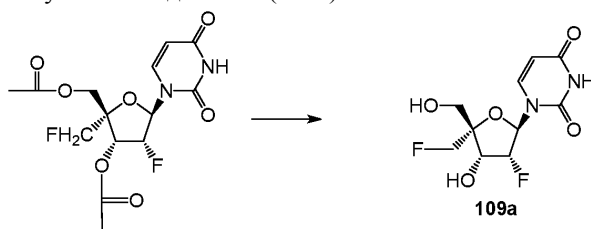


К раствору 4'-этил-2'-фторцитидина (50 мг, 0,183 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли ДЦК (113 мг, 0,55 ммоль), изомасляную кислоту (48,5 мкл, 0,55 ммоль) и ДМАП (22 мг, 0,183 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали на роторном испарителе до половины исходного объема. К смеси добавляли ЭА. Смесь промывали водой, а затем солевым раствором. Смесь сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем раствором ДХМ/MeOH=95:5 с получением 108a (40,8 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,67 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,34 (br s, 2H), 5,85, 5,8 (2d,  $J=21,2, 22$  Гц, 1H), 5,72 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,55-5,41 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,13, 1,14 (2s, 2  $\times$ 3H), 1,09-1,07 (m, 6H), 0,96 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H);

МС:  $m/z$  414 ( $\text{M}-\text{H}^+$ ), 829 ( $2\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Пример 106. Пример получения соединения (109a)

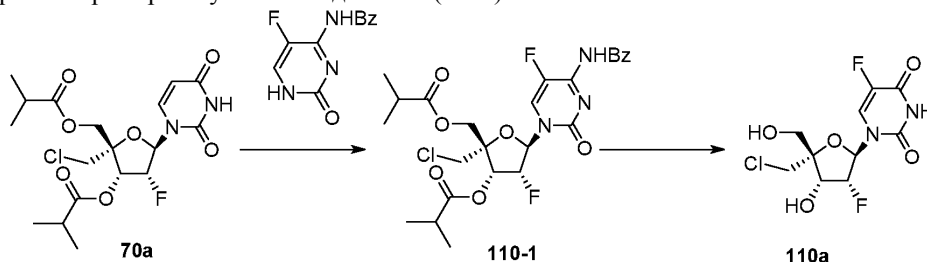


3',5'-Диацетилнуклеозид (36 мг, 1 ммоль) растворяли в метаноле, насыщенном  $\text{NH}_4\text{OH}$ , и выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель выпаривали и продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии с градиентом метанола в ДХМ от 0 до 15% при помощи 10 г картриджа Biotage. Получали продукт 109a (20 мг, 73%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСO- $d_6$ ):  $\delta$  11,4 (s, 1H), 11,84-11,82 (d, 1H); 6,10-6,05 (m, 1H), 5,95-5,83 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,65-5,63 (d, 1H), 5,37-3,36 (t, 1H), 5,26-5,20 (t, 1H), 5,11-5,07 (t, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H).

МС: 277,2 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

## Пример 107. Пример получения соединения (110a)



Пример получения (110-1): к раствору 70a (6,55 г, 2,1 ммоль) и основания, защищенного бензоильной группой, (2,3 г, 5,3 ммоль) в PhCl (50 мл) добавляли TMSOTf (3,6 г, 16,1 ммоль). После добавления смесь грели при 140°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до КТ и выпаривали с получением остатка. Остаток повторно растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем (40% раствором ЭА в ПЭ) с получением 110-1 (300 мг, 10%) в виде белого твердого вещества.

Пример получения (110a): 110-1 (300 мг, 0,55 ммоль) в 80% водном растворе уксусной кислоты (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (5 мл), а затем экстрагировали ЭА. Органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и солевым раствором. Смесь сушили и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем (10% раствором ЭА в ПЭ) с получением защищенного уридинового производного (180 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. Защищенное уридиновое производное (180 мг, 0,4 ммоль) в насыщенном растворе  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (10 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0,1% HCOOH в воде и MeCN) с получением 110a (80 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,31 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,17 (dd, J=4,0, 14,0 Гц, 1H), 5,13-5,27 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 3,92 (dd, J=12,0, 58,8 Гц, 2H).

ИЭР-ВП-МС: m/z 334,7 [M+Na]<sup>+</sup>.

Пример 108. Противовирусные исследования РСВ.

Исследования снижения ЦПЭ (цитопатогенного эффекта) проводили в соответствии с описанием, приведенным в Sidwell and Huffman et al., Appl Microbiol. (1971) 22(5):797-801 с незначительными изменениями. Клетки HEp-2 (ATCC) в концентрации 6000 клеток/лунка инфицировали РСВ штаммом Long (ATCC) при множественности заражения (m.o.i.) 0,01 и каждое из исследуемых соединений в двух повторностях вводили в лунки в конечных концентрациях 100 мкМ с применением постадийного разбавления 1/3. Для каждого из соединений две лунки применяли в качестве неинфицированного, необработанного клеточного контроля (CC) и в две лунки для каждого исследуемого соединения вводили только вирус в качестве контроля репликации вируса (VC). Исследование прекращали через 6 дней, до того, как все клетки в инфицированных необработанных контрольных лунках демонстрировали признаки вирусной цитопатологии (образование гигантских клеток, синцития). По завершении инкубации в каждую лунку добавляли 20 мкл реагента kit-8 для подсчета клеток (ССК-8, Dojindo Molecular Technologies, Inc.). После 4-часовой инкубации в каждой клетке в соответствии с инструкцией по использованию измеряли поглощение, 50% эффективную концентрацию (EC<sub>50</sub>) рассчитывали с применением регрессивного анализа на основе среднего значения О.Д. для каждой концентрации соединения.

Исследования на основе ПЦР (полимеразной цепной реакции) с обратной транскрипцией проводили на клетках HEp-2 (ATCC: CCL-23), которые высевали в концентрации 20000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение ночи.

Каждое из исследуемых соединений последовательно разбавляли 1/3 и добавляли к клеткам HEp-2 в двух повторностях. Наибольшая конечная концентрация для каждого из соединений составляла 100 мкМ. После 24-часовой предварительной инкубации к соединениям добавляли РСВ A2 (ATCC: VR-1540) при значении MOI, составляющем 0,1. Для каждого из соединений две лунки применяли в качестве неинфицированного, необработанного клеточного контроля (CC) и в четыре лунки для каждого исследуемого соединения вводили только вирус в качестве контроля репликации вируса (VC). Исследование прекращали через 4 дня после инфицирования вирусом и кондиционированную среду удаляли для выделения РНК вируса. Количества РСВ измеряли при помощи ПЦР в реальном времени с применением набора специфичных праймеров и проб РСВ. Данные анализировали при помощи программного обеспечения Prism, определяя EC<sub>50</sub>, как концентрацию лекарственного средства, которая снижает вирусную нагрузку на 50% относительно вирусного контроля (VC).

Стандартные исследования полимеразы РСВ проводили в присутствии 3 мкл экстракта клеток, инфицированных РСВ, в реакционном буфере, содержащем 50 мМ трис-ацетатного буфера с pH 8, 120 мМ ацетата К, 4,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5% глицерина, 2 мМ ЭДТА, 50 мкг/мл БСА (бычий сывороточный альбумин) и 3 мМ ДТТ (дитиотреитол). Для иницирования синтеза РНК при 30°C в течение 120 мин использовали исследуемые соединения в различных концентрациях, в качестве изотопного маркера применяли радиоактивный 33Р ГТФ (гуанозинтрифосфат) (15 мкКи). Реакцию останавливали путем добавления 50 мМ ЭДТА и образцы РНК очищали при помощи G-50 эксклюзивных центрифужных колонок и экстракции с применением фенола и хлороформа. Радиомеченные РНК продукты разделяли при помощи электрофореза с применением 6% полиакриламидного геля с ТБЭ (трис-борат-ЭДТА), визуализировали и проводили количественную оценку после выведения на экран phosphorImager. Эксперименты по ингибированию полимеразы (IC<sub>50</sub>) проводили аналогичным способом в присутствии исследуемых соединений с увеличивающимися концентрациями.

Как показано в табл. 6 и 7, соединения формулы (I), формулы (II) и формулы (III) являются активными в исследовании. В табл. 6 "А" указывает на значение EC<sub>50</sub> < 2 мкМ, "В" указывает на значение EC<sub>50</sub> ≥ 2 мкМ и < 10 мкМ, и "С" указывает на значение EC<sub>50</sub> ≥ 10 мкМ и < 50 мкМ. В табл. 7 "А" указывает на значение EC<sub>50</sub> < 1 мкМ, "В" указывает на значение EC<sub>50</sub> ≥ 1 мкМ и < 10 мкМ, и "С" указывает на значение EC<sub>50</sub> ≥ 10 мкМ и < 100 мкМ.

Таблица 6

Активность соединений, определенная при помощи исследовании полимеразы РСВ

№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>
35a	A	36i	B	56c	A	97b	A	97g	A
36a	A	36j	B	56da	A	97c	A	98b	A
36c	A	56a	B	56e	A	97d	A	98c	A
36e	A	56a	B	97a	A				

Таблица 7

## Активность соединений, определенная при помощи исследований ПЦР с обратной транскрипцией

№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>
1a	C	14a	A	28a	B	48a	B	81a	B	106a	C
2a	C	20a	B	30a	A	50a	A	82a	A	108a	B
3a	A	21a	A	31a	B	52a	A	83a	B	-	-
4a	C	22a	C	33a	A	58a	C	85a	A	-	-
7a	A	23a	A	39a	B	69a	A	86a	A	-	-
9a	C	25a	C	41a	B	71a	A	87a	A	-	-
11a	B	26a	B	46a	B	73a	C	92a	C	-	-
13a	C	27a	B	45a	C	76a	A	105a	C	-	-

Пример 109. Противовирусные исследования гриппа.

Клетки карциномы легких человека A549 (ATCC, Manassas, VA) высевали с плотностью  $5 \times 10^4$  клеток/мл ( $5 \times 10^3$  клеток/лунка) в среде для исследования (F12 среда Хэма с 0,3% ФБС, 1% смесью пенициллин/стрептомицин (все произведены Mediatech, Manassas, VA) и 1% ДСМО (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) в 96-луночные планшеты. Через 24 часа к клеткам добавляли серийно разбавленные исследуемые соединения и дополнительно инкубировали в течение 24 ч. Клетки инфицировали штаммом гриппа A/WSN/33 (H1N1) (Vigapur, San Diego CA) в количестве 250 МЕ/лунка и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 20 ч. Надосадочную жидкость клеточной культуры аспирировали и к клеткам добавляли 50 мкл 25 мкМ 2'-(4-метилумбеллиферил)-а-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (Sigma-Aldrich), растворенной в 33 мМ MES (2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота), pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). После инкубации при 30°C в течение 45 мин реакцию останавливали путем добавления 150 мкл стоп-реагента (100 мМ глицин, pH 10,5, 25% этанол, все произведены Sigma-Aldrich). Флуоресценцию измеряли с применением фильтров возбуждения и испускания при 355 и 460 нм соответственно, на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). Цитотоксичность неинфицированных аналогичных культур определяли путем добавления 100 мкл реагента CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) и инкубации при КТ в течение 10 мин. Люминесценцию измеряли на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X3.

