

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090719 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.01

(22) Дата подачи заявки
2018.09.14

(51) Int. Cl. C07H 1/00 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/067 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/167 (2006.01)
C07H 19/24 (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01)

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ АМИДОФОСФИТЫ

(31) 62/558,763

(32) 2017.09.14

(33) US

(86) PCT/IB2018/057077

(87) WO 2019/053659 2019.03.21

(71) Заявитель:

ЯНССЕН БАЙОФАРМА, ИНК. (US)

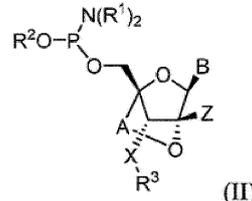
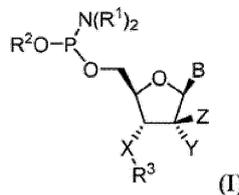
(72) Изобретатель:

Грязнов Сергей, Хун Цзинь,
Раджванши Вивек Кумар (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям и композициям, содержащим нуклеозидные 5'-амидофосфитные мономеры формул (I) и (II), а также к способам получения и применения, причем заместители определены, как указано в прилагаемой формуле изобретения.



202090719 A1

202090719 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562065EA/022

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ АМИДОФОСФИТЫ ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 62/558,763, поданной 14 сентября 2017 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Синтез олигонуклеотидов крайне важен для обеспечения доступа к специально сконструированным олигонуклеотидам желаемой последовательности. Для получения нужного олигонуклеотида строительные блоки (мономеры) последовательно связывают с растущей олигонуклеотидной цепью в порядке, необходимом для создания последовательности продукта.

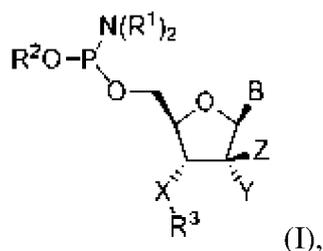
[0003] В течение последних лет повысился интерес к модифицированным олигонуклеотидам, имеющим модификации, например, в положении 2' и/или 3', которые используют в, например, терапевтических целях. Несмотря на то что существуют способы синтеза для конструирования модифицированных олигонуклеотидов, существует потребность в дополнительных способах синтеза для синтезирования широкого набора модифицированных олигонуклеотидов. Для удовлетворения потребности в новых модифицированных олигонуклеотидах необходимы новые мономерные нуклеозиды высокой степени очистки, которые выполнены с возможностью синтеза с более высоким выходом и в большом объеме.

[0004] Мономеры, описанные в настоящем документе, удовлетворяют эту потребность, обеспечивая новые мономеры, используемые для синтеза модифицированных олигонуклеотидов.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее описание относится к соединениям и композициям, содержащим нуклеозидные 5'-амидофосфитные мономеры, а также к способам их получения и применения.

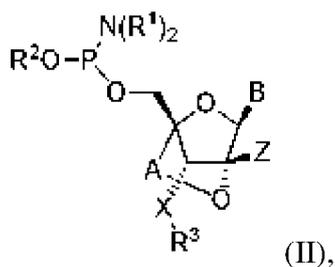
[0006] Настоящее описание относится к соединениям, имеющим структуру, представленную формулой (I):



X представляет собой O или NH; Y выбран из группы, состоящей из O-PG-, O-(CR⁴₂)_aCR⁴₃, -O-(CR⁴₂)_bOCR⁴₃ и -O-(CR⁴₂)_b-CR⁴=CR⁴₂; Z представляет собой H; PG представляет собой защитную группу; B представляет собой природное или

немодифицированное нуклеотидное основание или модифицированное нуклеотидное основание или его защищенный вариант; каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или циклоалкил; R^2 представляет собой CH_2CH_2CN или C_{1-6} алкил; или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный C_{1-6} циклоалкил; R^3 представляет собой H или PG; R^4 в каждом случае независимо представляет собой H или F; а представляет собой целое число от 0 до 2; а b представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления, если X представляет собой O, Y представляет собой $-O(CR^4)_aCR^4_3$, $-O(CR^4)_bOCR^4_3$ или $-O(CR^4)_b-CR^4=CR^4_2$.

[0007] Настоящее описание также относится к соединениям, имеющим структуру, представленную формулой (II):



X представляет собой O или NH; Z представляет собой H; B представляет собой природное или немодифицированное нуклеотидное основание или модифицированное нуклеотидное основание или его защищенный вариант; R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или циклоалкил; R^2 представляет собой CH_2CH_2CN или C_{1-6} алкил; или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный C_{1-6} циклоалкил; R^3 представляет собой H или защитную группу; A представляет собой $-(CR'R')_{1-2}$; а R' в каждом случае независимо представляет собой H или Me.

[0008] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NH, Y представляет собой O-PG, OEt или O-метоксиэтокси, а Z представляет собой H.

[0009] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{2-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой изопропил.

[0010] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой PG. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой тритил. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой монометокситритил (MMTr) или трилил, если X представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой 4,4'-диметокситритил (DMTr) или тритил, если X представляет собой O.

[0011] В некоторых вариантах осуществления B выбрано из аденина (A), гуанина (G), тимина (T), цитозина (C), урацила (U) и 5-метилцитозина (5-me-C) или их защищенного варианта. В некоторых вариантах осуществления B выбрано из 6-N-бензоиладенозина (A^{Bz}), 4-N-бензоилцитидина (C^{Bz}) и 2-N-изобутирилгуанозина (G^{iBu}).

[0012] Настоящее описание также относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) или формулы (II). В вариантах осуществления композиция дополнительно содержит один или более других агентов,

выбранных из группы, состоящей из реагентов, растворителей и примесей. В вариантах осуществления композиция содержит менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2% или менее 1% примесей. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет чистоту > 95%, например 96, 97, 98, 99% или более.

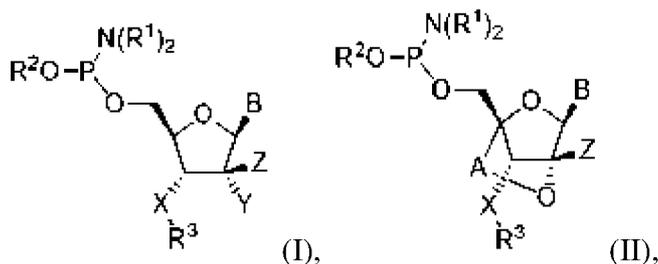
[0013] Настоящее описание дополнительно относится к способам получения олигонуклеотида, содержащего по меньшей мере один модифицированный нуклеозид. Способ включает в себя взаимодействие соединения формулы (I) с другим мономером с образованием олигонуклеотида.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0014] Настоящее изобретение в данном разделе описано более подробно.

Соединения настоящего описания

[0015] Соединения настоящего описания включают в себя одно или более соединений следующих формул (I) и/или (II):



где

X представляет собой O или NH; Y выбран из группы, состоящей из O-PG-, $O(CR^4)_aCR^4$, $-O(CR^4)_bOCR^4$ (например, OEt, O-метоксиэтокси и OCF_3); Z представляет собой H; PG представляет собой защитную группу; В представляет собой природное или немодифицированное нуклеотидное основание или модифицированное нуклеотидное основание или его защищенный вариант; каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или циклоалкил; R^2 представляет собой CH_2CH_2CN или C_{1-6} алкил; или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный C_{1-6} циклоалкил; R^3 представляет собой H или PG; R^4 в каждом случае независимо представляет собой H или F; а представляет собой целое число от 0 до 2 (например, 0, 1 или 2); а b представляет собой целое число от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3), А представляет собой $-(CR'R')_{1-2}$; а R' в каждом случае независимо представляет собой H или Me.

[0016] В некоторых вариантах осуществления, если X представляет собой O, Y представляет собой $-O(CR^4)_aCR^4$, $-O(CR^4)_bOCR^4$ или $-O(CR^4)_b-CR^4=CR^4$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O, Y представляет собой OEt или O-метоксиэтокси, а Z представляет собой H. В других вариантах осуществления X представляет собой NH, Y представляет собой OP, OEt или O-метоксиэтокси, а Z представляет собой H.

[0017] В нуклеотидах формулы (I) Y представляет собой $-O(CR^4)_2OCR^4$. В некоторых вариантах осуществления R^4 в каждом случае представляет собой H. В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^4 представляет собой F, например 1, 2,

3, 4, 5, 6 или 7 R^4 представляют собой F. В некоторых вариантах осуществления CR^4_3 содержит 1, 2 или 3 атома F. Например в вариантах осуществления Y выбран из группы, состоящей из $-OCH_2CH_2OCH_3$ (или MOE), $-OCF_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CF_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCF_3$, $-OCF_2CF_2OCH_3$, $-OCH_2CF_2OCF_3$, $-OCF_2CH_2OCF_3$, $-OCF_2CF_2OCF_3$, $-OCHFCH_2OCH_3$, $-OCHFCHFOCH_3$, $-OCHFCH_2OCFH_2$, $-OCHFCH_2OCHF_2$ и $-OCH_2CHFOCH_3$.

[0018] В нуклеотиде формулы (I) Y представляет собой $-OCR^4_3$, $-O(CR^4_2)_{1-3}OCR^4_3$ или $-O(CR^4_2)_{1-2}CR^4_3$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-OCR^4_3$ или $-OCR^4_2CR^4_3$. В некоторых вариантах осуществления R^4 в каждом случае представляет собой H. В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^4 представляет собой F, например 1, 2, 3, 4 или 5 R^4 представляют собой F. В некоторых вариантах осуществления OCR^4_3 содержит 1, 2 или 3 атома F. Например, в вариантах осуществления Y выбран из группы, состоящей из $-OCH_3$ (или Me), $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, OCF_3 , $-OCH_2OCH_3$, $-OCFH_2OCH_3$, $-OCHF_2OCH_3$, $-OCF_3OCH_3$, $-OCH_2OCFH_2$, $-OCH_2OCHF_2$, $-OCH_2OCF_3$, $-OCFH_2OCH_3$, $-OCFH_2OCFH_2$, $-OCFH_2OCHF_2$, $-OCFH_2OCF_3$, $-OCHF_2OCH_3$, $-OCHF_2OCFH_2$, $-OCHF_2OCHF_2$, $-OCHF_2OCF_3$, $-O(CR^4_2)_3OCR^4_3$, $-OCH_2CH_3$ (или Et), $-OCFH_2CH_3$, $-OCHF_2CH_3$, $-OCF_3CH_3$, $-OCH_2CFH_2$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCFH_2CH_3$, $-OCFH_2CFH_2$, $-OCFH_2CHF_2$, $-OCFH_2CF_3$, $-OCHF_2CH_3$, $-OCHF_2CFH_2$, $-OCHF_2CHF_2$, $-OCHF_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $OCF_2CH_2CH_3$, $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCF_2CF_2CH_3$, $OCH_2CF_2CF_3$, $OCF_2CH_2CF_3$, $OCF_2CF_2CF_3$, $OCHFCH_2CH_3$, $OCHFCHFOCH_3$, $OCHFCH_2CFH_2$, $OCHFCH_2CHF_2$ и OCH_2CHFCH_3 . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-OCH_3$ (или Me) или $-OCH_2CH_3$ (или Et).

[0019] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y представляет собой $O(CR^4_2)_b-CR^4=CR^4_2$. В некоторых вариантах осуществления b составляет 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления R^4 в каждом случае представляет собой H. В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^4 представляет собой F, например 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 R^4 представляют собой F. В некоторых вариантах осуществления CR^4_2 содержит 1 или 2 атома F, например внутренний R^4_2 содержит 1 или 2 атома F или концевой R^4_2 содержит 1 или 2 атома F.

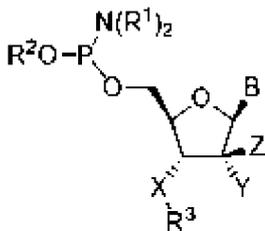
[0020] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{2-3} алкил (например, этил или изопропил).

[0021] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой защитную группу (PG). Защитные группы могут включать в себя аминную или спиртовую защитную группу, такую как силильная защитная группа (например, трет-бутилдиметилсилиловый эфир (TBMDS), трет-бутилдифенилсилиловый (TBDPS), триизопропилсилиловый эфир (TIPS), или монометокситритил (MMTr), или 4,4'-диметокситритил (DMTr), или тритолил, или любые другие приемлемые защитные группы, такие как описанные в публикации Wuts, Peter GM, и Theodora W. Greene. Greene's protective groups in organic synthesis. John Wiley & Sons, 2006. В некоторых вариантах осуществления при защите более одного спирта и/или амина может быть обеспечена ортогональная защита спиртов и/или аминов.

[0022] В соединениях формулы (II) А представляет собой $-(CR'R')_{1-2}-$. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой $-(CR'R')-$, в других вариантах осуществления А представляет собой $-(CR'R')_2-$. R' в каждом случае независимо представляет собой Н или Ме. В некоторых вариантах осуществления один R' представляет собой Ме, а остальные R' представляют собой Н. В других вариантах осуществления все R' представляют собой Н. В некоторых вариантах осуществления Х представляет собой NH в формуле (II). В некоторых вариантах осуществления А не представляет собой $-(CR'R')_1-$, если $R'=H$ и $X=NH$.

[0023] Природное или немодифицированное нуклеотидное основание, или модифицированное нуклеотидное основание, или их защищенный вариант не имеют конкретных ограничений. В некоторых вариантах осуществления В выбрано из пуриновых оснований, таких как аденин (А) и гуанин (Г), диаминопурин (DAP), и пиримидиновых оснований, таких как тиамин (Т), цитозин (Ц) и урацил (У), и/или других синтетических и природных нуклеотидных оснований, таких как 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой защищенное нуклеотидное основание, такое как защищенный У, Т, Ц, 5meC, А или Г. Защитные функциональные группы известны в данной области и не имеют конкретных ограничений, но включают, например, аминные защитные группы (например, ацетамидные защитные группы, такие как бензамид и изобутирамид). В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6-N-бензоиладенозин (A^{Bz}), 4-N-бензоилцитидин (C^{Bz}), 2-N-изобутирилгуанозин (G^{iBu}).

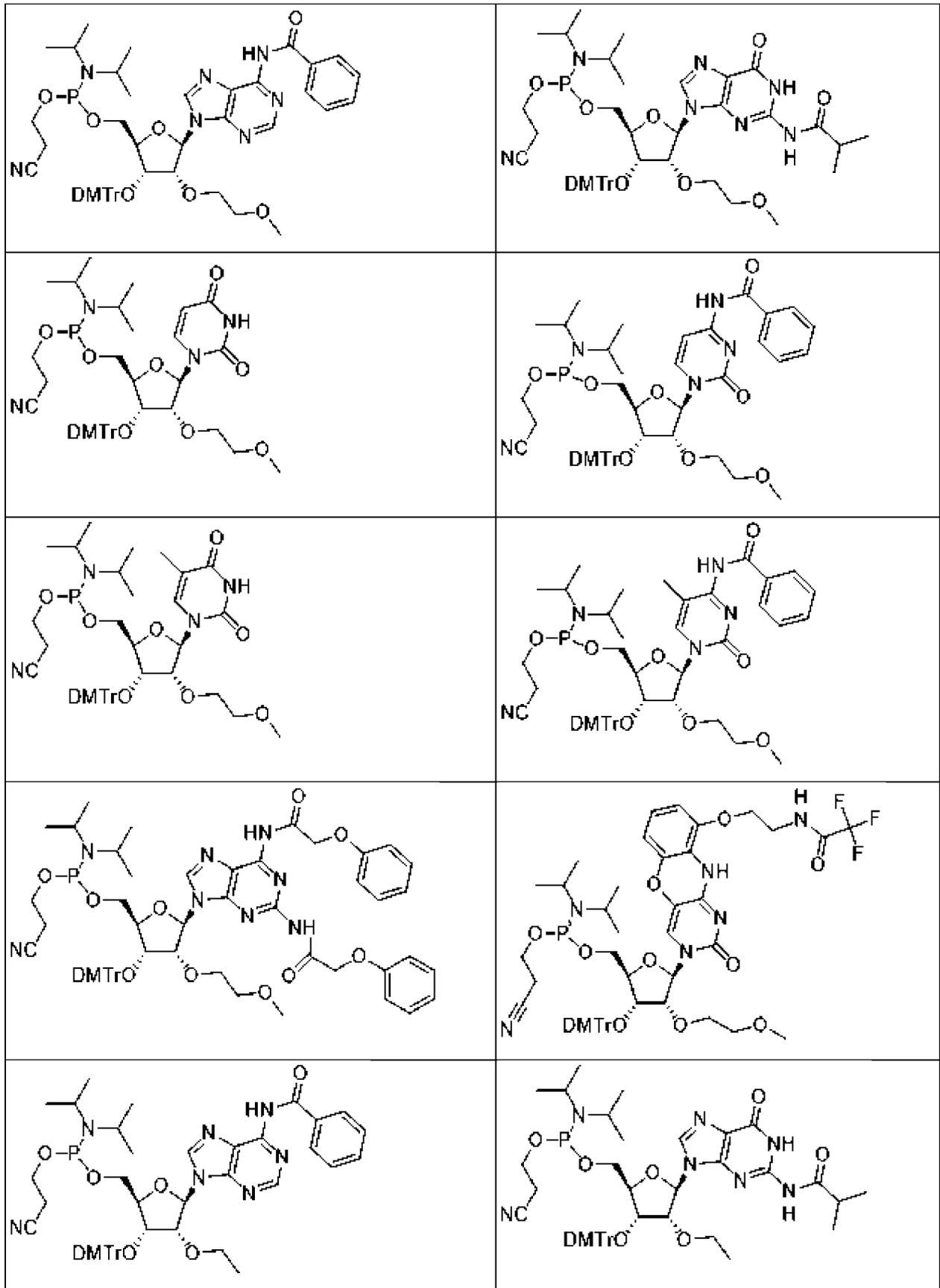
[0024] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из следующей таблицы.

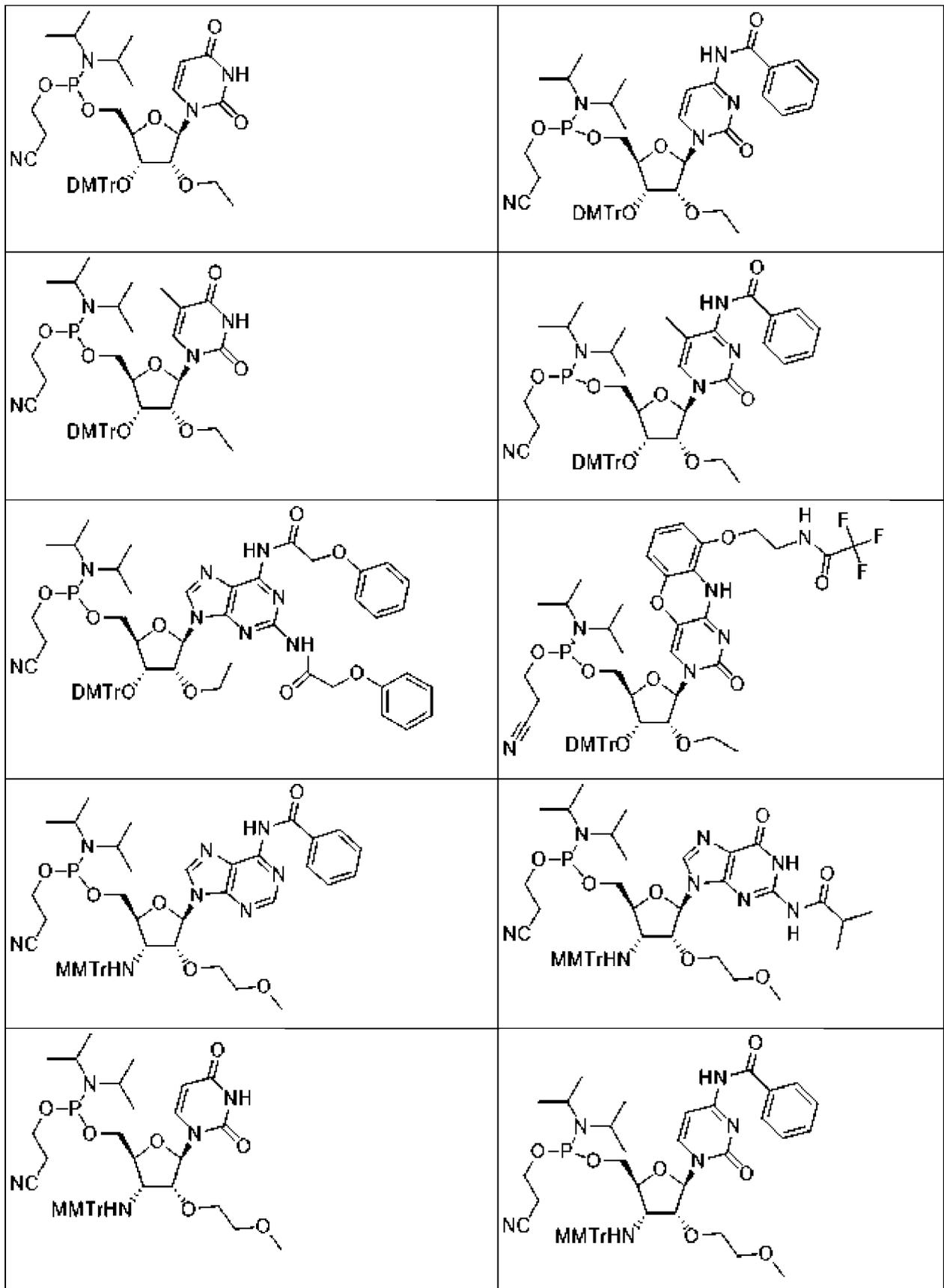


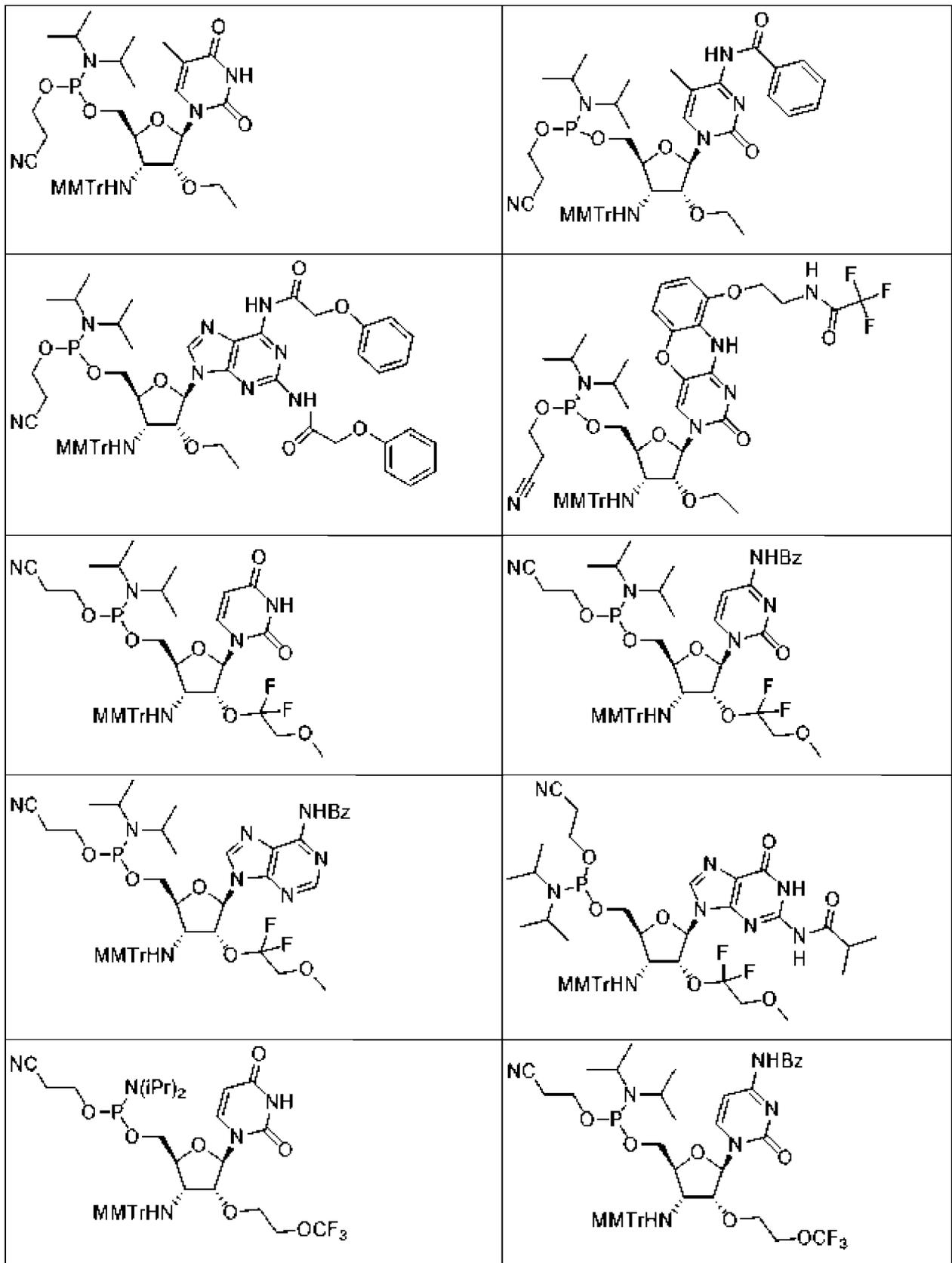
X	Y	Z	B	R ¹	R ²	R ³
NH	OP	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	MTr
NH	OEt	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	MTr
NH	О-метоксиэтил	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	MTr
NH	OCF ₃	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	MTr
O	OEt	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	DTr
O	О-метоксиэтил	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	DTr

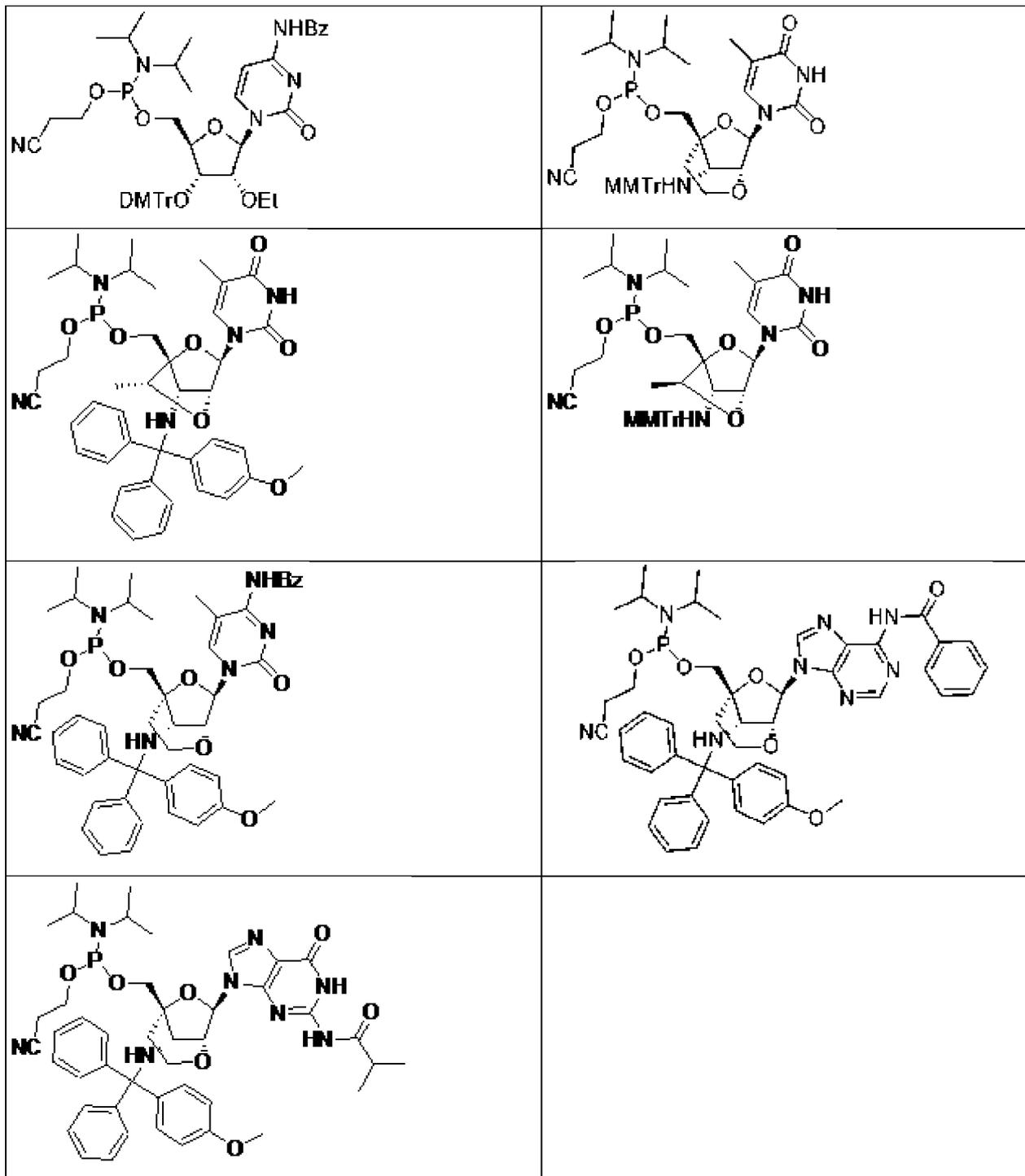
* В может представлять собой защищенное нуклеотидное основание (например, A^{Bz} , C^{Bz} , G^{iBu}).

[0025] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из следующей таблицы.









Композиции

[0026] Настоящее описание также охватывает композиции, содержащие соединение настоящего описания и один или более реагентов, растворителей или примесей.

[0027] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение настоящего описания, имеют чистоту 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,95% или более.

Способы применения

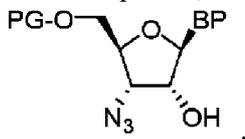
[0028] Композиции настоящего описания можно использовать в качестве синтетических предшественников для олигонуклеотидов, содержащих

модифицированные нуклеозиды, например описанные в предварительных заявках на патент США № 62/420801, 62/394737, 62/394738 и 62/394739, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки. Модифицированные олигонуклеотиды можно синтезировать способами, известными в данной области, например на синтезаторе ABI-394 с использованием 93-стадийного цикла, написанного с модификациями в отношении стадий деблокирования, связывания и ожидания. Твердая подложка может представлять собой 3'-NHTr-5'-LCAA-CPG. Каждый олигонуклеотид может быть синтезирован отдельно с использованием способов, описанных в настоящем документе.

Способы получения

[0029] Композиции настоящего описания можно синтезировать с помощью процедур синтеза, таких как описанные в приведенных ниже примерах.

[0030] Некоторые варианты осуществления включают 2'-О-алкилирование исходного материала, такого как:



где PG представляет собой защитную группу, такую как тритил, а BP представляет собой защищенное нуклеотидное основание, защищенное, например, PMB. Соединение алкилируют с последующим снятием защиты с PGO и его повторной защитой с помощью, например, функциональной группы Bz, с последующим снятием защиты с нуклеотидного основания и последующим превращением N₃ в N-R₃.

[0031] Некоторые варианты осуществления включают защиту соединения, такого как описанное в предыдущем абзаце, в котором нуклеотидное основание представляет собой пурин с C-6-OBn. В некоторых вариантах осуществления за счет этого снижается депуринизация во время снятия защиты, например, с группы 5'-O-DMTr и C-2-NH-MMTr в кислых условиях. Другие варианты осуществления включают защиту экзоциклической аминогруппы в соединении, таком как описанное в предыдущем абзаце, в котором нуклеотидное основание представляет собой пурин, с использованием массивной защитной группы, такой как 4-монометокситритильная группа, для обеспечения 2'-О-алкилирования с высокой эффективностью.

[0032] Некоторые варианты осуществления включают защиту соединения, такого как описанное в предыдущем абзаце, в котором нуклеотидное основание представляет собой пиримидин, для обеспечения 2'-О-алкилирования путем защиты пиримидина с помощью функциональной группы PMB.

Определения

[0033] Следует понимать, что в настоящем документе терминология служит только для цели описания конкретных вариантов осуществления и не должна рассматриваться как ограничивающая объем настоящего изобретения. Если не указано иное, применяются следующие определения.

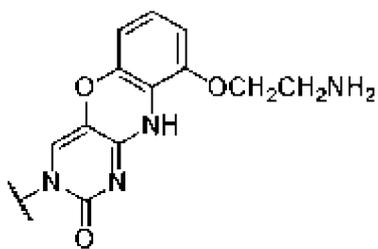
[0034] Термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, который не

является биологически или иным образом нежелательным, например, материал может быть включен в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, так, чтобы он не вызывал каких-либо нежелательных биологических эффектов или не вступал в негативное взаимодействие с любыми другими компонентами композиции, в состав которой он входит. Если термин «фармацевтически приемлемый» используется для обозначения фармацевтического носителя или эксципиента, подразумевается, что носитель или эксципиент удовлетворяет необходимым стандартам токсикологического и производственного тестирования или что он включен в руководство по неактивным компонентам, разработанное Управлением по надзору за пищевыми продуктами и медикаментами США.

[0035] Термин «модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, имеющий независимо модифицированную сахарную функциональную группу и/или модифицированное нуклеотидное основание.

[0036] Термин «немодифицированные» или «природные» нуклеотидные основания включает пуриновые основания аденин (А) и гуанин (Г) и пиримидиновые основания тимин (Т), цитозин (Ц) и урацил (У). Термин «модифицированные нуклеотидные основания» включает другие синтетические и природные нуклеотидные основания, такие как 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метил и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-пропил и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил и цитозин, 5-пропинил (-C≡C-CH₃) урацил и цитозин и другие алкильные производные пиримидиновых оснований, 6-азоурацил, цитозин и тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген, 8-амино, 8-тиол, 8-тиоалкил, 8-гидроксил и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген, особенно 5-бром, 5-трифторметил и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 2-F-аденин, 2-аминоаденин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин, и 7-деазааденин, и 3-деазагуанин, и 3-деазааденин. Дополнительные модифицированные нуклеотидные основания включают трициклические пиримидины, такие как феноксазинцитидин (1H-пиримидо[5,4-b] [1,4] бензоксазин-2(3H)-он), фенотиазинцитидин (1H-пиримидо[5,4-b] [1,4] бензотиазин-2(3H)-он), G-зажимы, такие как замещенный феноксазинцитидин (например, 9-(2-am-oe1hoxy)-H-пиримидо[5,4-b] [1,4] бензоксазин-2(3H)-он), карбазолцитидин (2H-пиримидо[4,5-b] индол-2-он), пиридоиндолцитидин (H-пиридо[3,2,5] пирроло[2,3-d] пиримидин-2-он). Модифицированные нуклеотидные основания могут также включать в себя те, в которых пуриновое или пиримидиновое основание замещено другими гетероциклами, например 7-деазааденин, 7-деазагуанозин, 2-аминопиридин и 2-пиридон.