Как показано в табл. 8, соединения формулы (I), формулы (II) и формулы (III) являются активными в исследовании, причем "А" указывает на значение EC<sub>50</sub> < 20 мкМ, "В" указывает на значение EC<sub>50</sub> ≥ 20 мкМ и < 100 мкМ, и "С" указывает на значение EC<sub>50</sub> ≥ 100 мкМ и < 250 мкМ.

Таблица 8

## Активность соединений

№	% ингибирования	№	% ингибирования
1a	C	20a	C
2a	C	21a	C
3a	C	22a	C
4a	C	23a	C
6a	C	25a	A
7a	C	26a	C
9a	C	27a	B
12a	C	28a	C
16a	C	30a	C
17a	C	31a	C
18a	C	39a	B

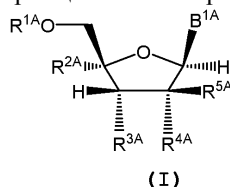
Пример 110. Исследование полимеразы гриппа.

Пример полимеразы рекомбинантного вируса гриппа получали согласно описанию (Aggarwal S. et al., PLoS ONE 2010). Стандартные исследования полимеризации РНК проводили в присутствии 0,15 мкМ фермента, 1,5 мкМ 50-мерной олигонуклеотидной матрицы, 400 мкМ АГ праймера и исследуемых соединений в различных концентрациях, которые совместно инкубировали при 30°C в течение 40 мин. В качестве изотопного маркера применяли радиоактивный 33Р ГТФ, радиомеченые РНК продукты разделяли при помощи электрофореза с применением 15% полиакриламидного геля с ТБЭ, визуализировали и проводили количественную оценку после выведения на экран phosphorImager. Эксперименты по ингибированию полимеразы (IC<sub>50</sub>) проводили аналогичным способом в присутствии исследуемых соединений с увеличивающимися концентрациями.

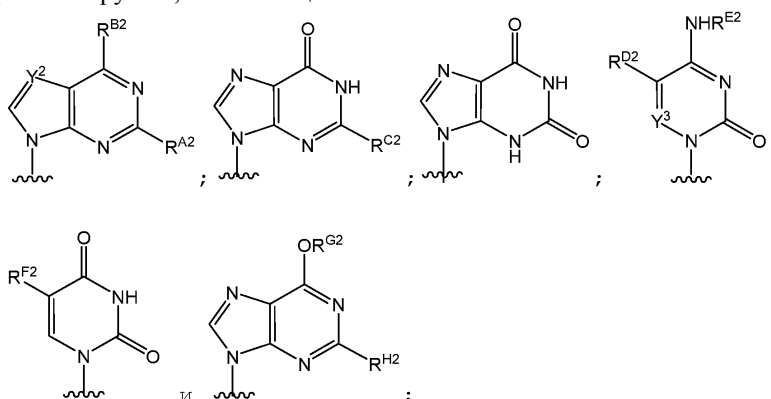
Несмотря на то что для ясности и простоты понимания приведенное выше изобретение достаточно подробно было описано с использованием иллюстраций и примеров, специалистам в данной области должно быть понятно, что можно проводить многочисленные и различные модификации, не выходя за рамки сущности настоящего изобретения. Таким образом, следует ясно понимать, что формы, приведенные в настоящем описании, являются исключительно иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения, но, напротив, охватывают все модификации и альтернативные варианты реализации, определяя истинный объем и сущность настоящего изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где  $B^{1A}$  выбирают из группы, включающей



где  $R^{A2}$  выбирают из группы, включающей водород, галоген и  $NHR^{12}$ , где  $R^{12}$  выбирают из группы, включающей водород,  $-C(=O)R^K$  и  $C(=O)OR^{L2}$ ;

$R^{B2}$  представляет собой галоген или  $NHR^{W2}$ , где  $R^{W2}$  выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкенил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $-C(=O)R^{M2}$  и  $-C(=O)OR^{N2}$ ;

$R^{C2}$  представляет собой водород или  $NHR^{O2}$ , где  $R^{O2}$  выбирают из группы, включающей водород,  $-C(=O)R^{P2}$  и  $-C(=O)OR^{Q2}$ ;

$R^{D2}$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкенил и необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкинил;

$R^{E2}$  выбирают из группы, включающей водород, гидрокси, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $-C(=O)R^{R2}$  и  $-C(=O)OR^{S2}$ ;

$R^{F2}$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкенил и необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкинил;

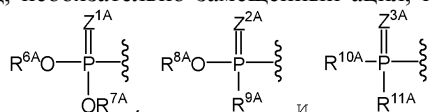
$Y^2$  и  $Y^3$  независимо представляют собой N или  $CR^{12}$ , где  $R^{12}$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкенил и необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкинил;

$R^{G2}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{H2}$  представляет собой водород или  $NHR^{T2}$ , где  $R^{T2}$  независимо выбирают из группы, включающей водород,  $-C(=O)R^{U2}$  и  $-C(=O)OR^{V2}$ ; и

$R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  и  $R^{V2}$  независимо выбирают из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкенил,  $C_{6-10}$ арил, гетероарил, гетероалицикл, арил( $C_{1-6}$ алкил), гетероарил( $C_{1-6}$ алкил) и гетероалицикл( $C_{1-6}$ алкил);

$R^{1A}$  выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный ацил, необязательно



замещенную аминокислоту, присоединенную через O,

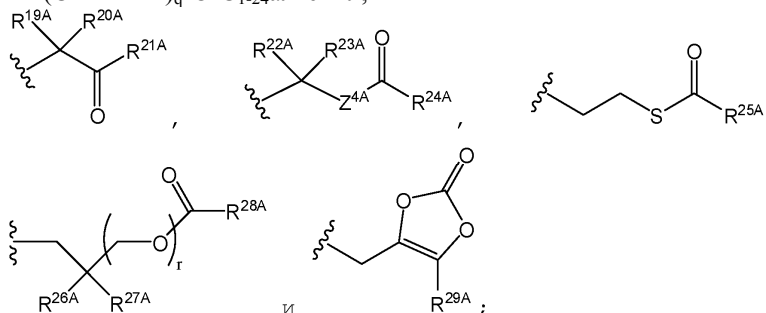
$R^{2A}$  выбирают из группы, включающей необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкинил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкенил, необязательно замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкинил и циано;

$R^{3A}$  выбирают из группы, включающей  $\text{OH}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})R^{nA}$  и необязательно замещенную аминокислоту, присоединенную через  $\text{O}$ ;

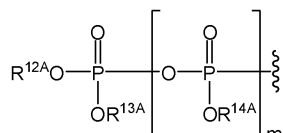
$R^{4A}$  представляет собой фтор или хлор;

$R^{5A}$  представляет собой водород или галоген;

$R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  и  $R^{8A}$  независимо отсутствуют или независимо выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-24}$ алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-24}$ алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил( $\text{C}_{1-6}$ алкил), необязательно замещенный  $*(\text{CR}^{15A}\text{R}^{16A})_p\text{-O-C}_{1-24}$ алкил, необязательно замещенный  $*(\text{CR}^{17A}\text{R}^{18A})_q\text{-O-C}_{1-24}$ алкенил,

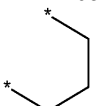
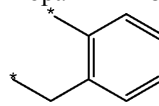


или



$R^{6A}$  представляет собой водород; или

$R^{6A}$  и  $R^{7A}$  совместно образуют фрагмент, выбранный из группы, включающей необязательно заме-

щенный  и необязательно замещенный , где атомы кислорода, присоединенные к  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$ , атом фосфора и указанный фрагмент образуют кольцевую систему, содержащую от шести до десяти членов;

$R^{9A}$  независимо выбирают из группы, включающей необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-24}$ алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-24}$ алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкенил,  $\text{NR}^{30A}\text{R}^{31A}$ , необязательно замещенную аминокислоту, присоединенную через  $\text{N}$ , и необязательно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенное через  $\text{N}$ ;

$R^{10A}$  и  $R^{11A}$  независимо представляют собой необязательно замещенную аминокислоту, присоединенную через  $\text{N}$ , или необязательно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через  $\text{N}$ ;

$R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  и  $R^{14A}$  независимо отсутствуют или независимо представляют собой водород;

каждый  $R^{15A}$ , каждый  $R^{16A}$ , каждый  $R^{17A}$  и каждый  $R^{18A}$  независимо представляют собой водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил или алкокси;

$R^{19A}$ ,  $R^{20A}$ ,  $R^{22A}$  и  $R^{23A}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил и необязательно замещенный арил;

$R^{21A}$  и  $R^{24A}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный  $-\text{O-C}_{1-24}$ алкил и необязательно замещенный  $-\text{O-арил}$ ;

$R^{25A}$  и  $R^{29A}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил и необязательно замещенный арил;

$R^{26A}$  и  $R^{27A}$  независимо представляют собой  $-\text{C}\equiv\text{N}$  или необязательно замещенный заместитель, выбранный из группы, состоящей из  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{2-8}$ алкоксикарбонила,  $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-фенил}$ ;

$R^{28A}$  выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-24}$ алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-24}$ алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил и необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкенил;

$R^{30A}$  и  $R^{31A}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-24}$ алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-24}$ алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил и необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкенил;

$R^{nA}$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-24}$ алкил;

m равняется 0 или 1;

r и q независимо выбирают из группы, состоящей из 1, 2 и 3;

г равняется 1 или 2;

$Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$ ,  $Z^{3A}$  и  $Z^{4A}$  независимо представляют собой O или S;

где группа, которая является необязательно замещенной, означает незамещенную группу или группу, замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_{1-20}$ алкила,  $C_{1-20}$ алкенила,  $C_{1-20}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероалициклила,  $C_{6-14}$ арил( $C_{1-4}$ алкила), 4-14-членного гетероарил( $C_{1-4}$ алкила), (3-18-членного гетероалициклил) $C_{1-4}$ алкила, гидроксигруппы, алкоксигруппы, арилокси, ацила, меркапто, алкилтио, циано, галогена, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксии, O-карбоксии, изоцианата, тиоцианата, изотиоцианата, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалометансульфонила, тригалометансульфонамидо и амина;

где каждый алкокси представляет собой -OR, где R представляет собой  $C_{1-20}$ алкил;

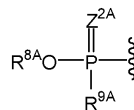
где каждый арил представляет собой 6-10-членную карбоциклическую, моноциклическую или полициклическую ароматическую кольцевую систему;

где каждый гетероарил представляет собой 5-10-членную моноциклическую или полициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

где каждый гетероалициклил содержит 3-18-членную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

где каждую аминокислоту выбирают из группы, включающей аланин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, орнитин, гипузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этил-глицин, альфа-пропил-глицин и норлейцин;

где каждое сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N, представляет собой сложный эфир, полученный превращением основной цепи карбоксикислотной группы аминокислоты в группу, выбранную из алкил-O-C(=O)-, циклоалкил-O-C(=O)-, арил-O-C(=O)- и арил(алкил)-O-C(=O)-; и



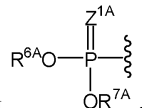
при условии, что когда  $R^{1A}$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил или фенил, необязательно паразамещенный галогеном или метилом, и  $R^{9A}$  представляет собой сложный метиловый эфир, сложный этиловый эфир, сложный изопропиловый эфир, сложный н-бутиловый эфир, сложный бензиловый эфир или сложный фениловый эфир аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из глицина, аланина, валина, лейцина, фенилаланина, триптофана, метионина и пролина;  $R^{3A}$  представляет собой OH;  $R^{4A}$  представляет собой фтор;  $R^{5A}$  представляет собой фтор или водород и  $V^{1A}$  представляет собой незамещенный урацил; тогда  $R^{2A}$  не может представлять собой -OCH<sub>3</sub>;

при условии, что  $R^{2A}$  не может представлять собой алленил;

при условии, что когда  $R^{1A}$  представляет собой H;  $R^{3A}$  представляет собой OH;  $R^{4A}$  представляет собой фтор;  $R^{5A}$  представляет собой водород и  $V^{1A}$  представляет собой незамещенный тимин; тогда  $R^{2A}$  не может представлять собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный возможно замещенной N-амидогруппой; и,

при условии, что когда  $R^{1A}$  представляет собой H;  $R^{3A}$  представляет собой OH;  $R^{4A}$  представляет собой фтор;  $R^{5A}$  представляет собой фтор и  $V^{1A}$  представляет собой незамещенный цитозин; тогда  $R^{2A}$  не может представлять собой этинил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{1A}$  пред-



ставляет собой

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  представляют собой водород или отсутствуют.

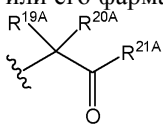
4. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что один из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  представляет собой водород, а другой из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  выбирают из группы, включающей необязательно замещенный  $C_{1-24}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2-24}$ алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-24}$ алкинил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный арил( $C_{1-6}$ алкил), или оба из  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  независимо выбирают из группы, включающей необязательно за-

мещенный C<sub>1-24</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>2-24</sub>алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-24</sub>алкинил, необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил(C<sub>1-6</sub>алкил).

5. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что оба из R<sup>6A</sup> и R<sup>7A</sup> представляют собой необязательно замещенный C<sub>1-24</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>2-24</sub>алкенил,  $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ алкил или  $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ алкенил.

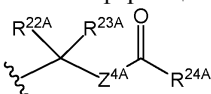
6. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что оба из R<sup>6A</sup> и R<sup>7A</sup> представляют собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арил(C<sub>1-6</sub>алкил).

7. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что оба из R<sup>6A</sup>



и R<sup>7A</sup> представляют собой

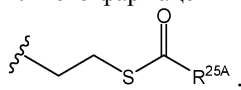
8. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что оба из R<sup>6A</sup>



и R<sup>7A</sup> представляют собой

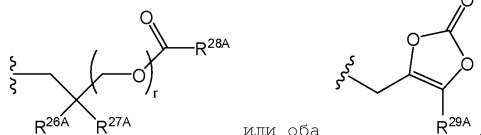
9. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что оба из R<sup>6A</sup>

и R<sup>7A</sup> представляют собой



10. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что оба из

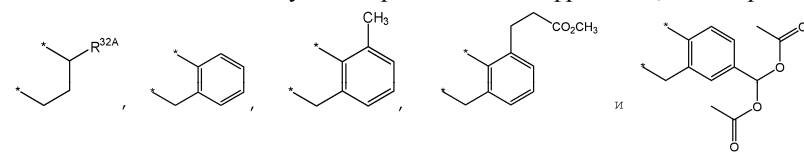
R<sup>6A</sup> и R<sup>7A</sup> представляют собой



11. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>6A</sup> и R<sup>7A</sup> совместно могут образовывать фрагмент, выбранный из группы, состоящей из необязательно замещенного

и необязательно замещенного , где атомы кислорода, присоединенные к R<sup>6A</sup> и R<sup>7A</sup>, атом фосфора и указанный фрагмент образуют кольцевую систему, содержащую от шести до десяти членов.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>6A</sup> и R<sup>7A</sup> совместно могут образовывать фрагмент, выбранный из группы, включающей



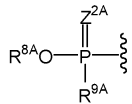
где R<sup>32A</sup> представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл.

13. Соединение по любому из пп.2-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z<sup>1A</sup> представляет собой O.

14. Соединение по любому из пп.2-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z<sup>1A</sup> представляет собой S.

15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>1A</sup> пред-

ставляет собой



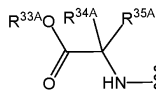
16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>8A</sup> отсутствует или выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный C<sub>1-24</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>2-24</sub>алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-24</sub>алкинил, необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкил и необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкенил; и R<sup>9A</sup> независимо выбирают из группы, включающей необязательно замещенный C<sub>1-24</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>2-24</sub>алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-24</sub>алкинил, необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный

ный  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $NR^{30A}R^{31A}$ , где  $R^{30A}$  и  $R^{31A}$  независимо выбирают из группы, включающий водород, необязательно замещенный  $C_{1-24}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{2-24}$ алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-24}$ алкинил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил и необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкенил.

17. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{8A}$  отсутствует, представляет собой водород или необязательно замещенный арил; и  $R^{9A}$  представляет собой необязательно замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или необязательно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N.

18. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{9A}$  выбирают из группы, включающей аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, орнитин, гипузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этилглицин, альфа-пропилглицин, норлейцин и сложноэфирные производные указанных кислот.

19. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{9A}$

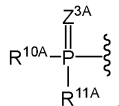


имеет структуру  $R^{33A}O=C(R^{34A})CH(R^{35A})NH-$ , где  $R^{33A}$  выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил( $C_{1-6}$ алкил) и необязательно замещенный галогеналкил;  $R^{34A}$  выбирают из группы, включающей водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ галогеналкил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_6$ арила, необязательно замещенный  $C_{10}$ арил и необязательно замещенный арил( $C_{1-6}$ алкил); и  $R^{35A}$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил; или  $R^{34A}$  и  $R^{35A}$  совместно образуют необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил.

20. Соединение по любому из пп.15-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $Z^{2A}$  представляет собой O.

21. Соединение по любому из пп.15-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $Z^{2A}$  представляет собой S.

22. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{1A}$  пред-

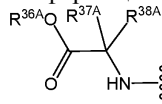


ставляет собой

23. Соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что оба из  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  представляют собой необязательно замещенную аминокислоту, присоединенную через N, или необязательно замещенное сложноэфирное производное аминокислоты, присоединенной через N.

24. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  независимо выбирают из группы, включающей аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, орнитин, гипузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этилглицин, альфа-пропилглицин, норлейцин и сложноэфирные производные указанных кислот.

25. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{10A}$  и



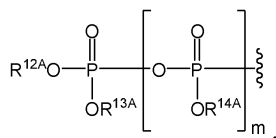
$R^{11A}$  независимо имеют структуру  $R^{36A}O=C(R^{37A})CH(R^{38A})NH-$ , где  $R^{36A}$  выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила) и необязательно замещенного галогеналкила;  $R^{37A}$  выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ галогеналкила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного  $C_6$ арила, необязательно замещенного  $C_{10}$ арила и необязательно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила); и  $R^{38A}$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил; или  $R^{37A}$  и  $R^{38A}$  совместно образуют необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил.

26. Соединение по любому из пп.22-25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $Z^{3A}$  представляет собой O.

27. Соединение по любому из пп.22-25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $Z^{3A}$  представляет собой S.

28. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{6A}$  пред-





ставляет собой

29. Соединение по п.28 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $m$  равняется 0, и  $R^{12A}$  и  $R^{13A}$  независимо отсутствуют или представляют собой водород.

30. Соединение по п.28 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $m$  равняется 1, и  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  и  $R^{14A}$  независимо отсутствуют или представляют собой водород.

31. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{1A}$  представляет собой H.

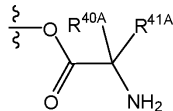
32. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{1A}$  представляет собой возможно замещенный ацил.

33. Соединение по п.32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что необязательно замещенный ацил представляет собой  $-C(=O)R^{39A}$ , где  $R^{39A}$  выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_{1-12}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{2-12}$ алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-12}$ алкинила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$ циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{5-8}$ циклоалкенила, замещенного  $C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила), замещенного гетероарил( $C_{1-6}$ алкила) и замещенного гетероцикл( $C_{1-6}$ алкила).

34. Соединение по п.33 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{39A}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_{1-12}$ алкил.

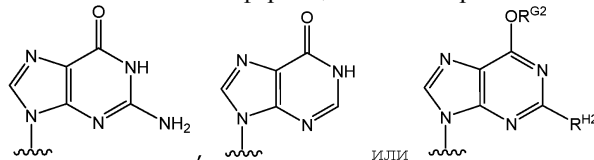
35. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{1A}$  представляет собой аминокислоту, присоединенную через O.

36. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{1A}$  пред-



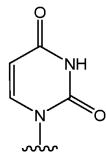
ставляет собой , где  $R^{40A}$  выбирают из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ галогеналкила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного  $C_6$ арила, необязательно замещенного  $C_{10}$ арила и необязательно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила); и  $R^{41A}$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил; или  $R^{40A}$  и  $R^{41A}$  совместно образуют необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил.

37. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $V^{1A}$  пред-



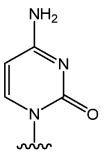
ставляет собой

38. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $V^{1A}$  пред-



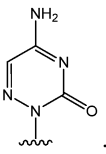
ставляет собой

39. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $V^{1A}$  пред-



ставляет собой

40. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $V^{1A}$  пред-



ставляет собой

41. Соединение по любому из пп.2-40 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2A}$  выбран из группы, включающей необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил и  $R^{3A}$  представляет собой OH.

42. Соединение по п.41 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2A}$

представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил.

43. Соединение по п.42 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2A}$  представляет собой незамещенный  $C_{1-6}$ алкил.

44. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2A}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$ алкинил или необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил.

45. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2A}$  представляет собой необязательно замещенный  $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкенил или необязательно замещенный  $-O-C_{3-6}$ алкинил.

46. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2A}$  представляет собой циано.

47. Соединение по любому из пп.2-46 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{3A}$  представляет собой  $OH$ .

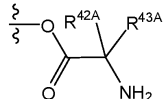
48. Соединение по любому из пп.2-46 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{3A}$  представляет собой  $-OC(=O)R^{1A}$ .

49. Соединение по п.48 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{1A}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-8}$ алкил.

50. Соединение по любому из пп.2-46 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{3A}$  представляет собой аминокислоту, присоединенную через  $O$ .