[0037] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеотидное основание выбрано из группы, состоящей из 5-метилцитозина, 2,6-диаминопурина, 5-метилурацила и G-зажима. В некоторых вариантах осуществления G-зажим представляет собой



[0038] Следует отметить, что в рамках настоящего документа и формулы изобретения использование формы единственного числа включает объекты во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Следует дополнительно отметить, что формула изобретения может быть составлена с возможностью исключения любого необязательного элемента. Таким образом, данное утверждение должно быть использовано качестве априорного основания для применения такой исключающей терминологии, как «исключительно», «только» и т. п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения или применения «негативного» ограничения.

[0039] Термин «около» будет понятен специалистам в данной области, и его значение будет в некоторой степени зависеть от контекста, в котором его применяют. При использовании периода, величина которого не понятна средним специалистам в данной области из контекста, в котором его применяют, «около» будет означать до плюс или минус 10% от конкретного периода. Определенные диапазоны представлены в настоящем документе с числовыми значениями, которым предшествует термин «около». В настоящем документе термин «около» применяется для буквального подтверждения точного числа, которому оно предшествует, а также какого-либо числа, которое является близким или приблизительно равным числу, которому предшествует данный термин. При определении того, является ли какое-либо число близким или приблизительно равным точно указанному числу, близким или приблизительно равным некомпенсированным может быть число, которое, в контексте его представления, обеспечивает существенный эквивалент точно указанного числа.

[0040] Если приводится диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное значение до десятой единицы нижнего предела (если контекстом явно не указывается иное) между верхним и нижним пределами этого диапазона, а также любое другое указанное или промежуточное значение в этом указанном диапазоне включены в изобретение. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны и также включены в изобретение при наличии любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если фактический диапазон значений включает один или оба предела, диапазоны, исключающие любой из двух или оба предела сразу, также включены в объем изобретения.

[0041] Настоящее описание не ограничено описанными вариантами осуществления, так как они могут быть изменены. Следует также понимать, что терминология, применяемая в настоящем документе, служит только для цели описания

конкретных вариантов осуществления и не является ограничивающей объем настоящего изобретения, который может быть ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

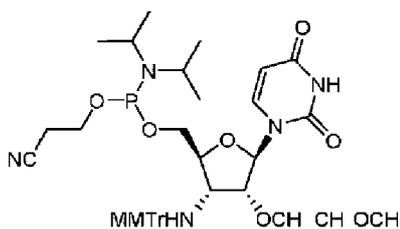
[0042] Как будет очевидно обычным специалистам в данной области после прочтения настоящего описания, каждый из отдельных вариантов осуществления, описанных и показанных в настоящем документе, имеет отдельные составляющие и признаки, которые можно легко отделять от признаков любого из нескольких других вариантов осуществления или же объединять с ними без отступления от объема или сущности настоящего изобретения. Любой упомянутый способ можно осуществлять в порядке следования перечисленных событий или в любом другом логически возможном порядке.

[0043] Все публикации и патенты, процитированные в настоящем описании, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы каждая индивидуальная публикация или патент были конкретно и по отдельности указаны как включаемые путем ссылки, и включены в настоящий документ путем ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, применительно к которым данные публикации цитируются. Цитирование любой публикации дается для ее описания до даты подачи заявки, и не следует считать, что оно допускает неправомерность настоящего изобретения в отношении предвосхищения такой публикации путем предшествующего изобретения. Кроме того, приведенные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, и может потребоваться их подтверждение независимыми агентами.

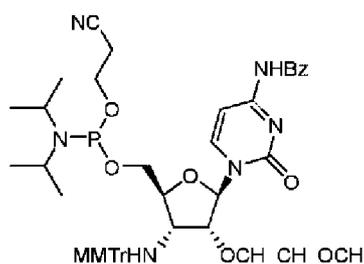
Примеры

[0044] Следующие примеры демонстрируют определенные варианты осуществления настоящего описания для того, чтобы помочь специалисту в данной области реализовать изобретение. Соответственно, примеры никоим образом не рассматриваются как ограничивающие объем настоящего описания.

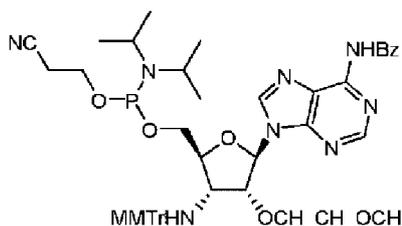
Примеры 1-4



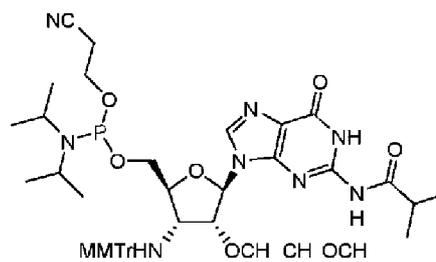
Пример 1



Пример 2



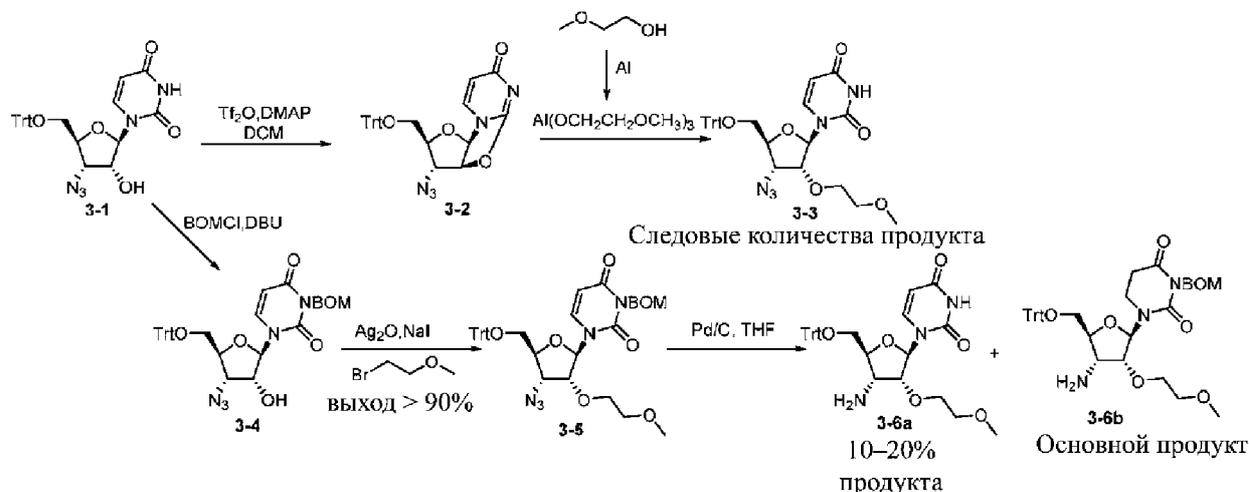
Пример 3



Пример 4

[0045] Надлежащим образом защищенные 2'-О-метоксиэтил-3'-аминонуклеозид-5'-амидофосфитные строительные блоки (примеры 1, 2, 3 и 4 получали после химических преобразований, показанных на схемах 1, 2, 3, 4 и 5).

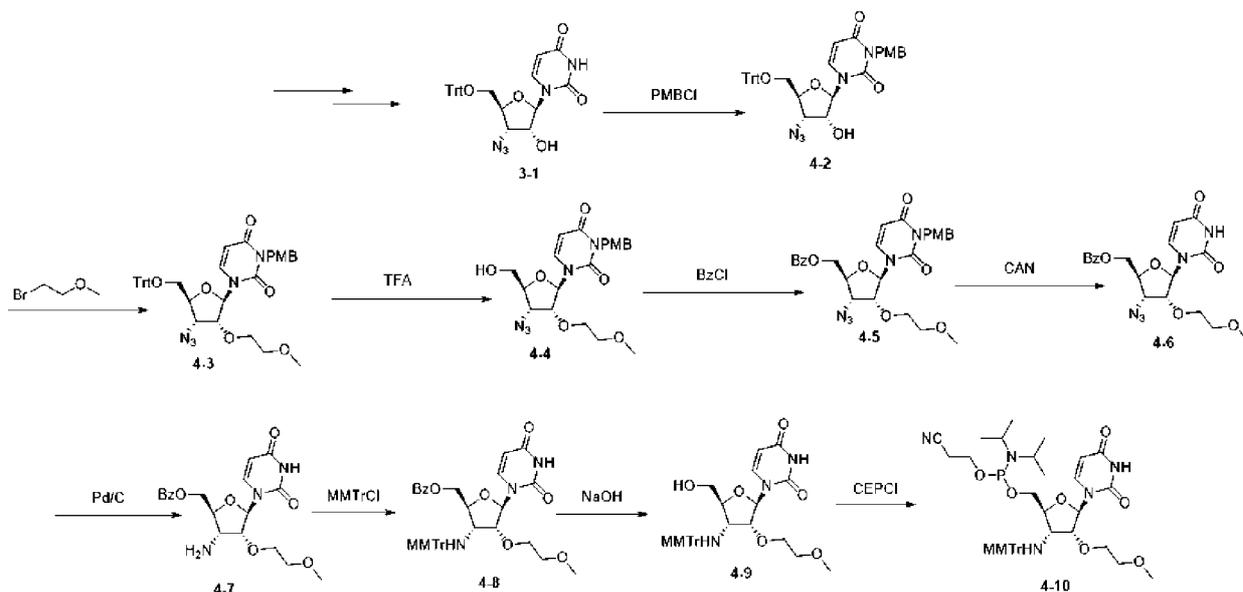
Схема 1



[0046] На схеме 1 описан синтез амидофосфитов 3'-NH-MMT-2'-О-метоксиэтила на основе урацила (таких как пример 1). Ключевое 3'-азидо-2'-метоксиэтиловое промежуточное соединение **3-3** получали с низкими выходами посредством безводного промежуточного соединения **3-2**.

[0047] Из-за алкилирования с низким выходом соединение **3-1** вступало в реакцию с BOMCl/DBU с получением N-3-защищенного промежуточного соединения **3-4**, которое алкилировали с использованием смеси 2-бромэтилметилового эфира/Ag₂O/NaI/DMF с получением 2'-О-метоксиэтилового производного соединения **3-5**. В результате удаления защитной группы с N-3-BOM с использованием условия гидрогенизации (Pd/C/H₂) получали 10-20% желаемого 3'-аминового промежуточного соединения **3-6a**, а также значительного количества избыточно окисленного побочного продукта **3-6b**.

Схема 2



[0048] На схеме 2 описан альтернативный подход к обеспечению 2'-О-алкилирования с высоким выходом. Промежуточное соединение **3-1** обрабатывали PMBCl/DBU/DMF с получением N-3-защищенного промежуточного соединения **4-2**, которое подвергали 2'-О-алкилированию с использованием 2-бромэтилметилового эфира/Ag₂O/NaI/DMF с получением 2'-О-метоксиэтилового производного (промежуточное соединение **4-3**). В результате 5'-де-третилирования промежуточного соединения **4-3** и его повторной защиты 5'-гидроксильной группой с использованием хлорида бензоила получали промежуточное соединение **4-5**.

[0049] Снятие защиты с группы PMB промежуточного соединения **4-5** в мягких условиях с получением промежуточного соединения **4-6**. 3'-азидную группу промежуточного соединения **4-6** восстанавливали до амина, который впоследствии немедленно защищали, например, посредством реакции с хлоридом 4-монометокситритила, с получением **4-8**. Впоследствии 5'-бензиловый эфир расщепляли с использованием щелочного раствора с последующим фосфитилированием с использованием известных способов с получением желаемого 2'-О-метоксиэтоксинуридинового амидофосфитного мономера **4-10**.

[0050] Получение промежуточного соединения (4-2). К раствору **3-1** (45,30 г, 88,56 ммоль) в DMF (120,00 мл) добавляли PMBCl (20,80 г, 132,84 ммоль) и DBU (44,61 г, 177,12 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Добавляли воду, экстрагировали с использованием EA. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с получением **4-2** (52,00 г, 82,32 ммоль) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 632,3 [M+H]⁺.

[0051] Получение промежуточного соединения (4-3). К раствору **4-2** (50,00 г, 79,15 ммоль) в DMF (120,00 мл) добавляли простой 2-бромэтилметиловый эфир (16,50 г, 118,73 ммоль) и Ag₂O (18,34 г, 79,15 ммоль, 2,57 мл), впоследствии добавляли NaI (5,93 г, 39,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. ЖХМС показала, что реакция прошла успешно. Фильтровали и добавляли воду и EA, концентрировали и очищали органический слой на колонке с образованием **4-3** (52,00 г, 75,39 ммоль) в виде бесцветного масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 690,4 [M+H]⁺.

[0052] Получение промежуточного соединения (4-4). К раствору **4-3** (52,00 г, 75,39 ммоль) в дихлорметане (DCM) (200,00 мл) добавляли трифторукусную кислоту (TFA) (150,00 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к холодному NH₄OH, экстрагировали с использованием DCM. Органический слой концентрировали и очищали с получением **4-4** (31,00 г, 69,28 ммоль) в виде бесцветного масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 448,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ м. д. 8,02 (д, J=8,12 Гц, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 6,87-6,84 (м, 2H), 5,87-5,81 (м, 2H), 5,38 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,96-4,85 (м, 2H), 4,36-4,34 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,70-3,68 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,45-3,43 (м, 2H), 3,18 (с, 3H).

[0053] Получение промежуточного соединения (4-5). К раствору **4-4** (31,00 г, 69,28

ммоль) в пиридине (200,00 мл) добавляли $BzCl$ (13,14 г, 93,87 ммоль), реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 мин и концентрировали и очищали на колонке с получением **4-5** (35,10 г, 63,8 ммоль) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 552,2 $[M+H]^+$.

[0054] Получение промежуточного соединения (4-6). К раствору **4-5** (35,10 г, 63,8 ммоль) в ацетонитриле (300,00 мл) и воде (100,00 мл) добавляли нитрат аммония-церия (105 г, 191,40 ммоль), реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 ч, и концентрировали и экстрагировали с использованием EA. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с получением **4-6** (27,5 г, 63,75 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 432,2 $[M+H]^+$.

[0055] Получение промежуточного соединения (4-7). К раствору **4-6** (27,50 г, 63,75 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (500,00 мл) добавляли Pd/C (3,00 г), реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 ч, фильтровали и концентрировали с получением **4-7** (25,00 г, 61,67 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 406,2 $[M+H]^+$.

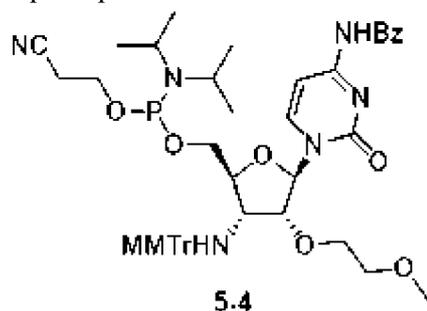
[0056] Получение промежуточного соединения (4-8). К раствору **4-7** (25,00 г, 61,67 ммоль) в DCM (300,00 мл) добавляли $MMTrCl$ (28,49 г, 92,51 ммоль) и коллидин (14,95 г, 123,34 ммоль), впоследствии $AgNO_3$ (15,7 г, 92,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, фильтровали и промывали органический слой водой, высушивали над Na_2SO_4 и очищали на силикагелевой колонке с получением **4-8** (33,00 г, 48,69 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

[0057] Получение промежуточного соединения (4-9). К раствору **4-8** (14,50 г, 21,39 ммоль) добавляли 1 н. NaOH в метаноле (200 мл) в воде (20 мл), реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч и концентрировали и экстрагировали с использованием DCM, органический слой концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с получением **4-9** (11,50 г, 20,05 ммоль) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ м. д. 11,26 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 4H), 7,34-7,17 (м, 8H), 6,82 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,50-5,48 (м, 2H), 5,13 (т, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,05-3,98 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,08-3,04 (м, 1H), 2,89-2,86 (м, 1H), 2,70 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=4,4$ Гц, 1H).

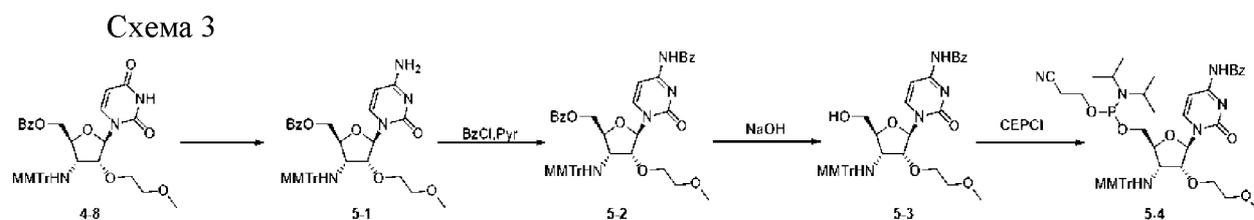
[0058] Получение (4-10). К раствору **4-9** (11,50 г, 20,05 ммоль) в DCM (100,00 мл) добавляли DMAP (489,85 мг, 4,01 ммоль) и DIPEA (10,36 г, 80,19 ммоль, 14,01 мл). Впоследствии к раствору добавляли $SEPCl$ (5,70 г, 24,06 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. Продукт растворяли в безводном толуоле и трижды концентрировали. Впоследствии продукт растворяли в безводном ацетонитриле и трижды концентрировали. В результате получали 13 г соединения **4-10** в виде белого твердого вещества. MS m/z $[M-N]^-$ (ИЭР): 772,3; 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 9,01 (с, 1H), 8,07-7,61 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 6H), 7,29-7,15 (м, 5H), 6,79-6,76 (м, 2H), 5,63-5,57 (м, 2H), 4,27-4,15 (м, 2H), 4,06-3,95 (м,

1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,69-3,35 (м, 7H), 3,23 (д, J=4 Гц, 1H), 2,26-2,91 (м, 3H), 2,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 1,75-1,39 (м, 1H), 1,21-1,11 (м, 12H). ³¹иЯМР (162 МГц, CDCl₃): 149,10, 148,26.

Пример 2



[0059] Соединение амидофосфита 2'-О-метоксиэтокси-NH-бензоилцитозина **5-4** получали путем превращения промежуточного соединения уридина **4-8** в 3'-аминоцитидиновый аналог **5-1** с последующим фосфитилированием с использованием известных протоколов с получением желаемого мономера амидофосфитов 2'-О-метоксиэтоксцитидина **5-4**, как показано ниже на схеме 3.



[0060] Получение промежуточного соединения (5-1). К раствору **4-8** (18,50 г, 27,30 ммоль) в ацетонитриле (250,00 мл) добавляли TPSCl (16,49 г, 54,60 ммоль) и DMAP (6,67 г, 54,60 ммоль), впоследствии к раствору добавляли TEA (5,52 г, 54,60 ммоль, 7,56 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 ч в атмосфере N₂. К реакционной смеси добавляли NH₄OH (50,00 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Раствор концентрировали и экстрагировали с использованием EA. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с получением **5-1** (16,00 г, 23,64 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

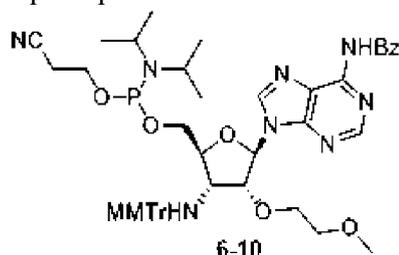
[0061] Получение промежуточного соединения (5-2). К раствору **5-1** (16,00 г, 23,64 ммоль) в пиридине (100,00 мл) добавляли BzCl (4,96 г, 35,46 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с получением **5-2** (17,40 г, 22,28 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[0062] Получение промежуточного соединения (5-3). Соединение **5-2** (17,40 г, 22,28 ммоль) добавляли к 180 мл 1 н. раствора NaOH в смеси пиридин/MeOH/H₂O (65/30/5) при 0 °С. Суспензию перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. раствора NH₄Cl. Раствор экстрагировали EA и объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaHCO₃, соевым раствором,

высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с получением **5-3** (12,50 г, 18,47 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ м. д. 12,25 (с, 1H), 8,53 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 6H), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,26-7,14 (м, 7H), 6,79 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,55 (с, 1H), 5,23 (т, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,09-3,97 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,96-2,91 (м, 1H), 2,68 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,49 (д, $J=4$ Гц, 1H).

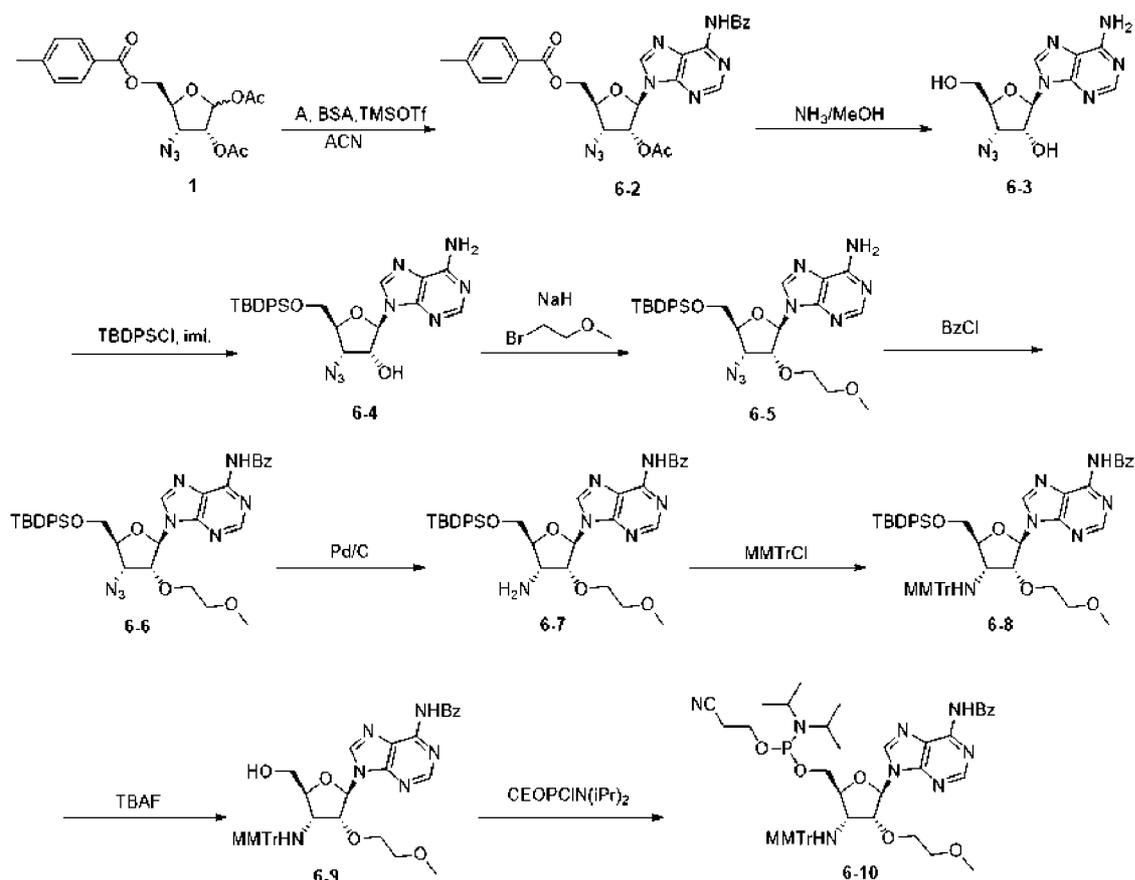
[0063] Получение (5-4). К раствору **5-3** (12,50 г, 18,47 ммоль) в DCM (100,00 мл) добавляли DMAP (451,30 мг, 3,69 ммоль) и DIPEA (9,55 г, 73,88 ммоль, 12,90 мл), впоследствии добавляли CEPCL (5,25 г, 22,16 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным NaHCO_3 . Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. Продукт растворяли в безводном толуоле и трижды концентрировали. Впоследствии продукт растворяли в безводном ацетонитриле и трижды концентрировали. В результате получали 13 г с образованием **5-4** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[\text{M-H}]^-$ (ИЭР): 875,4. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м. д. 8,64-8,20 (м, 2H), 7,90-7,88 (м, 2H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,53-7,39 (м, 8H), 7,25-7,15 (м, 6H), 6,78-6,74 (м, 2H), 5,69 (д, $J=1,72$ Гц, 1H), 4,37-4,21 (м, 2H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,75 (д, $J=1,64$ Гц, 3H), 3,68-3,52 (м, 3H), 3,46-3,42 (м, 2H), 3,26 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 3,17-2,97 (м, 2H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,67-2,48 (м, 2H), 1,79-1,51 (м, 1H), 1,26-1,18 (м, 12H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CDCl_3): 148,93, 148,03.

Пример 3



[0064] Синтез аналога 2'-О-метоксиэтиладенозина **6-10** выполняли, как показано ниже на схеме 4. Обработка промежуточного соединения **6-2** в щелочных условиях (NH_3/MeOH) приводила к получению диола **6-3**, который впоследствии посредством защиты 5'-гидроксильной группы с помощью TBDPSCl, превращали в промежуточное соединение **6-4**. Промежуточное соединение **6-4**. Впоследствии выполняли 2'-О-алкилирование **6-4** с использованием смеси 2-бромэтилметилового эфира/ NaNH/DMF с получением 2'-О-метоксиэтилового производного **6-5** без защиты С-6-экзоциклического амина **6-4**. Способом изобретения выполняли селективное алкилирование 2'-ОН-группы промежуточного соединения **6-4**.

Схема 4



[0065] 3'-Азидную группу промежуточного соединения 6-5 восстанавливали до амина 6-7, который впоследствии немедленно защищали, например, посредством реакции с хлоридом 4-метокситрифила с получением предшественника 6-8 после удаления защитной группы 5'-OTBDPS с использованием TBAF/THF. Фосфитилирование 6-9 с использованием известных протоколов с получением желаемого мономера амидофосфита 2'-О-метоксиэтоксиаденин-NH-бензоила 6-10.

[0066] Получение промежуточного соединения (6-2). К раствору соединения 1 (79,50 г, 210,68 ммоль) в сухом ACN (1,20 л) добавляли N-(5H-пурин-6-ил)бензамид (100,80 г, 421,36 ммоль) и бычий сывороточный альбумин (BSA) (180,07 г, 884,86 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50 °С, пока она не становилась прозрачной. Впоследствии смесь охлаждали до -20°С и добавляли TMSOTf (93,54 г, 421,36 ммоль) с помощью шприца. Впоследствии смесь перемешивали при 70°С в течение 72 ч в атмосфере N₂, гасили насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, впоследствии выпаривали растворитель и очищали остаток на силикагеле с получением соединения 6-2 (107,50 г, 192,26 ммоль, выход 91,26%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ=11,28 (с, 1H), 8,64 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,05 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,66 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,37 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,17 (дд, J=6,0 Гц, 1H), 5,09 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,69-4,56 (м, 2H), 4,40-4,38 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,17 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 557,2 [M+H]⁺.

[0067] Получение промежуточного соединения (6-3). К раствору соединения 6-2

(107,50 г, 192,26 ммоль), растворенного в 33% масс. метиламина в этаноле (600,00 мл), впоследствии смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, после чего растворитель выпаривали, промывали 50% EtOAc в петролейном эфире (1,5 л), фильтровали с получением соединения **6-3** (52,50 г, 179,64 ммоль, выход 93,44%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 293,1 $[M+H]^+$.

[0068] Получение промежуточного соединения (6-4). Раствор соединения **6-3** (52,50 г, 179,64 ммоль), имидазола (18,32 г, 269,46 ммоль) и TBDPS-Cl (54,34 г, 197,60 ммоль) в пиридине (500,00 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ЖХМС показала, что **6-3** израсходовано. Впоследствии гасили MeOH (30 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением соединения **6-4** (72,60 г, 136,81 ммоль, выход 76,16%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): δ =8,29 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63-7,59 (м, 4H), 7,48-7,33 (м, 8H), 6,36 (д, J =5,6 Гц, 1H), 5,97 (д, J =4,4 Гц, 1H), 5,10-5,06 (м, 1H), 4,47 (т, J =5,6 Гц, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,94 (дд, J =11,2 Гц, 1H), 3,83 (дд, J =11,6 Гц, 1H), 0,99 (с, 9H). ИЭР-ЖХМС: m/z 531,3 $[M+H]^+$.

[0069] Получение промежуточного соединения (6-5). К раствору **6-4** (35,00 г, 65,96 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (18,33 г, 131,91 ммоль) в сухом DMF (400,00 мл) добавляли NaI (19,77 г, 131,91 ммоль) и Ag₂O (15,29 г, 65,96 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Впоследствии реакционную смесь вливали в ледяную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель выпаривали и очищали остаток на силикагеле с получением **6-5** (23,70 г, 40,26 ммоль, выход 61,04%) в виде белого твердого вещества и побочного продукта TBDPS (5,20 г, 9,81 ммоль, выход 14,87%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): δ =8,31 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,63-7,60 (м, 4H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 6H), 6,10 (д, J =4,4 Гц, 1H), 5,02 (т, J =4,8 Гц, 1H), 4,69 (т, J =5,6 Гц, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,95 (дд, J =11,6 Гц, 1H), 3,84 (дд, J =11,6 Гц, 1H), 3,78-3,75 (м, 2H), 3,45 (т, J =4,8 Гц, 1H), 3,16 (с, 3H), 0,99 (с, 9H). ИЭР-ЖХМС: m/z 589,5 $[M+H]^+$.

[0070] Получение промежуточного соединения (6-6). К раствору **6-5** (31,23 г, 53,04 ммоль) в пиридине (300,00 мл) при 0°C по каплям добавляли VzCl (11,22 г, 79,56 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Впоследствии раствор охлаждали до температуры 0°C и добавляли гидроксид аммония (20 мл, 30%) и позволяли смеси прогреться до кт, после чего выпаривали растворитель, добавляли 300 мл H₂O и 600 мл EA отдельно в раствор, экстрагировали водный слой с помощью EA, объединяли органические слои и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, удаляли растворитель, а остаток очищали на силикагеле с получением **6-6** (28,70 г, 41,42 ммоль, выход 78,09%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 693,4 $[M+H]^+$.

[0071] Получение промежуточного соединения (6-7). Раствор **6-6** (28,70 г, 41,42 ммоль) в EA (150,00 мл) добавляли Pd/C (3,00 г) и MeOH (150,00 мл) в атмосфере H₂. Смесь перемешивали при кт в течение 5 ч. Впоследствии реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением **6-7** (25,49 г, 38,22 ммоль, выход 92,27%) в

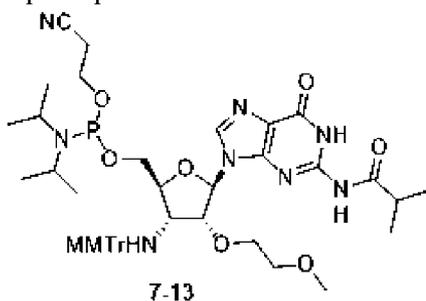
виде серого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 667,3 $[M+H]^+$.

[0072] Получение промежуточного соединения (6-8). К раствору **6-7** (25,49 г, 38,22 ммоль) и $AgNO_3$ (12,98 г, 76,44 ммоль) в DCM (300,00 мл) добавляли коллидин (13,89 г, 114,66 ммоль) и $MMTrCl$ (19,43 г, 57,33 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Впоследствии реакционную смесь вливали в воду со льдом, органический слой экстрагировали с использованием DCM, промывали солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли и остаток очищали на силикагеле с получением **6-8** (32,79 г, 34,92 ммоль, выход 91,36%) в виде серого твердого вещества.

[0073] Получение промежуточного соединения (6-9). Раствор **6-8** (32,79 г, 34,92 ммоль) в THF (300,00 мл) добавляли TBAF (1 M, 35,00 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Впоследствии растворитель удаляли и очищали остаток на силикагеле, применяя ЕА, с получением **6-9** (22,22 г, 31,71 ммоль, выход 90,82%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta=8,68$ (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,04 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 6H), 7,40 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,21-7,12 (м, 6H), 6,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,09 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 3H), 3,24-3,19 (м, 4H), 2,19 (уш., 1H).

[0074] Получение (6-10). К раствору **6-9** (14,00 г, 19,98 ммоль), DMAP (488,19 мг, 4,00 ммоль) и DIPEA (6,46 г, 49,95 ммоль, 8,73 мл) в сухом DCM (100,00 мл) по каплям добавляли $SEPCl$ (5,68 г, 23,98 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Впоследствии реакционную смесь промывали 10% раствором $NaHCO_3$ (водн.) и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , растворитель удаляли и остаток очищали посредством колоночной хроматографии, после чего концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (10 г, растворенный в 10 мл ACN) очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением **6-10** (12,60 г, 13,98 ммоль, выход 69,99%) в виде белого твердого вещества. Впоследствии продукт растворяли в сухом толуоле (15 мл), трижды концентрировали и трижды промывали сухим ACN. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta=9,12$ (д, $J=46,8$ Гц, 1H), $\delta=8,71$ (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 8,50 (с, 0,6H), 8,22 (с, 0,4H), 8,04 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 6H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,19-7,06 (м, 6H), 6,69 (дд, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,03 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 3,92-3,78 (м, 2H), 3,71 (д, $J=11,6$ Гц, 3H), 3,67-3,33 (м, 7H), 3,29 (д, $J=11,2$ Гц, 3H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,88 (дд, $J=27,2$ Гц, 1H), 2,65-2,50 (м, 2H), 2,38 (д, $J=4,4$ Гц, 0,4H), 1,80 (д, $J=4,0$ Гц, 0,6H), 1,23-1,15 (м, 12H). ^{31}P -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 148,86, 148,22. ИЭР-ЖХМС: m/z 901,3 $[M+H]^+$.