51. Соединение по п.50 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что аминокислоту, присоединенную через  $O$ , выбирают из группы, состоящей из аланина, аспарагина, аспартата, цистеина, глутамата, глутамина, глицина, пролина, серина, тирозина, аргинина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина, орнитина, гипузина, 2-аминоизомасляной кислоты, дегидроаланина, гамма-аминомасляной кислоты, цитруллина, бета-аланина, альфа-этилглицина, альфа-пропилглицина и норлейцина.

52. Соединение по любому из пп.2-46 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



тем, что  $R^{3A}$  представляет собой  $H$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ галогеналкила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного  $C_6$ арила, необязательно замещенного  $C_{10}$ арила и необязательно замещенного арил( $C_{1-6}$ алкила); и  $R^{43A}$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил; или  $R^{42A}$  и  $R^{43A}$  совместно образуют необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил.

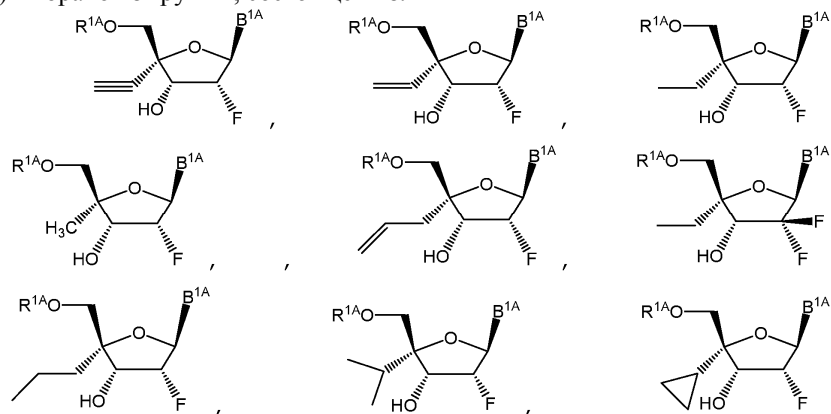
53. Соединение по любому из пп.2-52 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5A}$  представляет собой водород.

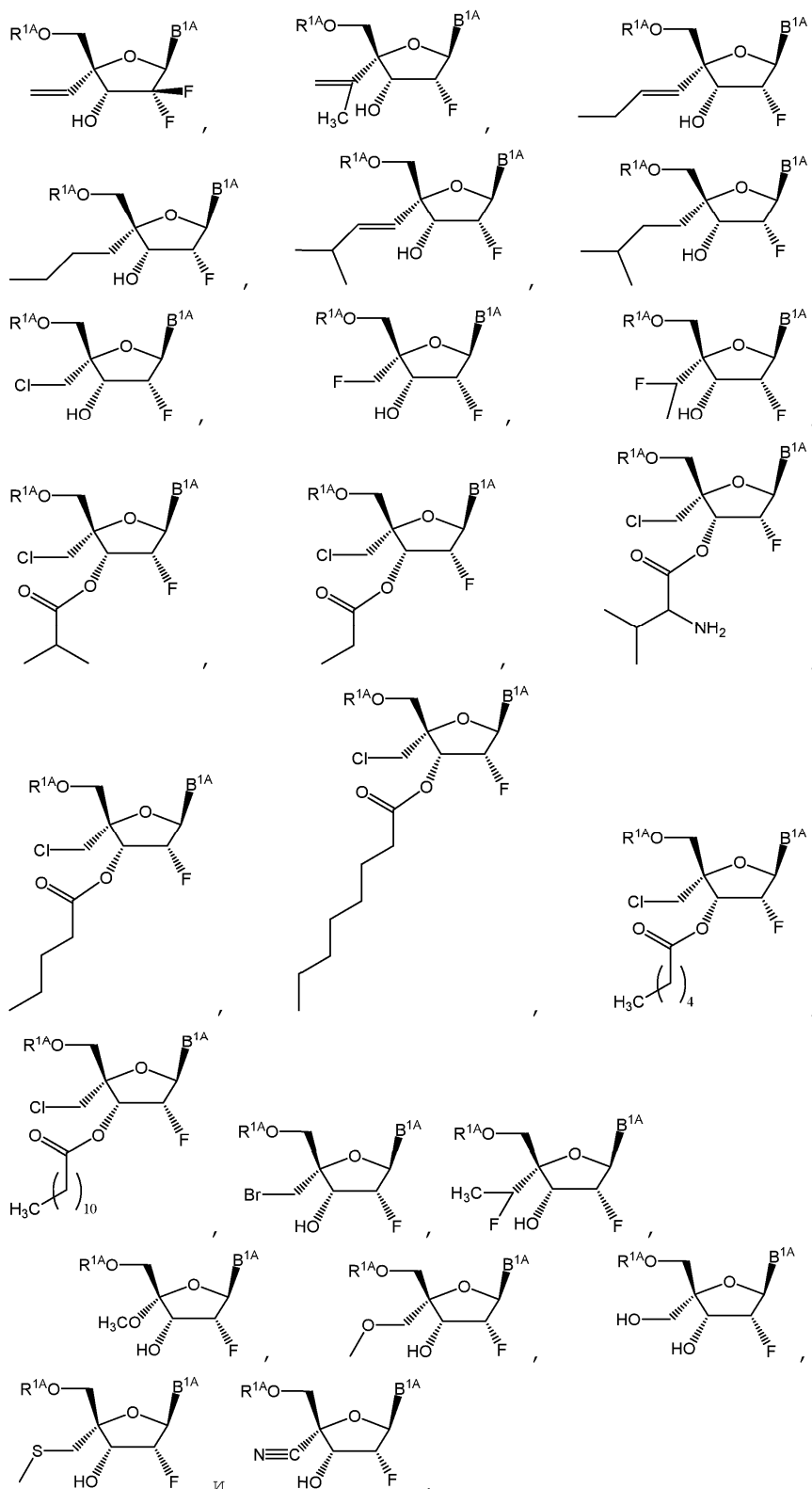
54. Соединение по любому из пп.2-52 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5A}$  представляет собой галоген.

55. Соединение по п.54 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5A}$  представляет собой фтор.

56. Соединение по любому из пп.2-55 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{4A}$  представляет собой фтор.

57. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:





58. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-

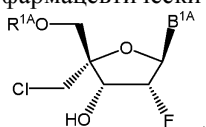
ние формулы (I) представляет собой

59. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-

ние формулы (I) представляет собой

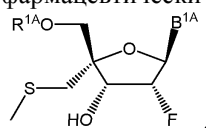
60. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-