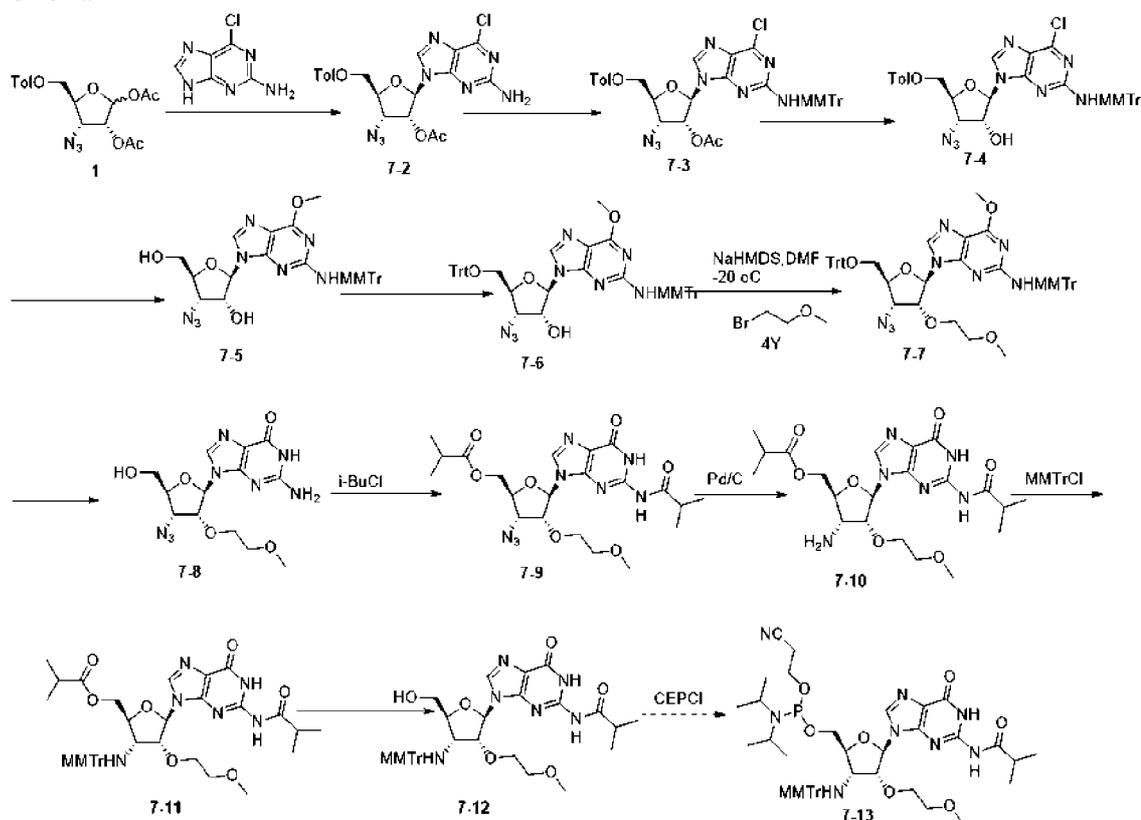
Пример 4



[0075] Синтез 2'-метоксиэтоксамидофосфита **7-13** на основе гуанозина показан на схеме 5. Стереоселективное связывание С-3-азидорибозы **1** с нуклеотидным основанием 2-амино-6-хлорпурином предположительно представляло собой ключевые стадии получения различных 3'-NH-MMTr-2'-О-алкилированных амидофосфитов на основе гуанозина. Это крайне необходимо для получения эффективного 2'-О-алкилирования и для предотвращения какого-либо алкилирования основания. С этой целью С-3'-азидо-хлор-аминопуриновый нуклеозид **7-2 b** синтезировали из нуклеотидного основания путем связывания **1** и 2-амино-6-хлорпурина с ~ 70% фактическим выходом. Впоследствии защищали 2-аминогруппу **7-2** с помощью MMTrCl с получением **7-3**, которое после снятия защиты с 2'-О-ацетильной и 5'-О-толуоильной групп с помощью NH₄OH/0°C превращалось в 2'-гидроксильное промежуточное соединение **7-4**.

[0076] Снятие защиты с 5'-О-толуоильной группы промежуточного соединения **7-4** путем обработки основанием с последующей повторной защитой 5'-ОН группы тритильной группой приводило к получению 2'-ОН промежуточного соединения **7-5** для алкилирования. Эта обладающая признаками изобретения стратегия снятия и повторной установки защиты была необходима для эффективного синтеза 2'-О-алкилированного промежуточного соединения **7-7** в щелочных условиях (NaHMDS/DMF).

Схема 5



[0077] В результате последующих выполняемых одновременно гидролиза 6-метокси группы и детритилирования в тщательно контролируемых кислых условиях получали 3'-азидо-2'-метоксигуанозин, представляющий собой промежуточное соединение **7-8**, которое было подвергнуто воздействию *i*BuCl с получением

бисизобутирата **7-9** с последующим восстановлением и защитой с помощью ММТг 3'-аминогруппы промежуточного соединения с получением 3'NH-ММТг -2'-метоксиэтоксигуанозинового нуклеозида **7-11**. За счет дополнительного селективного снятия защиты с 5'-О-изобутирата с использованием щелочных условий при низкой температуре получали амидит предшественника **7-12** 2'-метоксиэтоксигуанозина. Фосфитилирование **7-12** с использованием стандартных протоколов приводило к получению желаемого мономера амидофосфита 2'-О-метоксиэтоксигуанозина **7-13**.

[0078] Получение промежуточного соединения (7-2). К раствору соединения **1** (60,00 г, 152,00 ммоль) в сухом АСN (1300,00 мл) добавляли 2-амино-6-хлорпурин (54,0 г, 318,5 ммоль) и BSA (136,0 г, 667,82 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50°C до достижения прозрачного состояния. Впоследствии смесь охлаждали до -20°C и по каплям добавляли TMSOTf (60,0 г, 271,00 ммоль). Впоследствии смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч, и гасили насыщ. раствором NaHCO₃, и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, очищали на силикагеле и перекристаллизовывали с получением **7-2** (55,20 г, 113,38 ммоль) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м. д. 7,87 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,09 (дд, J=5,6 Гц, 1H), 5,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,84-4,80 (м, 2H), 4,60-4,56 (м, 1H), 4,44-4,41 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 487,1 [M+H]⁺.

[0079] Получение промежуточного соединения (7-3). К раствору **7-2** (33,2 г, 68,20 ммоль), растворенному в DCM (300,00 мл), DMAP (1,67 г, 13,60 ммоль) и DIEA (22,04 г, 136,4 ммоль), добавляли ММТгCl (42,0 г, 136,4 ммоль). И смесь перемешивали при кт в течение в атмосфере N₂ 16 ч. Впоследствии реакцию смесь гасили с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, а остаток очищали на силикагеле с получением соединения **7-3** (51,00 г, 67,20 ммоль, выход 98,51%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 759,4 [M+H]⁺.

[0080] Получение промежуточного соединения (7-4). К раствору **7-3** (54,00 г, 212,06 ммоль) в THF (400 л) добавляли NH₄OH (100,00 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 48 часов, и концентрировали и очищали на силикагеле с 1-2% MeOH в DCM с получением **7-4** (51,00 г, 178,48 ммоль, выход 99,98%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 8,26 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,78-7,76 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 12H), 7,16 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,82 (дд, J=8,8 Гц, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,40-4,35 (м, 4H), 3,69 (с, 3H), 3,36 (с, 1H), 2,39 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 717,4 [M+H]⁺.

[0081] Получение промежуточного соединения (7-5). К раствору метоксида натрия в метаноле (300,00 мл, 2 н.) добавляли **7-4** (47,00 г, 65,54 ммоль), смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали посредством СС (DCM : метиловый спирт=50 : 1) с получением **7-5** (36,50 г, 61,38 ммоль, выход 93,66%) в виде белого твердого вещества. ¹H-

ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 8,15 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41-7,32 (м, 4H), 7,32-7,23 (м, 6H), 7,18 (т, $J=7,16$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=8,68$ Гц, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,20-4,06 (м, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,65-3,50 (м, 2H). ИЭР-ЖХМС: m/z 595,4 $[M+H]^+$.

[0082] Получение промежуточного соединения (7-6). К раствору **7-5** (36,50 г, 61,38 ммоль) в сухом DCM (5,00 мл) добавляли DIPEA (15,87 г, 122,77 ммоль, 21,44 мл), DMAP (1,50 г, 12,28 ммоль) и TrtCl (20,48 г, 73,66 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 20 ч в атмосфере азота и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью сс (PE : EA=10 : 1 ~ 3 : 1) с получением **7-6** (46,00 г, 54,96 ммоль, выход 89,55%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 8,08 (с, 1H), 7,47-7,35 (м, 7H), 7,34-7,10 (м, 20H), 6,80 (д, $J=7,76$ Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,86 (с, 1H) 4,10-3,87 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,56-3,30 (м, 2H), 3,29-3,02 (м, 3H), 2,00 (с, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 837,4 $[M+H]^+$.

[0083] Получение промежуточного соединения (7-7). К раствору **7-6** (32,00 г, 38,23 ммоль) в сухом DMF (300,00 мл) по каплям добавляли йодид тетрабутиламмония (3,82 г, 11,47 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (15,94 г, 114,69 ммоль) и NaNMDS (21,03 г, 114,69 ммоль) при температуре -10 °C. Полученную суспензию перемешивали при -10 °C в течение 30 ч и перемешивали при кт в течение 2 ч. Продукт гасили с использованием насыщ. раствора NH_4Cl и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагелевой колонке с получением **7-7** (31,46 г, 35,15 ммоль, выход 91,94%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 8,04 (с, 1H), 7,40-7,34 (м, 6H), 7,33-7,08 (м, 20H), 6,78 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,83 (с, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,67-3,46 (м, 3H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,27-3,15 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,88 (с, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 895,4 $[M+H]^+$.

[0084] Получение промежуточного соединения (7-8). К раствору соединения **7-7** (42,00 г, 46,93 ммоль) в 1,4-диоксане (150,00 мл) добавляли б н. раствор соляной кислоты (46,93 ммоль, 150,00 мл) при кт. Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь экстрагировали петролейным эфиром. Водный слой перемешивали при кт в течение 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением **7-8** (20,00 г, 37,12 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 11,08-10,82 (м, 1H), 8,41-8,13 (м, 1H), 7,35-6,99 (м, 1H), 6,85-6,62 (м, 2H), 5,90-5,78 (м, 1H), 4,71 (т, $J=5,16$ Гц, 1H), 4,46 (т, $J=4,64$ Гц, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,57 (дд, $J=12,12$ Гц, 1H), 3,43 (т, $J=4,60$ Гц, 2H), 3,18 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 367,2 $[M+H]^+$.

[0085] Получение промежуточного соединения (7-9). К раствору **7-8** (20,00 г, 54,60 ммоль) в пиридине (100,00 мл) по каплям добавляли хлорид изобутила (17,45 г, 163,80 ммоль) при кт. Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагировали с использованием DCM и промывали водой. Концентрировали органический слой в вакууме. Растворяли в пиридине и добавляли по каплям хлорид изобутила (17,45 г, 163,80 ммоль) при кт. Полученную суспензию перемешивали при кт в

течение 1 ч, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с получением **7-9** (13,00 г, 25,67 ммоль) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 507,3 $[M+H]^+$.

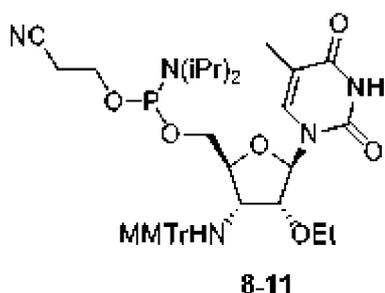
[0086] Получение промежуточного соединения (7-10). К раствору **7-9** (13,00 г, 25,67 ммоль) в THF (100,00 мл) добавляли 10% палладий на углероде (1,30 г), смесь перемешивали при кт в течение 20 ч в атмосфере H_2 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением **7-10** (11,70 г, 24,35 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 481,3 $[M+H]^+$.

[0087] Получение промежуточного соединения (7-11). К раствору **7-10** (11,70 г, 24,35 ммоль) в DCM (150,00 мл) добавляли $MMTrCl$ (11,25 г, 36,53 ммоль) и 2,4,6-коллиндин (5,90 г, 48,70 ммоль) при 0 °С, смесь перемешивали при кт в течение 30 мин и добавляли $AgNO_3$ (6,20 г, 36,53 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч в атмосфере N_2 , фильтровали и органический слой промывали водой и высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагелевой колонке с получением **7-11** (8,5 г, 11,22 ммоль) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 753,5 $[M+H]^+$.

[0088] Получение промежуточного соединения (7-12). К раствору **7-11** (8,5 г, 11,29 ммоль) в пиридине (50,00 мл) по каплям добавляли 2 н. $NaOH$ (50,00 мл) при 0 °С, смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Впоследствии реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NH_4Cl (водн.) до достижения $pH=7-8$, и 300 мл H_2O и 800 мл DCM добавляли отдельно в раствор, водный слой экстрагировали с помощью DCM, объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли и остаток очищали на силикагеле с получением **7-12** (6,3 г, 9,23 ммоль, выход 81,73%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 11,78 (уш. с, 1H), 11,41 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,46 (т, $J=7,28$ Гц, 4H), 7,31-7,21 (м, 6H), 7,15 (т, $J=7,32$ Гц, 2H), 6,76 (д, $J=8,92$ Гц, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,08 (т, $J=4,08$ Гц, 1H), 3,99-3,85 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,89-2,74 (м, 2H), 1,96 (д, $J=4,08$ Гц, 1H), 1,20-1,12 (м, 6H). ИЭР-ЖХМС: m/z 883,4 $[M+H]^+$.

[0089] Получение (7-13). К раствору **7-12** (6,3 г, 9,10 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли DMAP (222,00 мг) и DIPEA (5,9 мл). Впоследствии добавляли $SEPCl$ (2,60 г). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , очищали с помощью препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 5,04 г **7-13** в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ м. д. 11,96 (уш. с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,98-7,67 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 4H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 4H), 7,18-7,08 (м, 2H), 6,78-6,68 (м, 2H), 5,79-5,69 (м, 1H), 4,27-4,11 (м, 2H), 4,10-3,73 (м, 2H), 3,73-3,67 (м, 3H), 3,66-3,31 (м, 7H), 3,30-3,21 (м, 3H), 2,07-2,97 (м, 1H), 2,94-2,78 (м, 1H), 2,70-2,50 (м, 3H), 2,30-1,68 (м, 1H), 1,30-1,07 (м, 18H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$): 149,09, 148,09. ИЭР-ЖХМС: m/z 883,4 $[M+H]^+$.

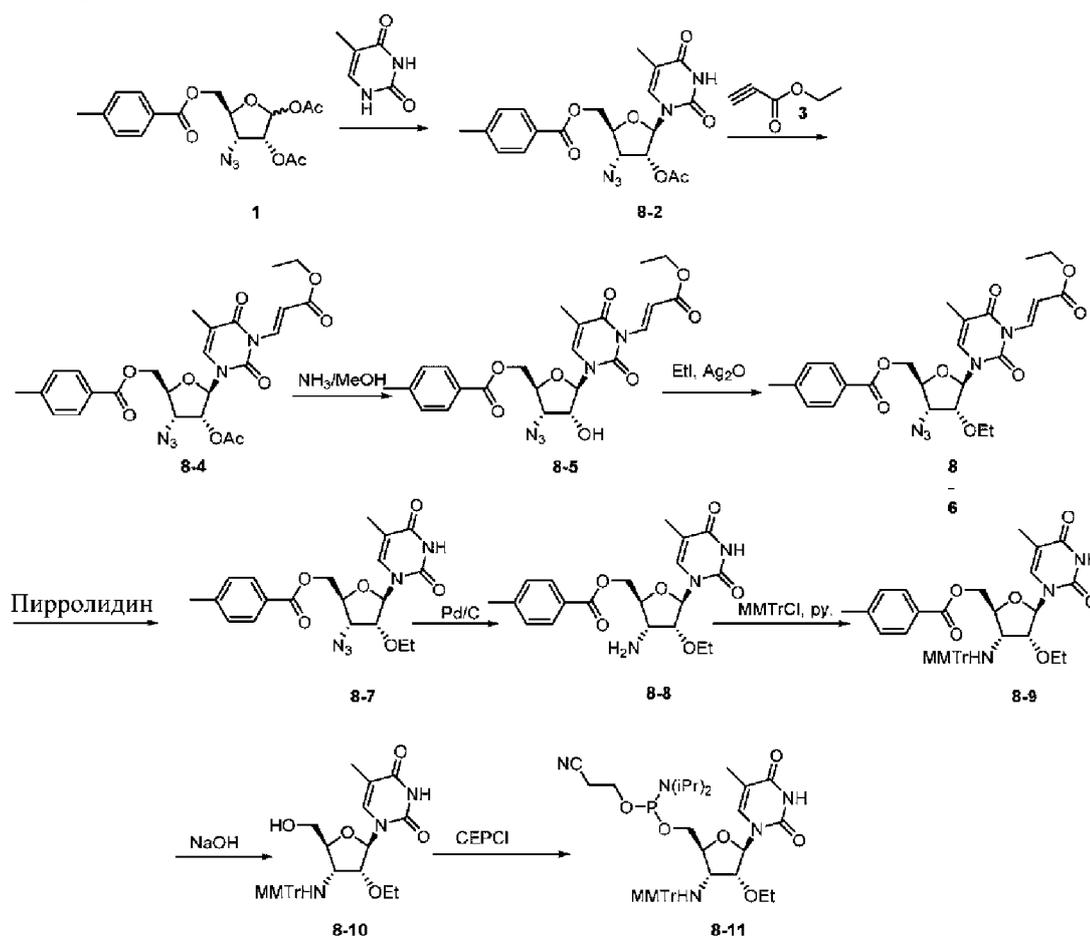
Пример 5



[0090] Надлежащим образом защищенный 2'-О-этил-3'-амино-5'-амидофосфит (примеры 8, 9, 10, 11) получали после химических преобразований, показанных на схемах 6-10.