ние формулы (I) представляет собой

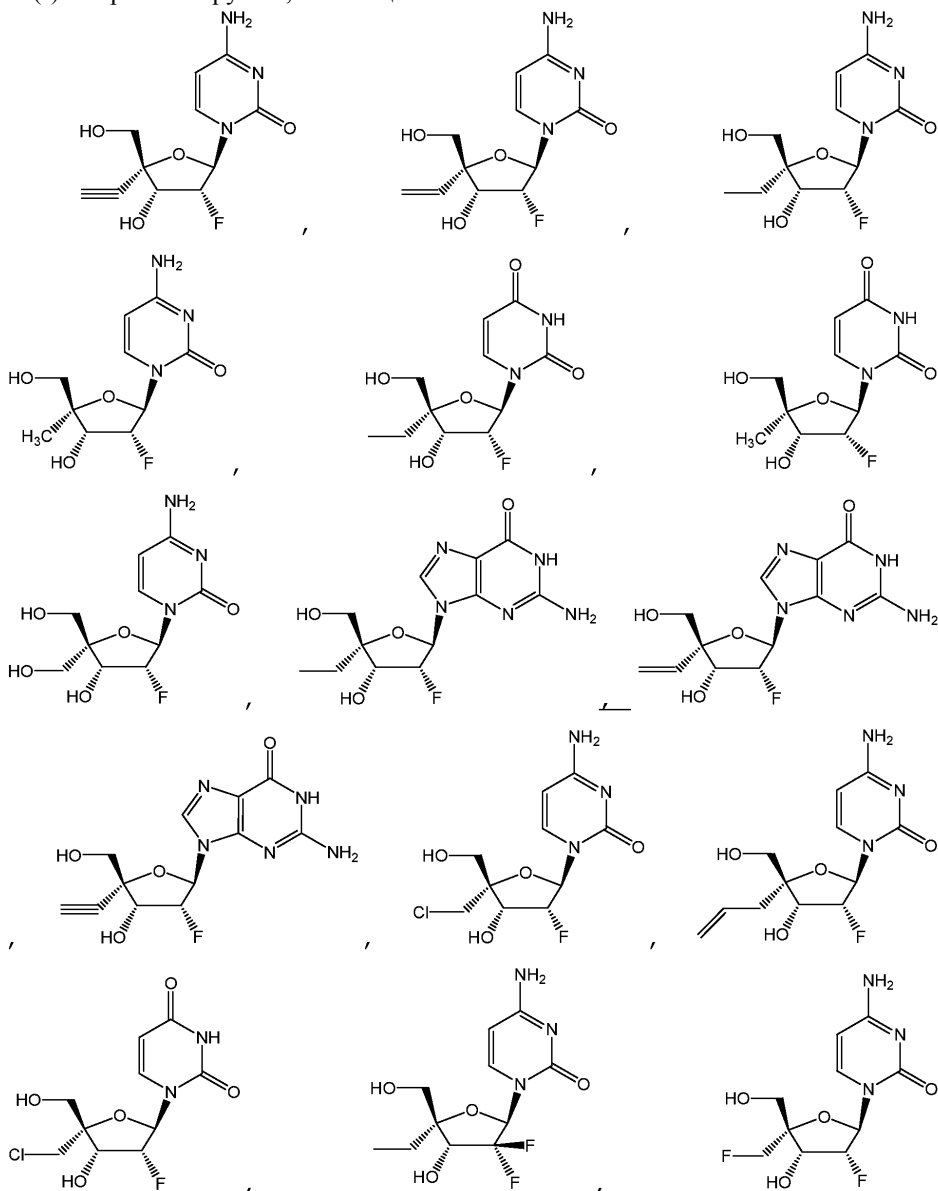


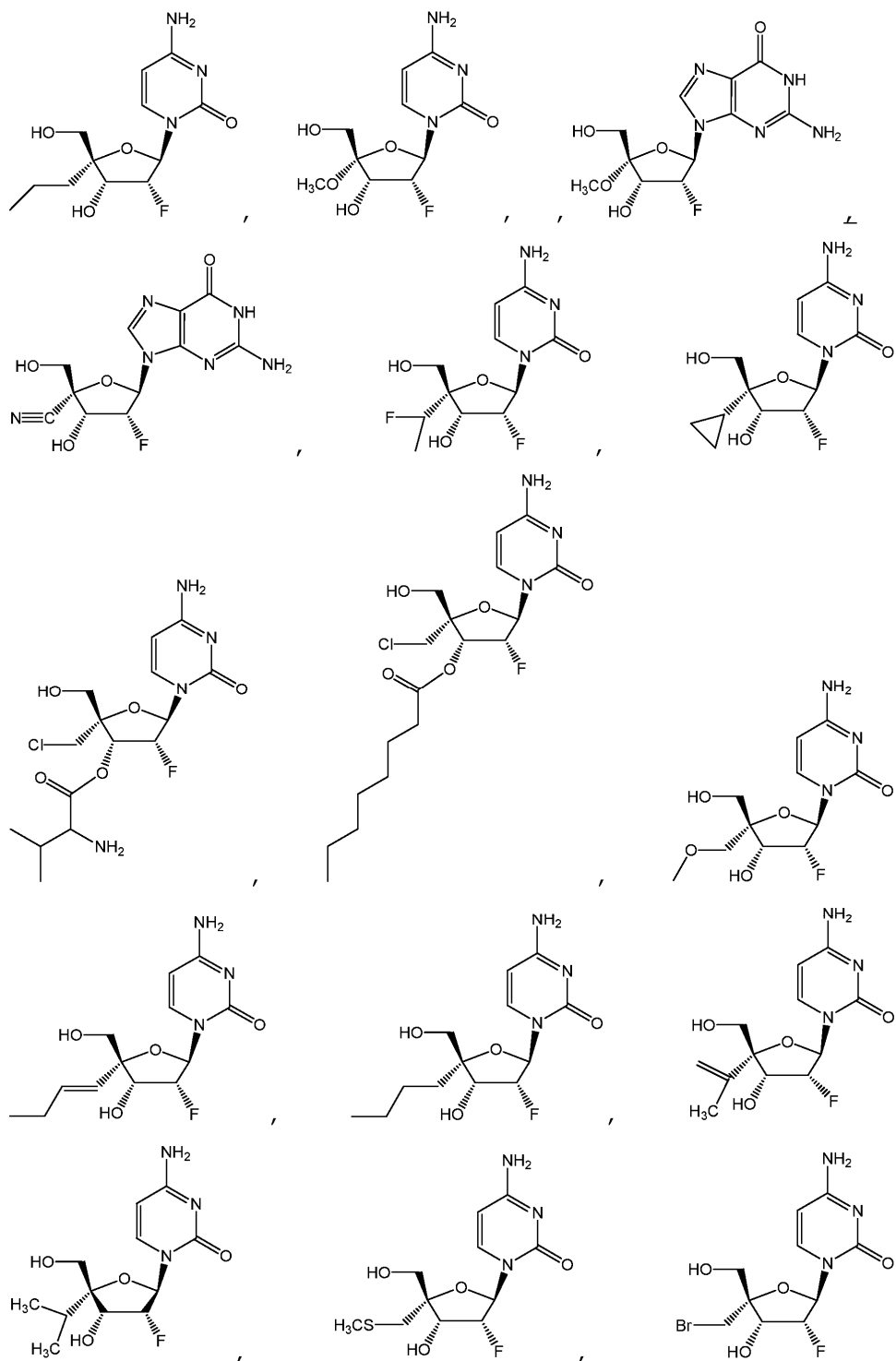
61. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-

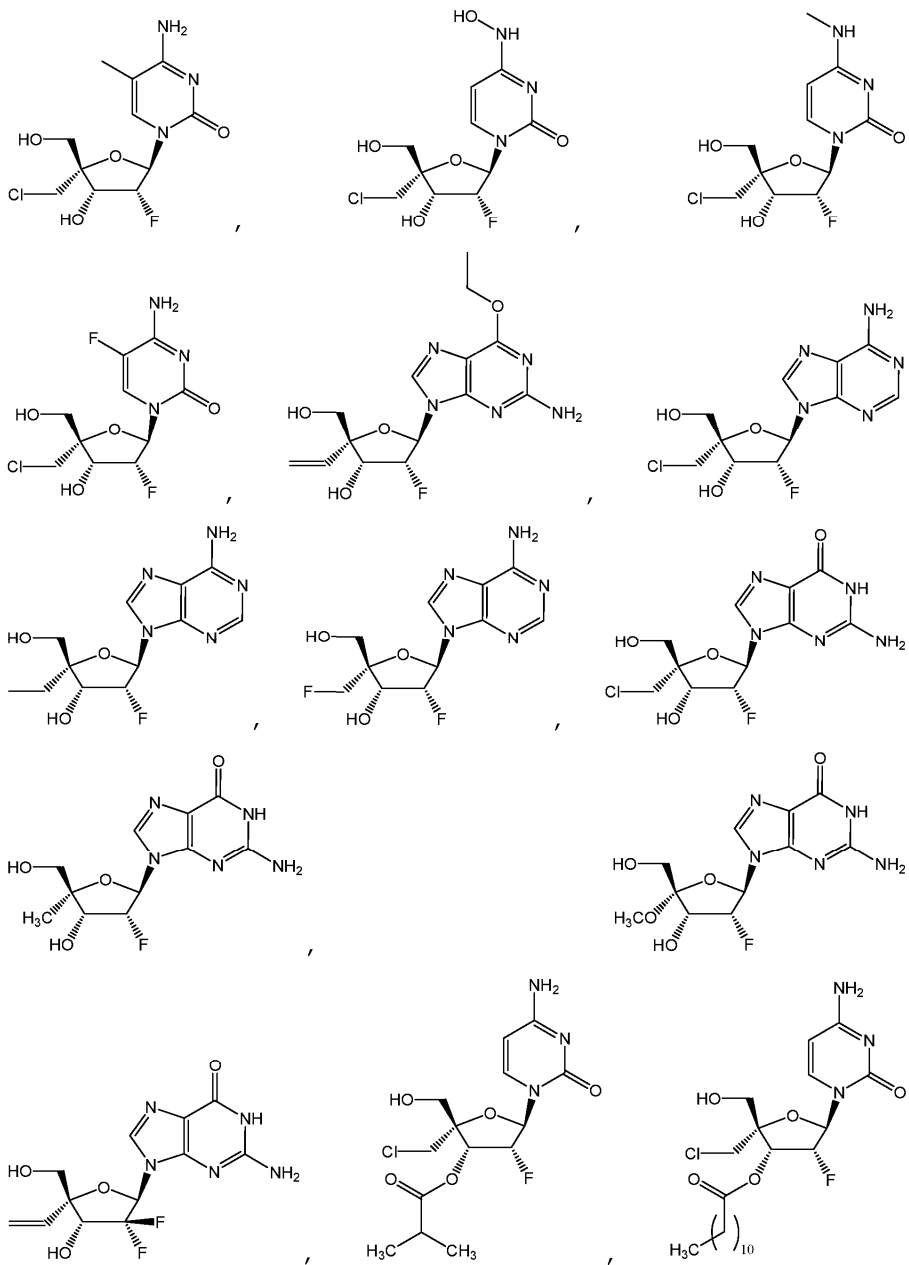
ние формулы (I) представляет собой

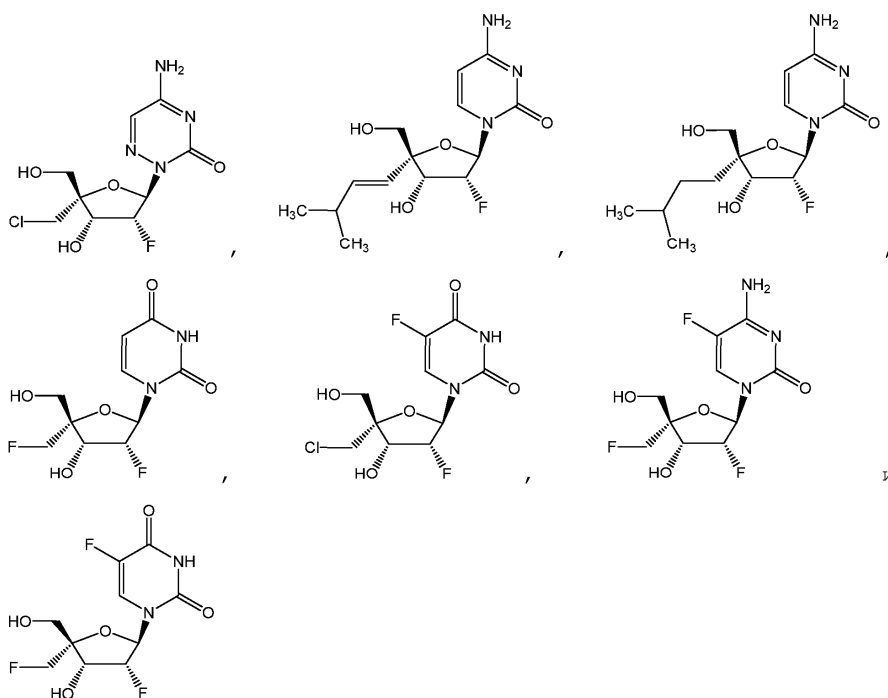


62. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-  
ние формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