[0091] Сначала для синтеза тиминовых амидофосфитов 3'-NH-MMtr-2'-О-этила (пример 9) промежуточное соединение 2 защищали, например, метилпропиолатом в присутствии диметиламинопиридина (схема 6) с получением промежуточного соединения **8-4** с защищенным N-3 основания для увеличения выхода при 2'-О-алкилировании. Дополнительное деацетилирование **8-4** с получением С-2'-гидрокси промежуточного соединения 8-5.

Схема 6



[0092] С помощью дополнительного алкилирования с использованием этана йода получали нуклеозида 2'-О-этила **8-6**. Промежуточное соединение **8-6** преобразовывали в тиминовый 2'-О-этил-3'-амино-5'-амидофосфит **8-11** посредством химической реакции,

аналогичной приведенной для соединения **4-10**, показанного на предыдущей схеме 1.

[0093] Получение промежуточного соединения (8-4). К раствору **8-2** (22,0 г, 49,62 ммоль) в MeCN (400 мл) добавляли DMAP (1,2 г, 9,92 ммоль). Впоследствии добавляли **3** (5,8 г, 419,5 ммоль), смесь перемешивали при кт в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, используя смесь (PE : EA=6 : 1), с получением **8-4** (22,0 г, 40,63 ммоль, выход 81,9%) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 564 [M+Na]⁺.

[0094] Получение промежуточного соединения (8-5). К раствору **8-4** (28,0 г, 51,71 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли конц. водный раствор NH₄OH (28 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, используя (PE : EA=10 : 1 ~ 2 : 1), с получением **8-5** (21,0 г, 42,04 ммоль, выход 81,3%) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 522 [M+Na]⁺.

[0095] Получение промежуточного соединения (8-6). К раствору **8-5** (20,0 г, 40,04 ммоль) в этане йода (100 мл) добавляли Ag₂O (18,6 г, 80,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 5 ч, фильтровали через диатомит и концентрировали с получением **8-6** (16,0 г, 30,33 ммоль, выход 75,7%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ИЭР-ЖХМС: m/z 528 [M+H]⁺.

[0096] Получение промежуточного соединения (8-7). К раствору **8-6** (16,0 г, 30,33 ммоль) в MeCN (400 мл) добавляли пирролидин (8,63 г, 121,32 ммоль, 12 мл), реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, используя смесь (DCM : MeOH=100 : 1 ~ 50 : 1), с получением **7** (12,0 г, 27,94 ммоль, выход 92,1%) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 430 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения (8-8). К раствору **8-7** (12,0 г, 27,94 ммоль) в THF (200 мл) добавляли Pd/C (1,2 г), смесь перемешивали при кт в атмосфере H₂ в течение ночи. Согласно ЖХ-МС **7** было полностью израсходовано. Фильтровали и промывали DCM (100 мл * 3), впоследствии концентрировали с получением **8-8** (11,0 г, 27,27 ммоль, выход 97,6%) в виде серого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ИЭР-ЖХМС: m/z 404 [M+H]⁺.

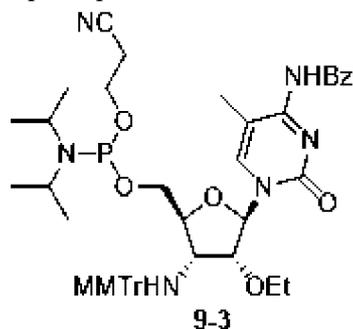
[0097] Получение промежуточного соединения (8-9). К раствору **8-8** (10,0 г, 24,79 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли MMTrCl (11,4 г, 37,18 ммоль), 2,4,6-коллидин (2,0 г, 16,61 ммоль, 6,5 мл) и AgNO₃ (6,3 г, 37,18 ммоль), смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали и органический слой промывали водой и высушивали над Na₂SO₄, впоследствии концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с помощью (PE : EA=5 : 1 ~ 1 : 1) с получением **8-9** (16,0 г, 23,68 ммоль, выход 95,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0098] Получение промежуточного соединения (8-10). **8-9** (4,0 г, 5,92 ммоль) добавляли к 1,0 н. раствору NaOH (20 мл, MeOH/H₂O=9 : 1). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч, концентрировали и экстрагировали с использованием DCM (20 мл * 2), органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали на силикагелевой колонке, используя смесь (DCM :

MeOH=200 : 1 ~ 50 : 1), с получением **8-10** (3,0 г, 53,8 ммоль, выход 90,9) в виде белого твердого вещества.

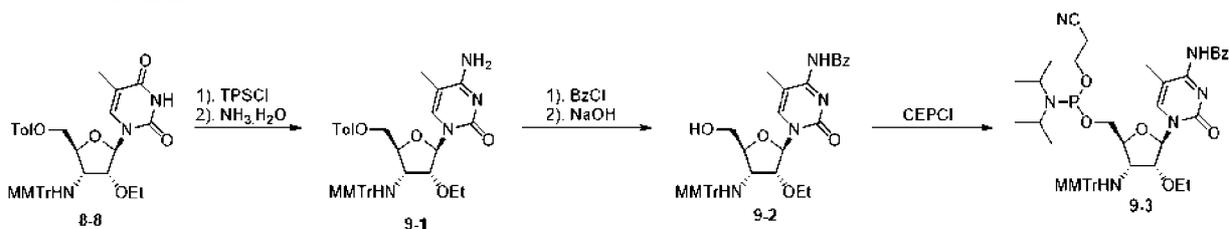
[0099] Получение (8-11). К раствору **8-10** (2,36 г, 4,23 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли DMAP (103 мг, 0,8 ммоль) и DIPEA (2,2 г, 16,92 ммоль, 2,96 мл). Впоследствии добавляли CEPCL (1,0 г, 4,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл), отделяли органический слой и промывали водный слой с помощью DCM (10 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением **8-11** (2,45 г, 3,23 ммоль, выход 76,36%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 7,74 (дд, J=1,4 Гц, 0,5H), 7,60-7,50 (м, 4H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,34- 7,16 (м, 7H), 7,12 (д, J=1,4 Гц, 0,5H), 6,88-6,76 (м, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,37-4,23 (м, 1H), 4,16-4,05 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 0,5H), 3,88-3,74 (м, 4,5H), 3,72-3,35 (м, 3H), 3,22 (тд, J=10,3, 4,7 Гц, 0,5H), 3,03-2,89 (м, 1,5H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,61 (т, J=6,5 Гц, 1H), 2,37 (тд, J=6,6, 1,3 Гц, 1H), 1,97 (д, J=3,5 Гц, 0,5H), 1,91 (дд, J=11,4, 1,2 Гц, 3H), 1,52 (д, J=4,7 Гц, 0,5H), 1,29-1,17 (м, 12H), 1,08 (тд, J=7,0, 4,9 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ 149,31, 147,14. ИЭР-ЖХМС: m/z 576 [M+H]⁺.

Пример 6



[0100] Амидофосфит 2'-О-этил-NH-бензоил-5-метилцитозина **9-3** получали путем превращения тимидинового промежуточного соединения **8-8** в 3'-аминоцитидиновый аналог **9-1** с последующим фосфитированием с использованием известных протоколов с получением желаемого мономера амидофосфита 2'-О-этилцитидина **9-3**, как показано ниже на схеме 7.

Схема 7



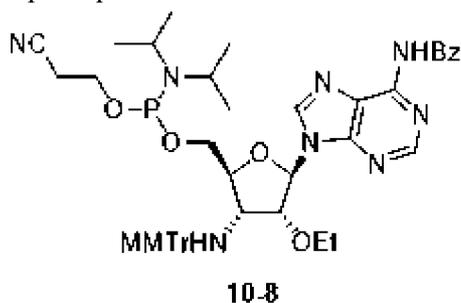
[0101] Получение промежуточного соединения (9-1). К раствору **8-8** (8,2 г, 12,09 ммоль) в сухом MeCN (40 мл) добавляли TPSCl (2,5 г, 24,18 ммоль) и DMAP (2,95 г, 24,18 ммоль), впоследствии добавляли TEA (2,5 г, 24,18 ммоль, 3,4 мл) и реакционную смесь

перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 12 часов. Впоследствии добавляли водный раствор NH_4OH (20 мл), полученную смесь оставляли для перемешивания при кт еще на 3 ч, затем концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с получением **9-1** (7,7 г, 11,35 ммоль, выход 93,9%) в виде светло-желтого масла.

[0102] Получение промежуточного соединения (9-2). К раствору **9-1** (8,0 г, 11,86 ммоль) в пиридине (80 мл) добавляли хлорид бензоила (2,0 г, 14,23 ммоль, 1,6 мл) при 0 °С, реакционной смеси позволяли нагреться до кт и перемешивали в течение еще 1 ч, добавляли 2,0 н. $NaOH$ (80 мл, $MeOH/H_2O=9 : 1$) при 0 °С, впоследствии смесь оставляли для перемешивания при 0°С еще на 2 ч, затем гасили насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл), экстрагировали с использованием DCM (30 мл * 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле ($DCM : MeOH=200 : 1 \sim 50 : 1$) с получением **9-2** (5,4 г, 8,2 ммоль, выход 66,3%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,35 (с, 1H), 8,40-8,28 (м, 2H), 7,93 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 5H), 7,51-7,43 (м, 4H), 7,33-7,22 (м, 6H), 6,89-6,72 (м, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,26-4,19 (м, 2H), 4,08 (дт, $J=10,4, 2,0$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,12 (тд, $J=10,3, 4,5$ Гц, 1H), 2,95-2,84 (м, 2H), 2,05 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,13 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

[0103] Получение (9-3). К раствору **9-2** (4,2 г, 6,36 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли $DMAP$ (776 мг, 6,36 ммоль), $DIPEA$ (821 мг, 6,36 ммоль, 1,1 мл) и впоследствии $SEPCl$ (1,5 г, 6,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$, экстрагировали с использованием DCM (30 мл * 2), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , а растворитель выпаривали, остаток очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением **9-3** (4,9 г, 5,69 ммоль, выход 89,47%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,31 (с, 1H), 8,40-8,31 (м, 2H), 8,03 (с, 0,5H), 7,60-7,52 (м, 5H), 7,52-7,43 (м, 4H), 7,40 (с, 0,5H), 7,31-7,18 (м, 7H), 6,86-6,78 (м, 2H), 5,67 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,42-4,26 (м, 1H), 4,24-4,11 (м, 1H), 4,06-3,98 (м, 0,5H), 3,90-3,81 (м, 1,5H), 3,79 (д, $J=3,0$ Гц, 3H), 3,75-3,56 (м, 2H), 3,55-3,37 (м, 1H), 3,22 (тд, $J=10,4, 4,5$ Гц, 0,5H), 3,04-2,87 (м, 1,5H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,63 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,40 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,13 (дд, $J=19,9, 1,1$ Гц, 3H), 1,99 (д, $J=3,8$ Гц, 0,5H), 1,54 (д, $J=4,5$ Гц, 0,5H), 1,31-1,21 (м, 12H), 1,10 (тд, $J=7,0, 4,8$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$) δ 149,48, 147,08. ИЭР-ЖХМС: m/z 861 $[M+H]^+$.

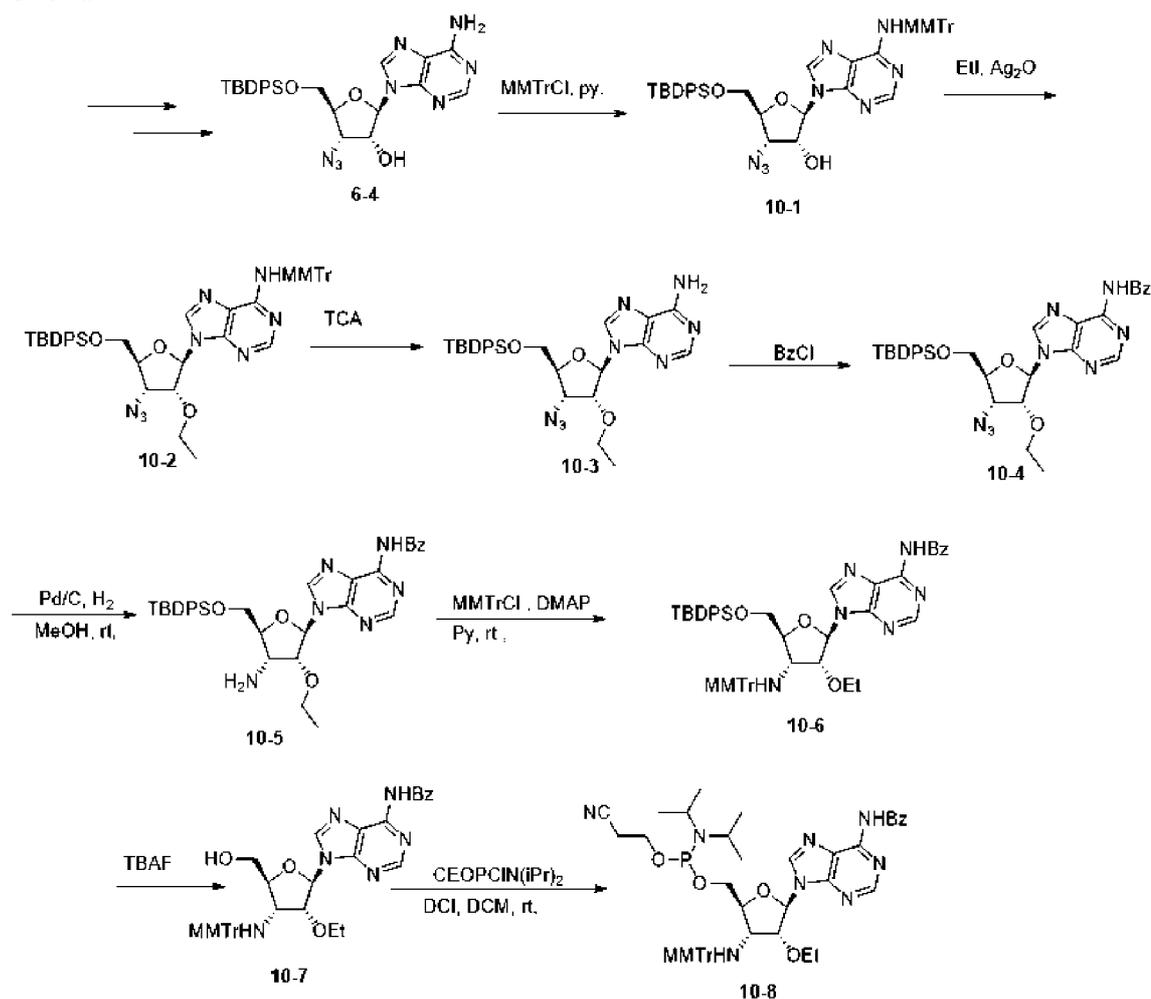
Пример 7



[0104] Синтез амидофосфита 2'-О-этиладенозина 10-8 выполняли, как показано

ниже на схеме 8. Для обеспечения 2'-О-алкилирования с высоким выходом необходима защита экзоциклической аминогруппы **6-4** массивной защитной группой, такой как 4-монометокситритильная группа. Впоследствии в результате взаимодействия промежуточного соединения **6-4** с $\text{Ag}_2\text{O}/\text{EtI}$ получали 2'-О-этиловое промежуточное соединение **10-2** с 94% фактическим выходом после снятия защиты с группы MMTTr-. Данная стратегия защиты обеспечивала эффективный синтез ключевого промежуточного соединения 3'-азидо-2'-OEt **10-3** с высоким выходом. Данное промежуточное соединение **10-3** превращали в амидофосфит 2'-О-этиладенозина **10-8** с помощью химических реакций, аналогичных описанным для соединения **6-10** (схема 4).