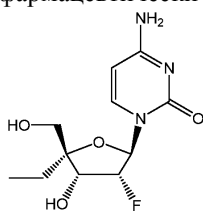






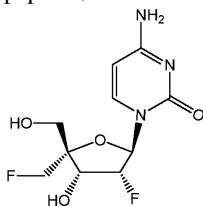


63. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-



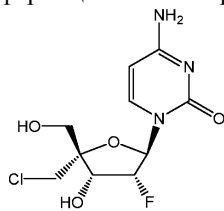
ние формулы (I) представляет собой

64. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-



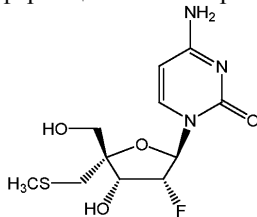
ние формулы (I) представляет собой

65. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-



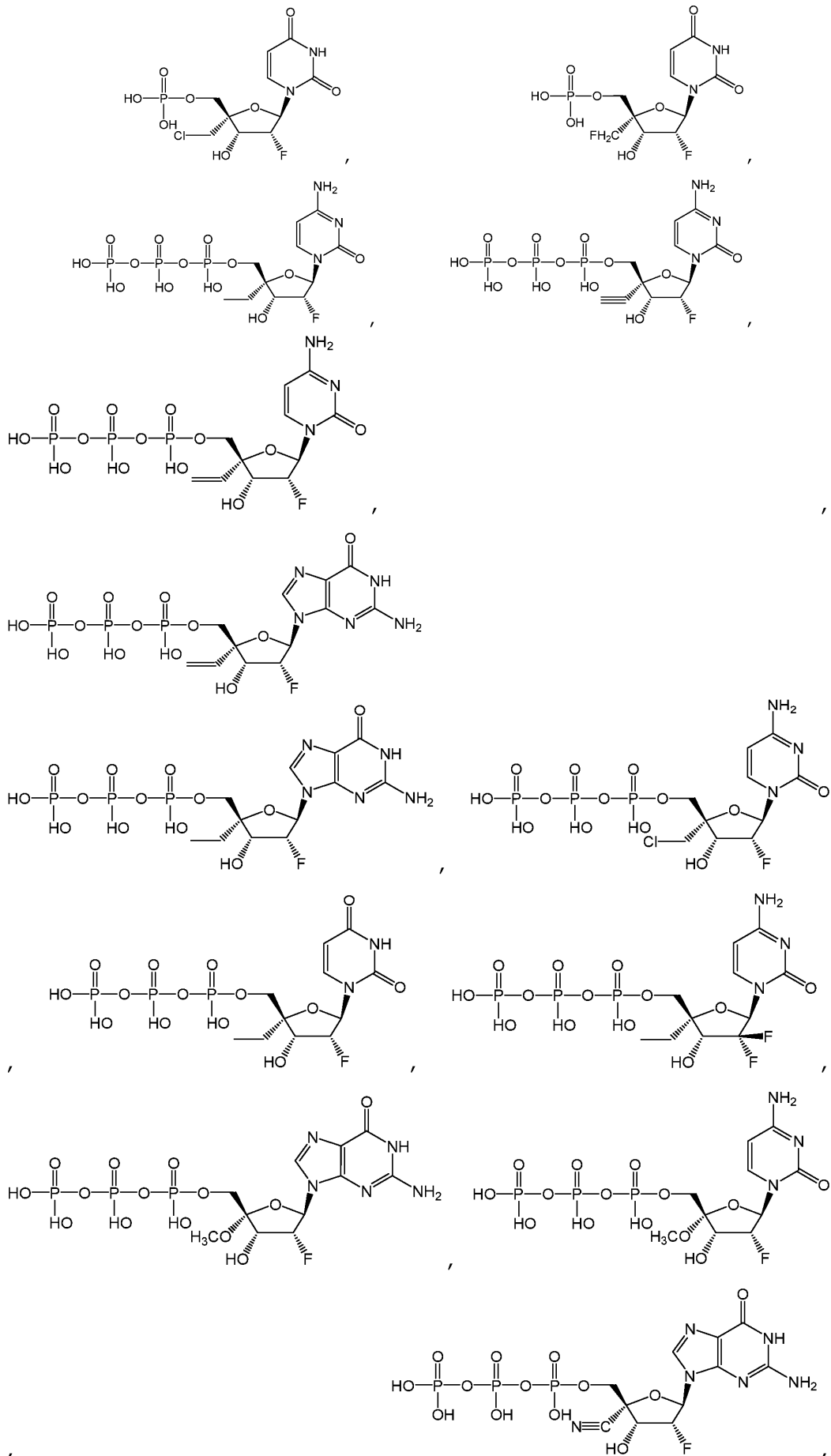
ние формулы (I) представляет собой

66. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-

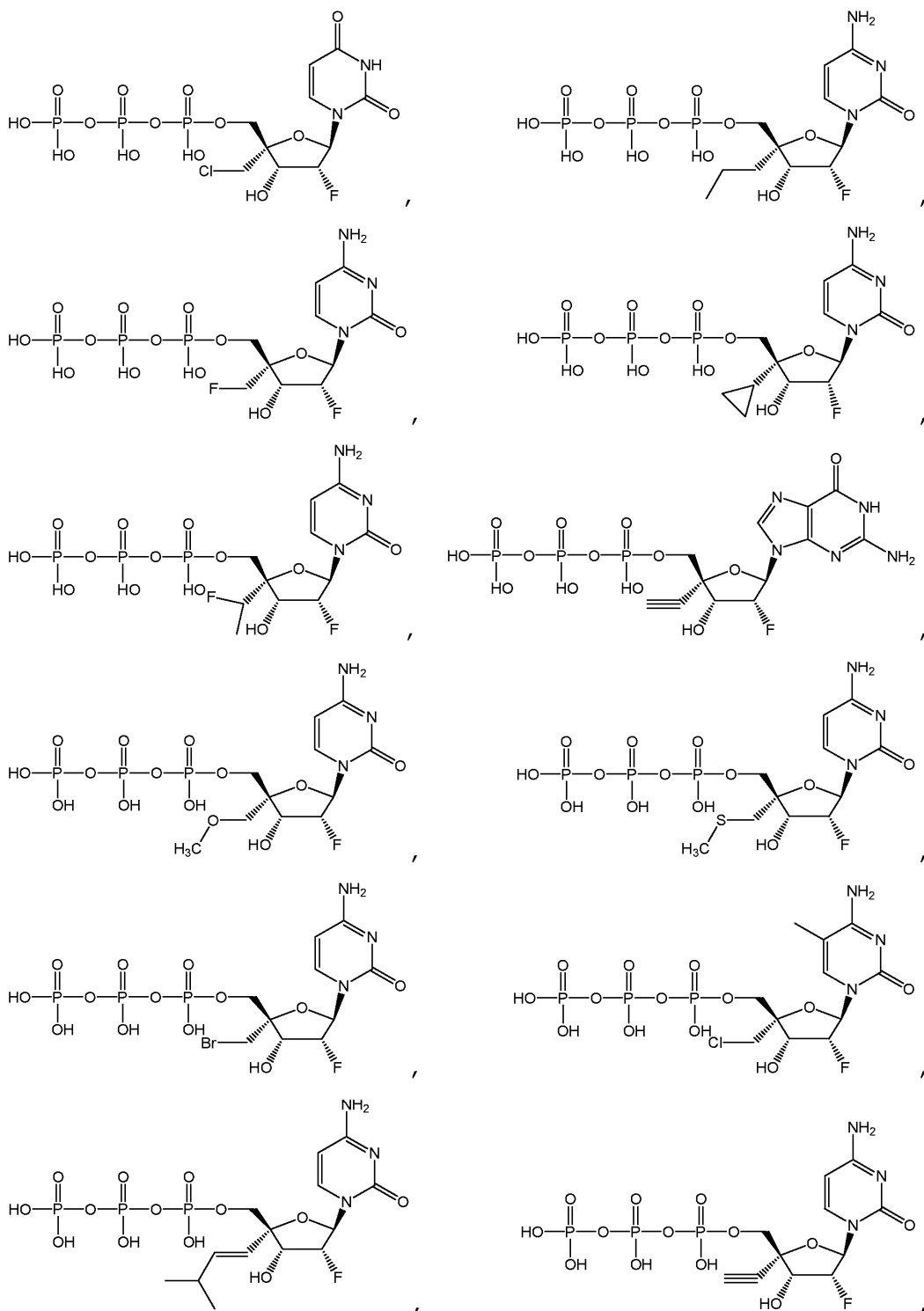


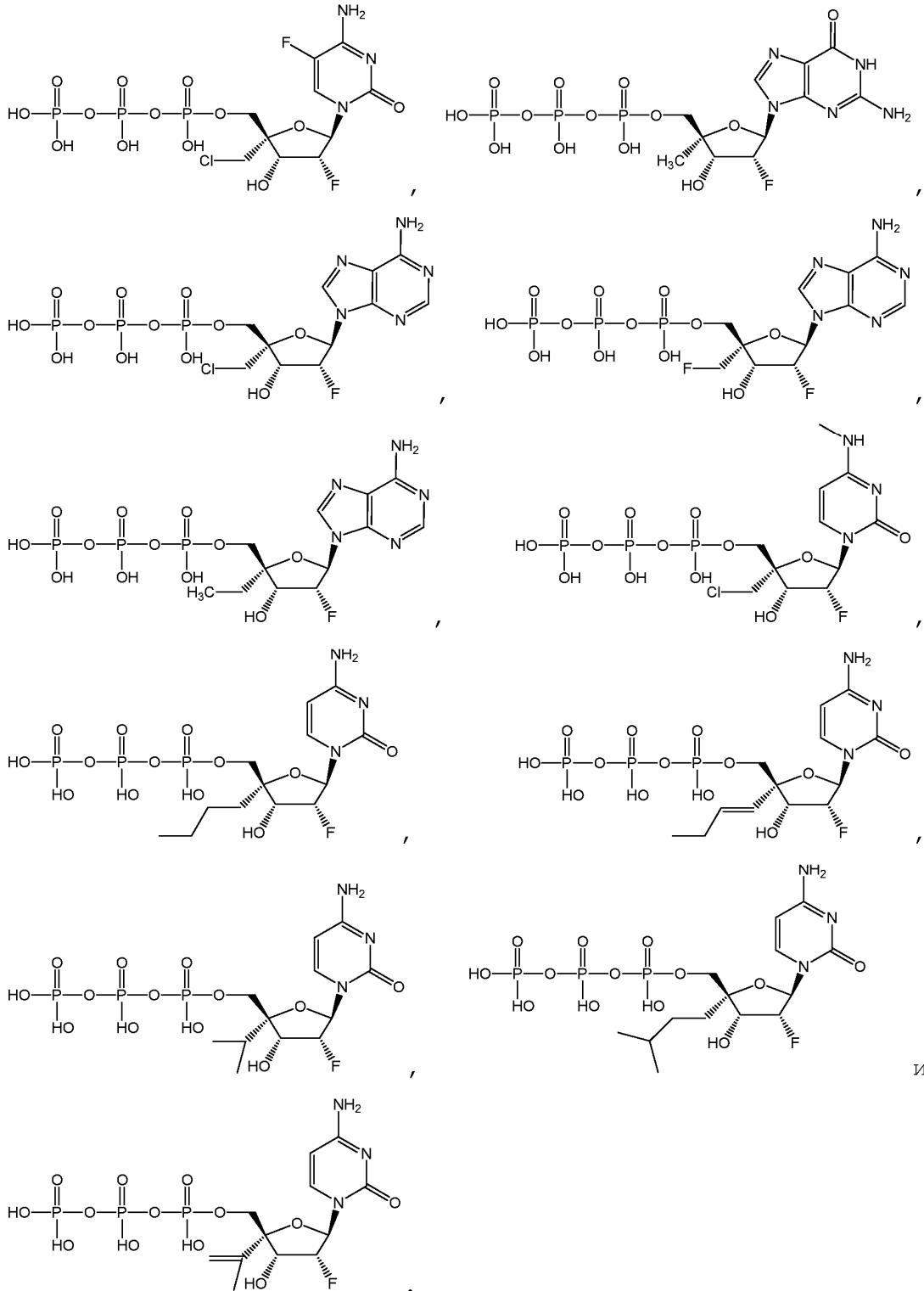
ние формулы (I) представляет собой

67. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-  
ние формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



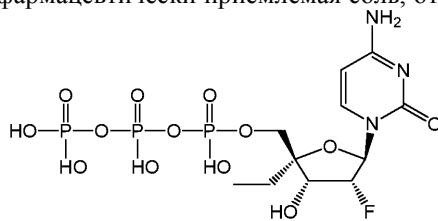


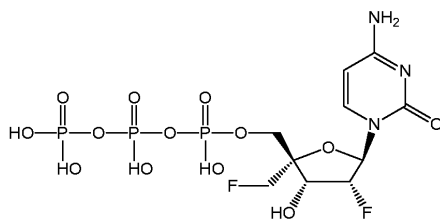




ние формулы (I) представляет собой

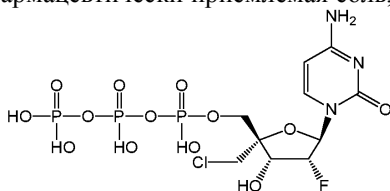
69. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-





ние формулы (I) представляет собой

70. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-

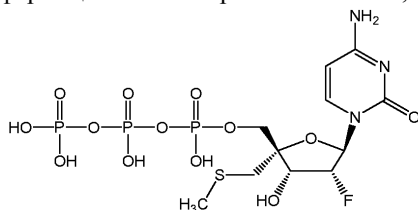


ние формулы (I) представляет собой  
формулу (I) представляет собой

или фармацевтически приемле-

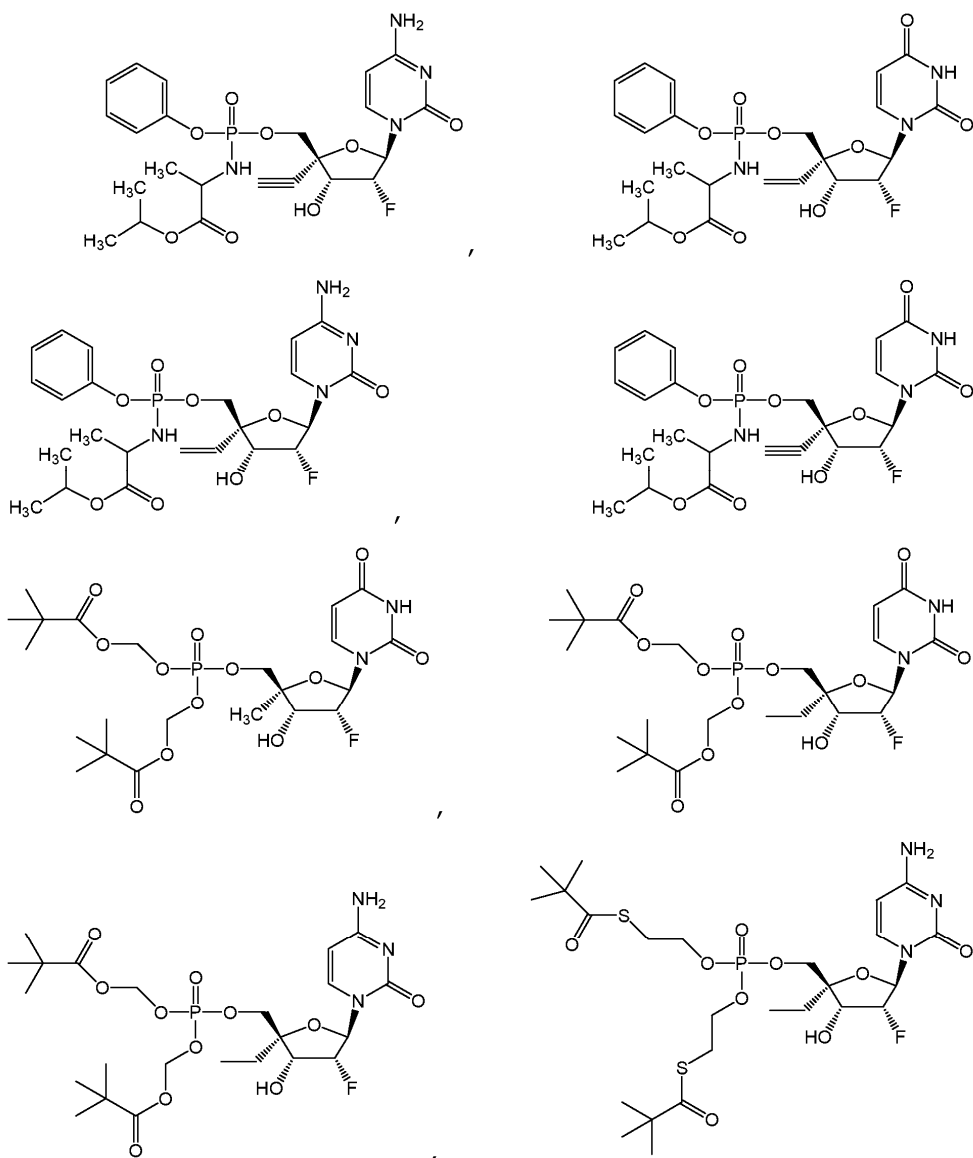
мую соль указанного соединения.

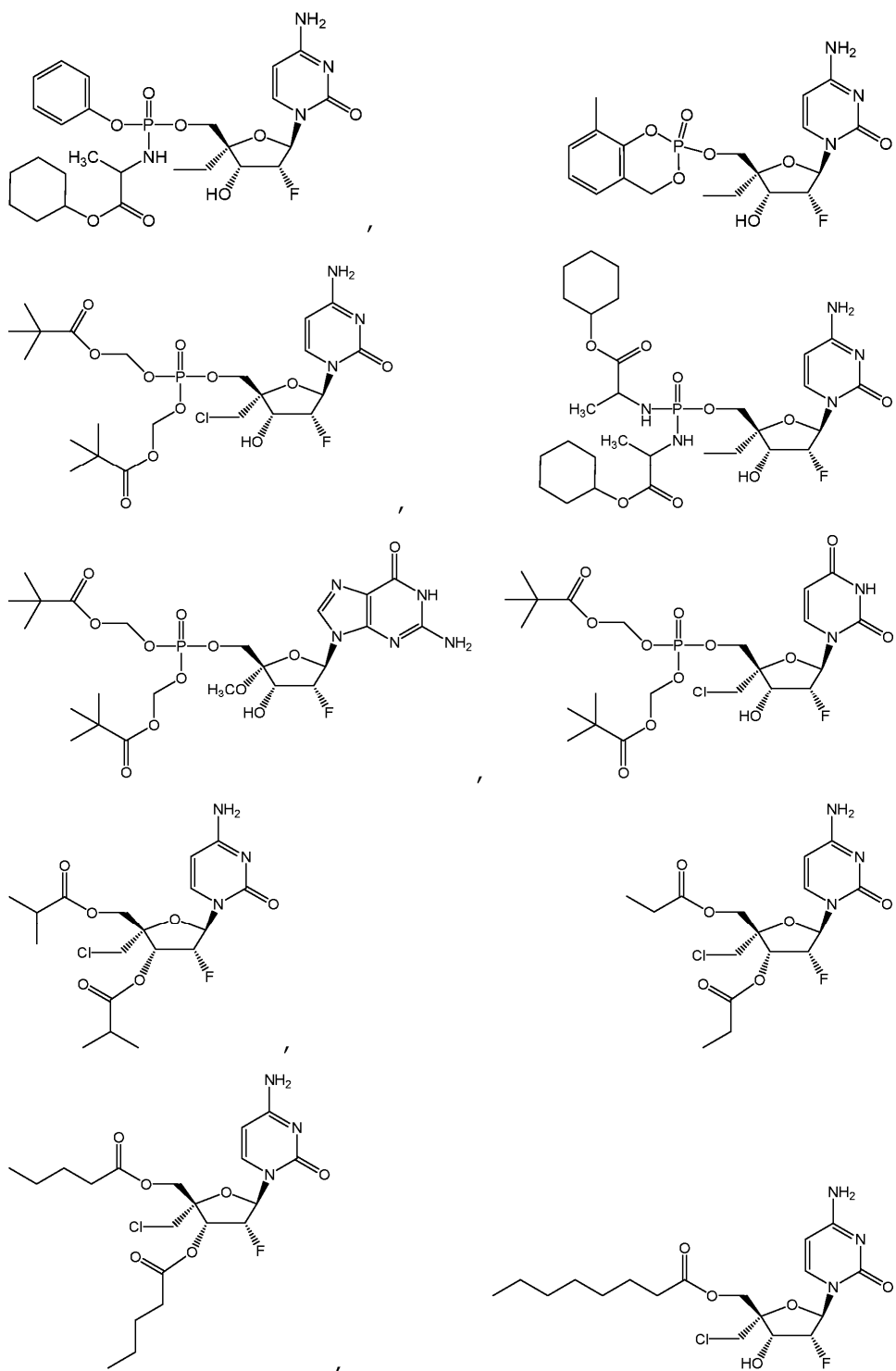
71. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-