Схема 8



[0105] Получение промежуточного соединения (10-1). К раствору соединения **6-4** (23,6 г, 44 ммоль) в DCM (400,00 мл), DMAP (543 мг, 4 ммоль) и TEA (9,2 г, 9 ммоль), добавляли MMTTr-Cl (20,6 г, 67 ммоль), смесь перемешивали в течение 16 ч при 20°C в атмосфере N_2 . Согласно ЖХ-МС **6-4** было израсходовано; реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с помощью 20-50% EtOAc в петролейном эфире с получением соединения **10-1** (26,1 г, 32 ммоль, выход 73,09%) в виде желтоватого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): $\delta=8,38$ (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,60-7,55 (м,

4H), 7,46-7,20 (м, 19H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,95 (д, J=4,4 Гц, 1H), 5,14-5,12 (м, 1H), 4,46 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 0,94 (с, 8H). ИЭР-ЖХМС: m/z 803,4 [M+H]⁺.

[0106] Получение промежуточного соединения (10-2). К раствору соединения **10-1** (26,1 г, 32 ммоль) в CH₃CH₂I (200 мл) добавляли Ag₂O (9,7 г, 42 ммоль). Полученную смесь выдерживали с обратным холодильником при температуре 80°C в течение 1 ч. Впоследствии смесь фильтровали с получением соединения **10-2** (25,4 г, 30 ммоль, выход 94,04%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 831,3 [M+H]⁺.

[0107] Получение промежуточного соединения (10-3). Раствор соединения **10-2** (25,4 г, 30 ммоль) растворяли в DCM (200 мл), добавляли TCA (12 мл), смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. ЖХ-МС показала, что **10-2** израсходовано, после чего смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с 1-3% MeOH в DCM получением соединения **10-3** (15,7 г, 28 ммоль, выход 91,95%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ=8,33 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63-7,60 (м, 4H), 7,47-7,37 (м, 8H), 6,09 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,95 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,67 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 2H), 1,15-1,11 (м, 3H), 0,97 (с, 9H). ИЭР-ЖХМС: m/z 589,2 [M+H]⁺.

[0108] Получение промежуточного соединения (10-4). К раствору соединения **10-3** (15,7 г, 28 ммоль) в пиридине (150 мл) при 0°C шприцем добавляли VzCl (4,7 г, 34 ммоль) в течение более 5 минут, впоследствии смеси позволяли прогреться до 20 °C. Впоследствии смесь перемешивали при кт в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Раствор охлаждали до 0 °C, и добавляли гидроксид аммония (20 мл, 30%), и смеси позволяли прогреться до кт и перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь разбавляли EA и водой, экстрагировали с использованием EA, объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением соединения **10-4** (10,9 г, 16 ммоль, выход 58,52%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 663,8 [M+H]⁺.

[0109] Получение промежуточного соединения (10-5). К раствору соединения **10-4** (10,9 г, 16 ммоль) в THF (100 мл) добавляли Pd/C (1,9 г), смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч в атмосфере H₂, затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения **10-5** (9,8 г, 15 ммоль, выход 93,95%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 637,4 [M+H]⁺.

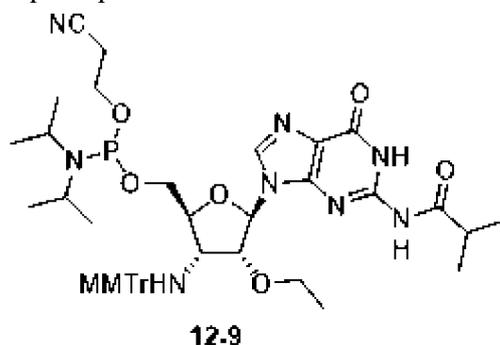
[0110] Получение промежуточного соединения (10-6). К раствору соединения **10-5** (9,8 г, 15 ммоль) в безводном DCM (100 мл), добавляли коллидин (3,7 г, 31 ммоль), AgNO₃ (3,9 г, 31 ммоль) и MMTr-Cl (5,7 г, 18 ммоль), смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч при в атмосфере N₂, затем фильтровали, промывали H₂O и высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали на силикагеле с 20-50% EA в петролейном эфире с получением соединения **10-6** (10,5 г, 11 ммоль, выход 75,19%) в виде

белого твердого вещества.

[0111] Получение промежуточного соединения (10-7). К раствору соединения **10-6** (10,5 г, 11 ммоль) в THF (100 мл) добавляли TBAF (1M) (11 ммоль, 12 мл), смесь перемешивали при 20°C в течение ночи, впоследствии промывали насыщенным раствором NaHCO₃, концентрировали с получением остатка, который очищали на силикагеле с 1-2% MeOH в DCM с получением соединения **10-7** (5,6 г, 8 ммоль, выход 72,28%) в виде белого твердого вещества.

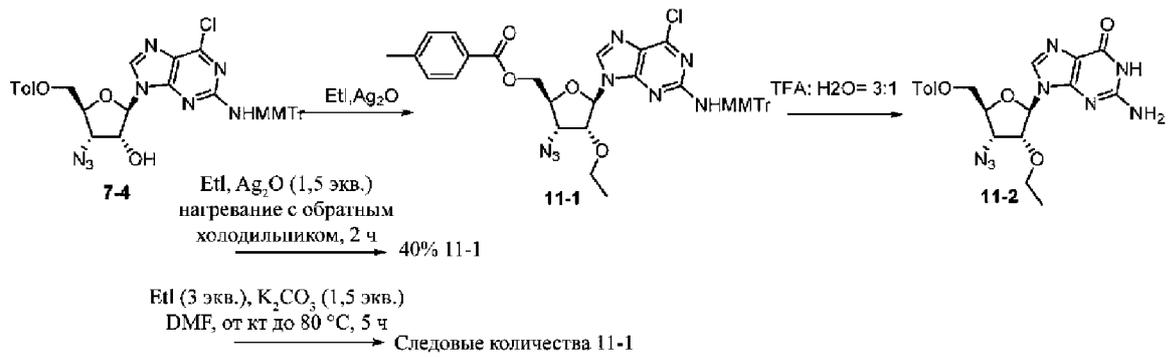
[0112] Получение (10-8). К раствору соединения **10-7** (5,6 г, 8 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DMAP (204 мг, 2 ммоль) и DIPEA (3,2 г, 25 ммоль, 4,3 мл), а затем CEPCL (2,3 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Согласно ТСХ **10-7** было израсходовано, смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта и очищали посредством колоночной хроматографии и препаративной флэш-ВЭЖХ с получением **10-8** (5,30 г, 6,09 ммоль, выход 72,88%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=9,17 (с, 0,5H), 9,07 (с, 0,5H), 8,75 (с, 0,5H), 8,72 (с, 0,5H), 8,51 (с, 0,5H), 8,22 (с, 0,5H), 8,05 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,57-7,48 (м, 6H), 7,39 (дд, J=8,8 Гц, 2H), 7,21-7,10 (м, 6H), 6,74-6,69 (м, 2H), 6,01 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,40-4,21 (м, 2H), 4,14-4,11 (м, 0,5H), 3,99-3,93 (м, 0,5H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 7H), 3,41-3,32 (м, 1H), 2,93-2,80 (м, 2H), 2,68-2,50 (м, 2H), 2,27 (д, J=4,0 Гц, 0,5H), 2,27 (д, J=4,0 Гц, 0,5H), 1,25-1,12 (м, 15H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃): 148,79, 148,08. ИЭР-ЖХМС: m/z 870,3 [M+H]⁺.

Пример 8



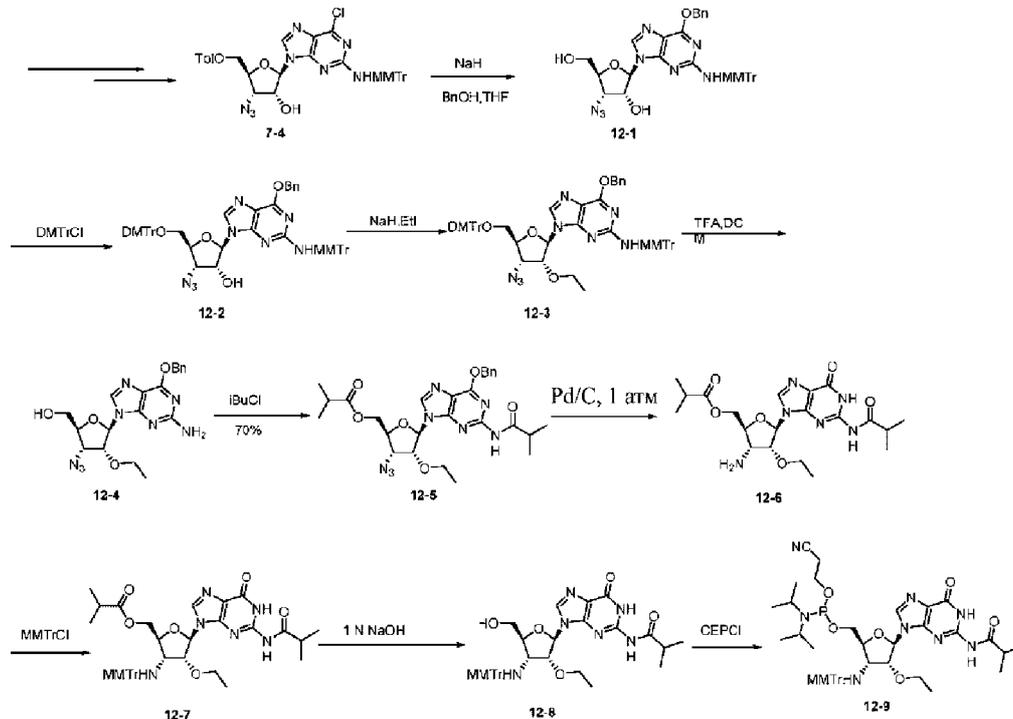
[0113] Синтез гуанозинового амидофосфита 2'-О-этила **12-9** показан ниже на схеме 9, начиная с ключевого 2'-гидроксильного промежуточного соединения **7-4**. Промежуточное соединение **7-4** было подвергнуто 2'-алкилированию с использованием EtI/Ag₂O или Et// K₂CO₃; желаемое промежуточное соединение 2'-OEt **7-5** было невозможно получить с высоким выходом, как показано ниже на схеме 9.

Схема 9



[0114] Таким образом, был разработан усовершенствованный способ улучшения на 2'-алкилировании и создания более стабильного гуанозинового промежуточного соединения в кислых условиях, как показано ниже на схеме 10. С помощью реакции б-хлор промежуточного соединения **7-4** с $\text{NaNH}/\text{BnOH}/\text{THF}$ проводили одновременное замещение С-6-Cl BnOH и гидролиз 5'-О-толуолового эфира за одну стадию с получением С-6-OBn промежуточного соединения **12-1**.

Схема 10



[0115] 5'-Гидрокси-группу селективно защищали с помощью DMTr с получением 2'-ОН нуклеозида **12-2**. Полученный промежуточный продукт **12-2** взаимодействовал с NaNH/EtI с получением 2'-О-этилового промежуточного соединения **12-3**, которое подвергали воздействию кислых условий (TFA/DCM) с получением 5'-гидроксильного промежуточного соединения **12-4** без какой-либо депуринизации. Впоследствии с помощью реакции **12-4** с $i\text{BuCl}$ получали бис-изобутиратное промежуточное соединение **12-5**, которое при гидрогенизации с использованием Pd/C превращалось в 2'-О-этилгуанозинового промежуточного соединения **12-6**. Эта стратегия снятия и повторной установки защиты была успешно применена для эффективного 2'-О-алкилирования в щелочных условиях ($\text{NaNH}/\text{EtI}/\text{THF}$). Полученное в результате 2'-О-этилового

промежуточное соединение **12-6** преобразовали в желаемый мономер 2'-О-этилгуанозинового амидофосфита **12-9** путем выполнения процедуры, аналогичной описанной для соединения 7-13 в примере 12.

[0116] Получение промежуточного соединения (12-1). К раствору соединения **7-4** (48,0 г, 66 ммоль) в 50 мл THF добавляли 90 мл раствора бензилоксида натрия в бензиловом спирте (свежеприготовленного путем добавления NaN (13 г) в 90 мл бензинового спирта). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и обрабатывали с использованием 50 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и высушивали объединенные органические слои над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением **12-1** (17,5 г, 26 ммоль, 45,63%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 8,13 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34-7,16 (м, 15H), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,13 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,20-5,12 (м, 1H), 5,10-4,78 (м, 2H), 3,88-3,70 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,34 (с, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 671,2 [M+H]⁺.

[0117] Получение промежуточного соединения (12-2). К раствору соединения **12-1** (17,5 г, 26 ммоль) в пиридине (200 мл) добавляли DMTrCl (10,5 г, 31 ммоль) при 0 °С. Впоследствии смесь перемешивали при 35 °С в течение 4 ч. Растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением продукта **12-2** (21,8 г, 22 ммоль, выход 85,87%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 974,6 [M+H]⁺.

[0118] Получение промежуточного соединения (12-3). К раствору **12-2** (21,8 г, 22 ммоль) в THF (300 мл) добавляли NaN (1,1 г, 44 ммоль) при температуре 0 °С. Впоследствии в реакционную смесь добавляли EtI (10,4 г, 67 ммоль) и перемешивали смесь при 35 °С в течение 4 ч, а затем обрабатывали с использованием 50 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ и высушивали объединенные органические слои над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали с получением **12-3** (21,2 г, 21 ммоль, выход 94,55%) в виде желтого твердого вещества.

[0119] Получение промежуточного соединения (12-4). К раствору **12-3** (21,2 г, 21 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли TFA (10 мл) при 0 °С. Впоследствии смесь перемешивали при 35 °С в течение 4 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, очищали посредством колоночной хроматографии с получением **12-4** (8,7 г, 20 ммоль, выход 96,32%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 8,17 (с, 1H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 3H), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,91-5,90 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,51-5,50 (м, 2H), 4,76-4,75 (м, 1H), 4,55-4,54 (м, 1H), 4,06-3,97 (м, 3H), 3,64-3,58 (м, 4H), 2,51 (с, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 427,2 [M+H]⁺.

[0120] Получение промежуточного соединения (12-5). К раствору **12-4** (8,7 г, 20 ммоль) в пиридине (100 мл) добавляли iBuCl (5,4 г, 51 ммоль), смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Органический слой промывали водой и высушивали над Na₂SO₄ и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **12-5** (8,5 г, 15 ммоль,

выход 73,54%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 567,4 $[M+H]^+$.

[0121] Получение промежуточного соединения (12-6). К раствору **12-5** (8,5 г, 15 ммоль) в THF (100 мл) добавляли Pd/C (801 мг, 6 ммоль) при 25 °С. Впоследствии смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 16 ч, фильтровали и промывали EA, концентрировали с получением неочищенного продукта **12-6** (6,7 г, 14 ммоль, выход 99,15%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 451,3 $[M+H]^+$.

[0122] Получение промежуточного соединения (12-7). К раствору соединения **12-6** (6,7 г, 14 ммоль) в безводном DCM (70 мл) добавляли коллидин (3,7 г, 31 ммоль), $AgNO_3$ (3,0 г, 17 ммоль) и $MMTg-Cl$ (5,5 г, 17 ммоль), смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч при в атмосфере N_2 , впоследствии фильтровали, промывали H_2O и высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения **12-7** (8,4 г, 11 ммоль, выход 75,19%) в виде белого твердого вещества.

[0123] Получение промежуточного соединения (12-8). Соединение **12-7** (8,4 г, 11 ммоль) добавляли к 80 мл 1 н. раствора NaOH в смеси MeOH/THF/ H_2O (65/30/5) при 0 °С. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. раствора NH_4Cl . Раствор экстрагировали с использованием DCM и промывали объединенные органические слои насыщ. раствором $NaHCO_3$, соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением продукта **12-8** (5,60 г, 8,35 ммоль, выход 72,28%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 12,13 (уш. с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,47-7,44 (м, 4H), 7,30-7,13 (м, 8H), 6,75 (д, $J=8,96$ Гц, 2H), 5,79 (с, 1H), 5,10 (т, $J=4,28$ Гц, 1H), 3,95-3,89 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,46-3,26 (м, 2H), 2,84-2,80 (м, 2H), 2,79-2,72 (м, 1H), 1,85 (с, 1H), 1,18-1,13 (м, 6H), 1,08-0,98 (м, 3H).

[0124] Получение (12-9). К раствору **12-8** (5,60 г, 8,35 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DMAP (220 мг) и DIPEA (3 мл). Впоследствии добавляли CEPCL (2,6 г). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , очищали посредством колоночной хроматографии и препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 5,4 г (70,04%) **12-9** в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ м. д. 12,11 (уш. с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,97-7,64 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 4H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,23-7,09 (м, 6H), 6,75-6,69 (м, 2H), 5,67-5,65 (м, 1H), 4,22-4,08 (м, 2H), 3,84-3,29 (м, 10H), 2,87-2,51 (м, 5H), 2,08-1,61 (м, 1H), 1,24-1,07 (м, 18H), 1,01-0,98 (м, 3H). ^{31}I ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$): 149,03, 147,96. ИЭР-ЖХМС: m/z 853,4 $[M+H]^+$.