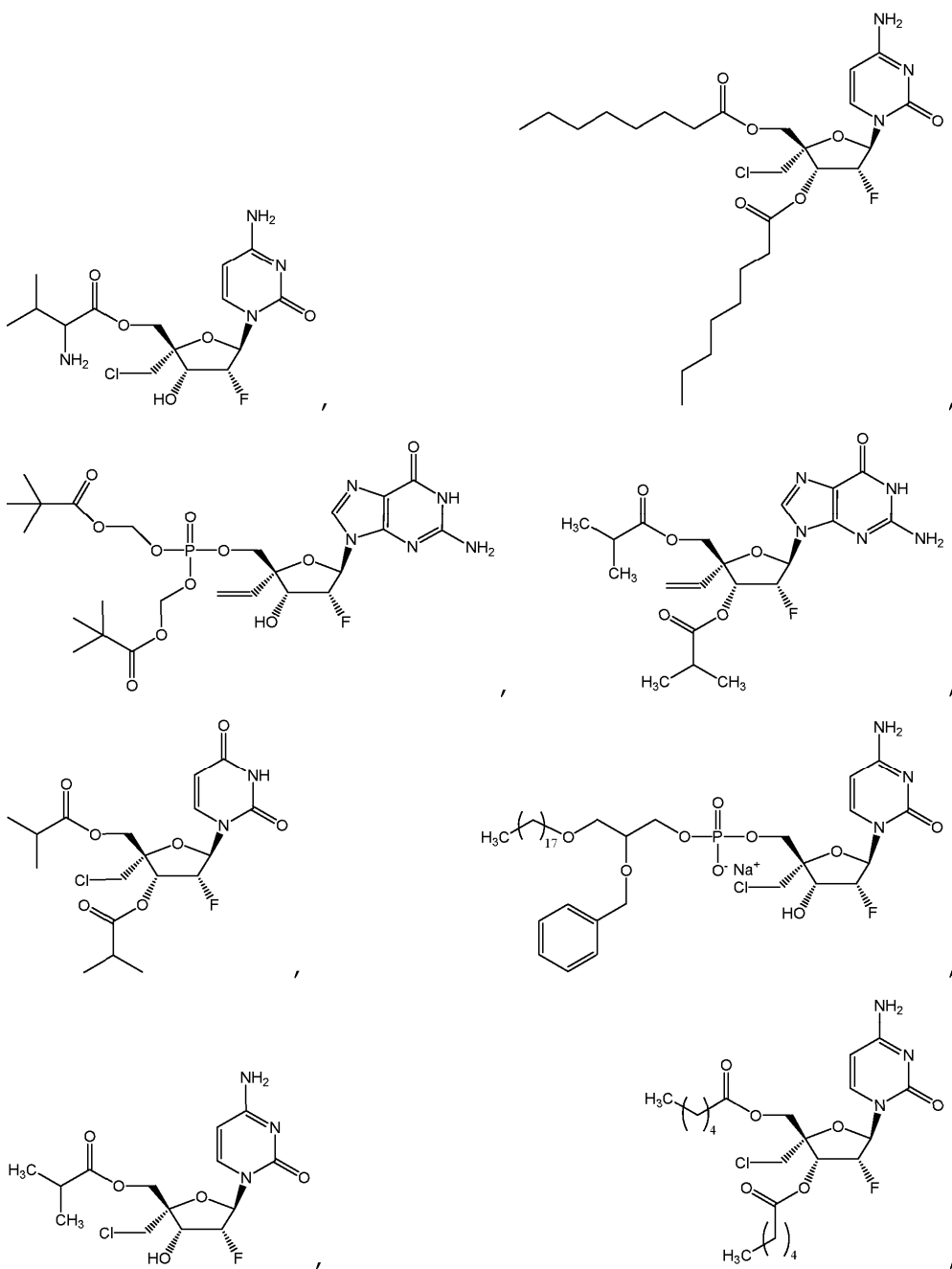


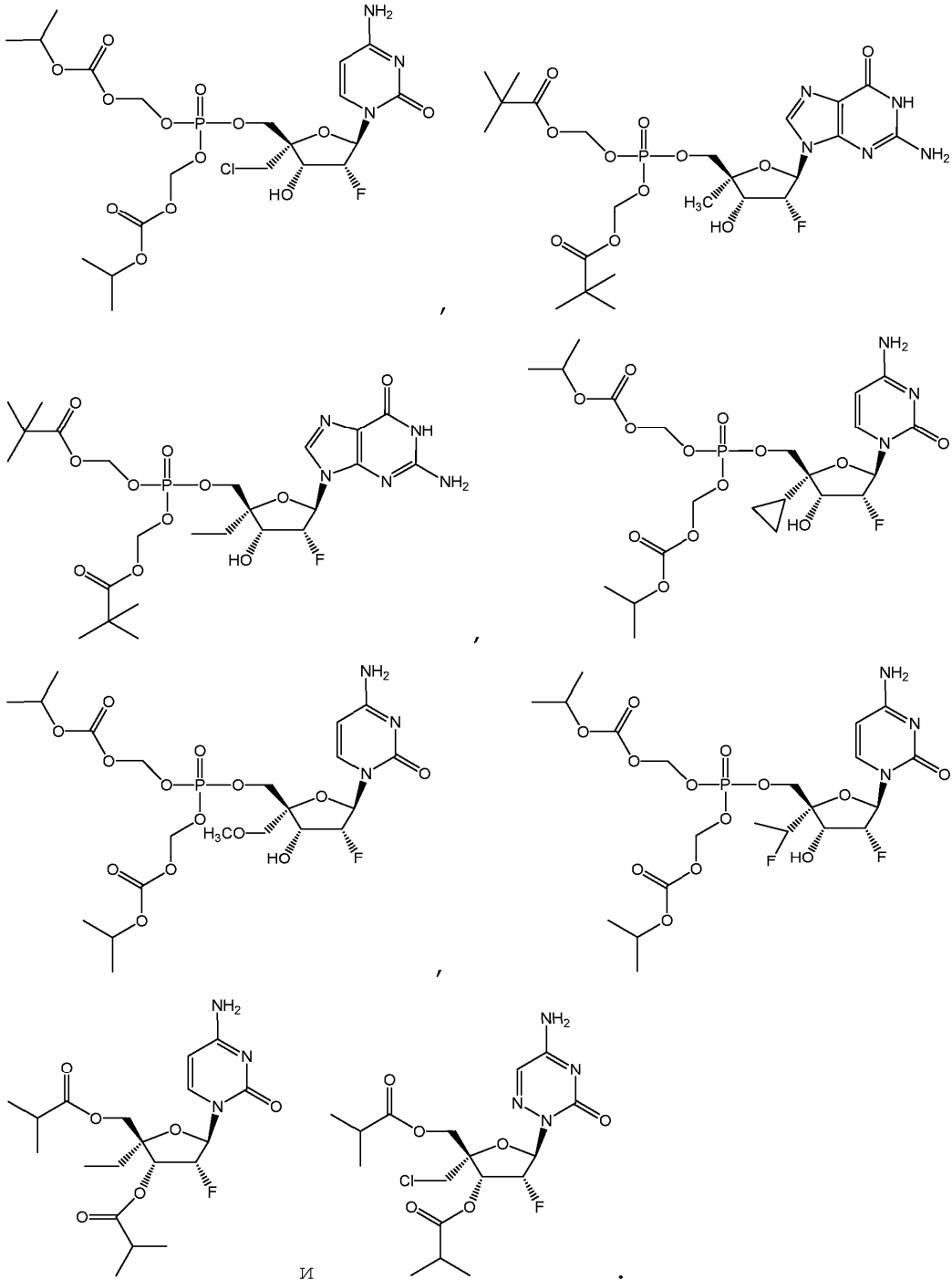
ние формулы (I) представляет собой

72. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-  
ние формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

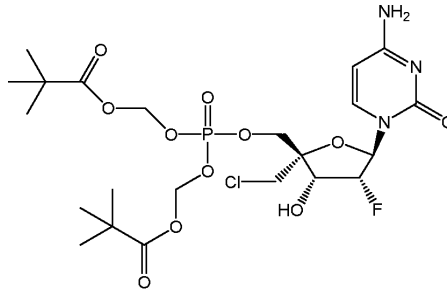






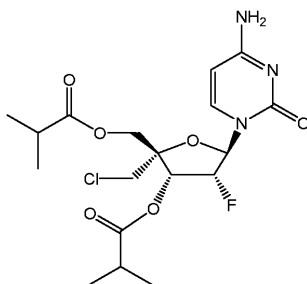


73. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-



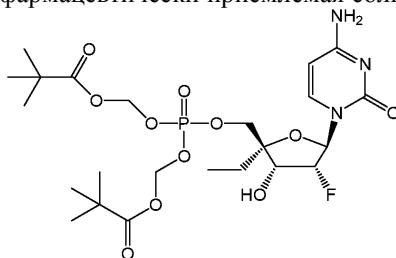
ние формулы (I) представляет собой

74. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-



ние формулы (I) представляет собой

75. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соедине-



ние формулы (I) представляет собой

76. Фармацевтическая композиция для облегчения и/или лечения парамиксовирусной инфекции или ортомиксовирусной инфекции, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-75 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

77. Способ облегчения или лечения вирусной инфекции, включающий введение субъекту, идентифицированному в качестве страдающего от вирусной инфекции, эффективного количества соединения по любому из пп.1-75, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения; где вирусную инфекцию выбирают из парамиксовирусной инфекции и ортомиксовирусной инфекции.

78. Способ ингибирования репликации вируса, включающий приведение клетки, инфицированной вирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-75 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, где вирусную инфекцию выбирают из парамиксовирусной инфекции и ортомиксовирусной инфекции.

79. Способ облегчения или лечения вирусной инфекции в комбинации с одним или более агентами, включающий введение субъекту или приведение клетки субъекта, идентифицированного в качестве страдающего от вирусной инфекции, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-75 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, где вирусную инфекцию выбирают из группы, состоящей из парамиксовирусной инфекции и ортомиксовирусной инфекции, и где указанные один или более агентов выбраны из группы, состоящей из рибавирина, паливизумаба, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403, RV568 и RSV-F Particle Vaccine.

80. Способ по любому из пп.77-79, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой парамиксовирусную инфекцию.

81. Способ по п.80, отличающийся тем, что парамиксовирусная инфекция представляет собой пневмовирусную инфекцию.

82. Способ по п.81, отличающийся тем, что пневмовирусная инфекция представляет собой респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию человека.

83. Способ по любому из пп.77-79, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой ортомиксовирусную инфекцию.

84. Способ по п.79, отличающийся тем, что ортомиксовирусная инфекция представляет собой грипп.

85. Способ по п.82, отличающийся тем, что ортомиксовирусная инфекция представляет собой вирусную инфекцию гриппа; и при этом указанные один или более агентов выбирают из группы, состоящей из амантадина, римантадина, занамивира, осельтамивира, перамивира, ланинамивира, фавипиравира, флюдазы, ADS-8902, IFN- $\beta$ , берапроста и VGX-3400X.

86. Способ по любому из пп.84, 85, отличающийся тем, что грипп выбирают из группы, состоящей из гриппа типа А, гриппа типа В и гриппа типа С.

87. Способ по любому из пп.84, 85, отличающийся тем, что грипп выбран из группы, состоящей из H1N1 и H3N2.

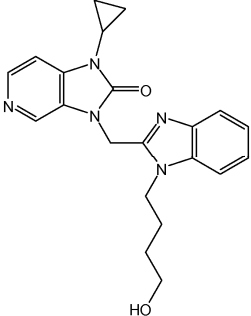
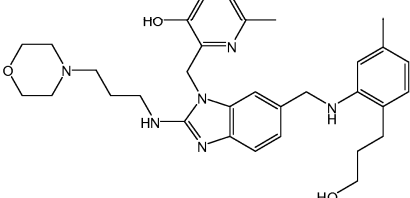
88. Способ облегчения или лечения вирусной инфекции, включающий введение субъекту, идентифицированного в качестве страдающего от вирусной инфекции, эффективного количества фармацевтической композиции по п.76, где вирусную инфекцию выбирают из парамиксовирусной инфекции и ортомиксовирусной инфекции.

89. Способ ингибирования репликации вируса, включающий приведение клетки, инфицированной



вирусом, в контакт с эффективным количеством фармацевтической композиции по п.76, где вирусную инфекцию выбирают из парамиксовирусной инфекции и ортомиксовирусной инфекции.

90. Способ облегчения или лечения вирусной инфекции в комбинации с одним или более агентами, включающий введение субъекту или приведение клетки субъекта, идентифицированного в качестве страдающего от вирусной инфекции, в контакт с эффективным количеством фармацевтической композиции по п.76, где вирусную инфекцию выбирают из парамиксовирусной инфекции и ортомиксовирусной инфекции, и где указанные один или более агентов выбраны из группы, состоящей из рибавирина, паливизумаба, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403, RV568 и RSV-F Particle Vaccine.

Соединение	Структура
BMS-433771	 <p>The structure of BMS-433771 consists of a pyridine ring fused to an imidazole ring. The imidazole ring has a carbonyl group at the 2-position and a cyclopropyl group at the 3-position. A methylene group connects the 4-position of the imidazole ring to the 2-position of another imidazole ring. This second imidazole ring has a hexyl chain at the 3-position, which terminates in a hydroxyl group.</p>
TMC-353121	 <p>The structure of TMC-353121 features a central benzimidazole core. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a propyl chain that ends in a morpholine ring. The other nitrogen is substituted with a propyl chain that connects to a benzimidazole ring. This second benzimidazole ring has a methyl group at the 2-position and a hydroxyl group at the 3-position. A methylene group connects the 4-position of this benzimidazole to the 2-position of a third benzimidazole ring. This third benzimidazole ring has a methyl group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position, which terminates in a hydroxyl group.</p>