Пример 9

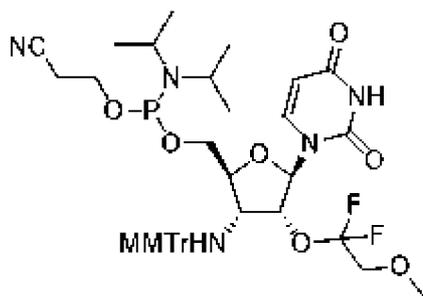
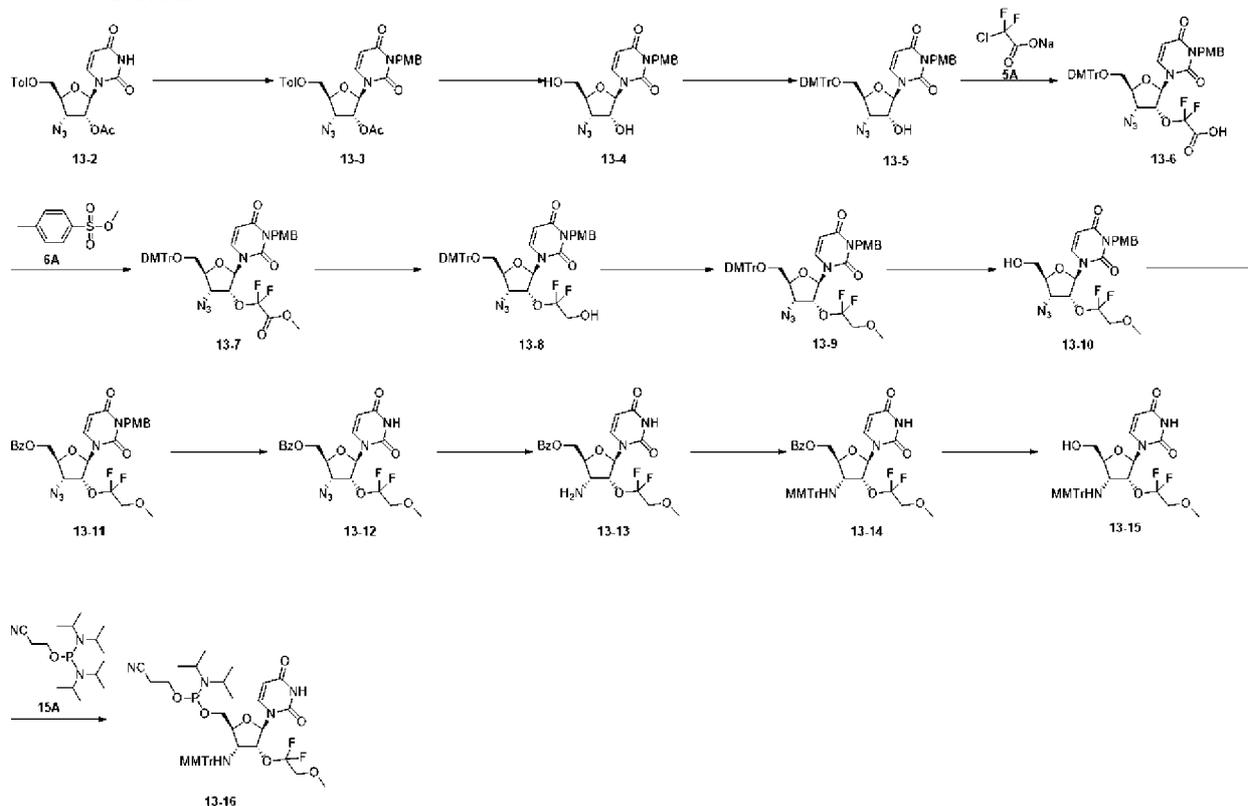


Схема 11



[0125] Получение промежуточного соединения (13-3). К раствору **13-2** (260,0 г, 605,5 ммоль) и DBU (305,0 г, 1,21 ммоль) в DMF (1,5 л) добавляли PMBCl (113,7 г, 908,2 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта **13-3** (460,0 г, неочищенный) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 550 [M+H]⁺.

[0126] Получение промежуточного соединения (13-4). В раствор **13-3** (460,0 г, неочищенный) в смеси THF (1,5 л) и H₂O (500 мл) добавляли NaOH (167,4 г, 4,1 моль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 ч и впоследствии вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который промывали PE : EA=5 : 1 с получением продукта **13-4** (212,0 г, 544,4 ммоль, выход 89,92% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 390 [M+H]⁺.

[0127] Получение промежуточного соединения (13-5). К раствору **13-4** (207,0 г,

531,6 ммоль) и пиридина (210,2 г, 2,6 моль, 214 мл) в DCM (2 л) добавляли DMTrCl (197,6 г, 584,8 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили с помощью MeOH, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-5** (330,0 г, 477,0 ммоль, выход 89,7%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,33 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,28-7,25 (м, 7H), 6,91 (д, J=7,6 Гц, 4H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,33 (д, J=5,2 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,51 (дд, J=5,2, 8,8 Гц, 1H), 4,21 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,08-4,05 (м, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,72 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 692 [M+H]⁺.

[0128] Получение промежуточного соединения (13-6). К раствору **13-5** (150,0 г, 216,8 ммоль) в сухом THF (750 мл) добавляли NaN (10,4 г, 433,7 ммоль) и метил-п-толуолсульфонат (66,1 г, 433,7 ммоль) при 0 °С, смесь оставляли для перемешивания при кт и добавляли TBAI (16,0 г, 43,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 дней, а затем охлаждали насыщ. водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-6** (55,0 г, 70,0 ммоль, выход 32,28%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 786 [M+H]⁺.

[0129] Получение промежуточного соединения (13-7). К раствору **13-6** (52,0 г, 66,1 ммоль) и K₂CO₃ (18,2 г, 132,3 ммоль) в сухом DMF (500 мл) добавляли метил-п-толуолсульфонат (18,4 г, 99,2 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при кт в течение 15 ч, вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **7** (38,5 г, 48,1 ммоль, выход 72,74%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,34-7,31 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 7H), 6,92-6,90 (м, 4H), 6,84-6,81 (м, 2H), 5,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,40 (дд, J=3,6, 6,4 Гц, 1H), 4,90 (дд, J=14,0, 32,0 Гц, 2H), 4,67 (дд, J=6,4, 7,6 Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,74 (д, J=0,8 Гц, 6H), 3,70 (с, 3H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): -75,31, -75,69, -76,69, -77,35. ИЭР-ЖХМС: m/z 800 [M+H]⁺.

[0130] Получение промежуточного соединения (13-8). К раствору **13-7** (33,0 г, 41,2 ммоль) в THF (600 мл) добавляли NaBH₄ (2,3 г, 61,8 ммоль) и EtOH (20 мл) при 0 °С. Смесь оставляли для перемешивания при кт на 4 ч и охлаждали насыщ. водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-8** (25,0 г, 32,3 ммоль, выход 78,51%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 7H), 6,92-6,89 (м, 4H), 6,84-6,82 (м, 2H), 5,98 (д, J=4,4 Гц, 1H), 5,83 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,30 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,90 (дд, J=14,0, 33,2 Гц, 2H), 4,61 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,08-4,05 (м, 1H), 3,74 (д,

$J=0,8$ Гц, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,39 (дд, $J=4,0$, 14,8 Гц, 1H), 3,30 (дд, $J=2,8$, 11,2 Гц, 1H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): -79,67, -80,04, -80,87, -81,25. ИЭР-ЖХМС: m/z 772 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0131] Получение промежуточного соединения (13-9). К раствору **13-8** (26,0 г, 33,6 ммоль) в THF (250 мл) добавляли NaN (808 мг, 33,6 ммоль) и MeI (23,9 г, 168,4 ммоль, 10,4 мл) при 0 °С. Смесь оставляли для перемешивания при кт на 15 ч и вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта **13-9** (29,0 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 786 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0132] Получение промежуточного соединения (13-10). К раствору **13-9** (29,0 г, 36,9 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли раствор *p*-TsOH (10,0 г) в MeOH (20 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 0,5 ч и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ до достижения pH=7, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-10** (13,5 г, 27,9 ммоль, выход 82,90% за две стадии). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta=7,99$ (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,01 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,46 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,17 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,90 (дд, $J=14,0$, 32,4 Гц, 2H), 4,43 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 6H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,33 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0133] Получение промежуточного соединения (13-11). К раствору **13-10** (28,0 г, 57,9 ммоль) и TEA (11,7 г, 115,8 ммоль, 16 мл) в DCM (300 мл) добавляли VzCl (12,2 г, 86,8 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч и вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-11** (31,0 г, 52,7 ммоль, выход 91,10%) в виде прозрачного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta=8,00$ (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,82 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,97 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,38 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,87 (дд, $J=14,0$, 27,2 Гц, 2H), 4,65-4,60 (м, 2H), 4,56-4,51 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,76 (т, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,35 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0134] Получение промежуточного соединения (13-12). К раствору **13-11** (30,0 г, 51,0 ммоль) в смеси ACN (300 мл) и H₂O (100 мл) добавляли CAN (83,9 г, 153,1 ммоль). После этого смесь перемешивали при 45°C в течение 24 ч, вливали в воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-12** (20,0 г, 42,7 ммоль, выход 83,80%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0135] Получение промежуточного соединения (13-13). К раствору **13-12** (13,0 г, 27,8 ммоль) в THF (150 мл) добавляли TPP (10,9 г, 41,7 ммоль) и H₂O (5,0 г, 278,1 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 5 ч, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-13**

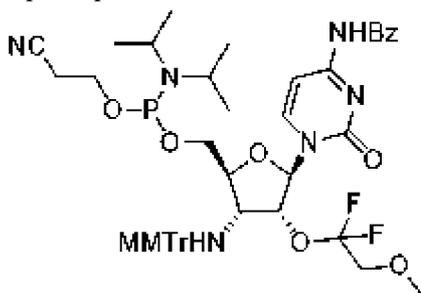
(11,5 г, 26,0 ммоль, выход 93,67%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 442 $[M+H]^+$.

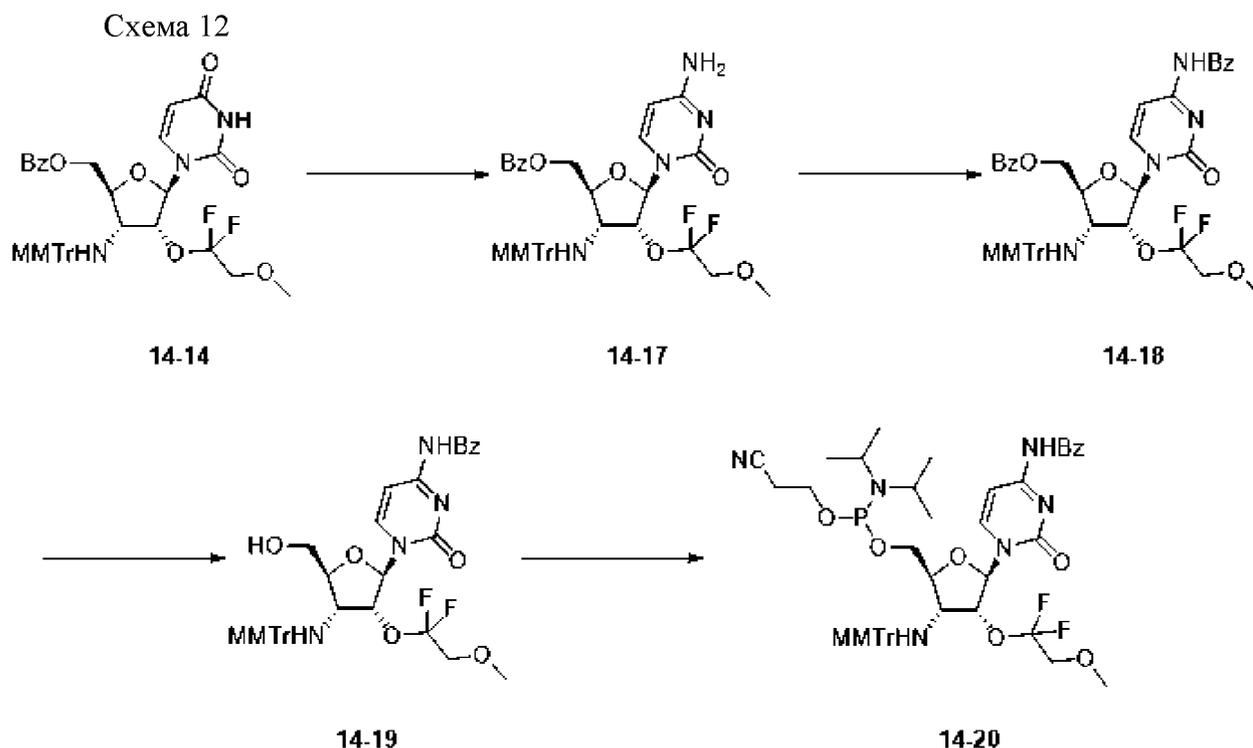
[0136] Получение промежуточного соединения (13-14). К раствору **13-13** (10,5 г, 23,7 ммоль) и DMAP (581 мг, 4,7 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли MMTriCl (11,0 г, 35,6 ммоль) и TEA (4,8 г, 47,5 ммоль, 6,6 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, гасили MeOH и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-14** (15,7 г, 22,0 ммоль, выход 92,47%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 714 $[M+H]^+$.

[0137] Получение промежуточного соединения (13-15). Получали раствор **13-14** (4,0 г, 5,6 ммоль) в 1 н. NaOH (MeOH : $H_2O=4 : 1$) (80 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и нейтрализовали реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl до $pH=7 \sim 8$, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-15** (3,2 г, 5,2 ммоль, выход 93,66%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta=11,37$ (д, $J=2,4$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50-7,48 (м, 4H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,29 (т, $J=7,6$ Гц, 4H), 7,22-7,18 (м, 2H), 6,86 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,19 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,67 (дд, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 5,16 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,78 (дд, $J=7,6, 12,8$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,31-3,26 (м, 4H), 3,06-3,01 (м, 1H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$): -73,96, -74,34, -78,81, -79,20. ИЭР-ЖХМС: m/z 610 $[M+H]^+$.

[0138] Получение (13-16). К раствору **13-15** (1,5 г, 2,4 ммоль) и DCI (145 мг, 1,2 ммоль) в сухом DCM (30 мл) добавляли CEP[N(iPr) $_2$] $_2$ (816 мг, 2,7 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **13-16** (1,5 г, 1,8 ммоль, выход 75,28%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta=11,41$ (с, 1H), 7,64 (дд, $J=8,0, 41,6$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (м, 4H), 7,38-7,36 (м, 2H), 7,29 (т, $J=7,6$ Гц, 4H), 7,20 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,86 (дд, $J=3,6, 8,8$ Гц, 2H), 6,14 (дд, $J=6,8, 106,8$ Гц, 1H), 5,69 (дд, $J=8,0, 66,4$ Гц, 1H), 3,82-3,63 (м, 7H), 3,61-3,42 (м, 5H), 3,39-3,28 (м, 7H), 3,20-2,93 (м, 1H), 2,75-2,72 (м, 1H), 2,68-2,64 (м, 1H), 1,10 (дд, $J=4,8, 6,8$ Гц, 6H), 1,00 (дд, $J=6,4, 36,4$ Гц, 6H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, $DMSO-d_6$): 148,37, 147,75. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$): -73,87, -74,25, -74,62, -78,45, -78,83, -78,99, -79,37. ИЭР-ЖХМС: m/z 808 $[M-H]^-$.

Пример 10





[0139] Получение промежуточного соединения (14-17). К раствору **14-14** (7,1 г, 9,9 ммоль), DMAP (2,4 мг, 19,9 ммоль) и TEA (2,0 г, 19,9 ммоль, 2,77 мл) в сухом ACN (100 мл) добавляли TIPSCl (4,5 г, 14,9 ммоль). После перемешивания смеси при кт в течение 3 ч добавляли конц. NH₄OH (30 мл) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 6 ч. После завершения растворитель удаляли, а остаток растворяли в EA, промывали насыщ. водным раствором NH₄Cl и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с образованием **14-17** (6,1 г, 8,5 ммоль, выход 86,03%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 713 [M+H]⁺.

[0140] Получение промежуточного соединения (14-18). К раствору **14-17** (5,1 г, 7,1 ммоль) в пиридине (50 мл) при 0°C по каплям добавляли BzCl (1,5 г, 10,7 ммоль). После этого смесь перемешивали в течение 1 ч при кт, добавляли 200 мл H₂O и 300 мл EA для разделения раствора, экстрагировали водный слой с помощью EA, объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта **14-18** (6,2 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 817 [M+H]⁺.

[0141] Получение промежуточного соединения (14-19). К раствору неочищенного продукта **14-18** (6,2 г) в пиридине (60 мл) по каплям добавляли 2 н. NaOH (в MeOH : H₂O=4 : 1) (30 мл) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 15 мин. Смесь нейтрализовали насыщ. раствором NH₄Cl (водн.) до достижения pH=7 ~ 8, и 300 мл H₂O и 400 мл EA добавляли для разделения раствора, водный слой экстрагировали с помощью EA, объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством жидкостной хроматографии среднего давления (MPLC) с получением **14-19**

(4,1 г, 5,7 ммоль, выход 80,3% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=11,30$ (с, 1H, обмен с D_2O), 8,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,63 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 6H), 7,35-7,25 (м, 7H), 7,19 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,83 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,10 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,19 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,77-3,70 (м, 6H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,46-3,43 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,03 (д, $J=8,8$ Гц, 1H, обмен с D_2O). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -73,47, -73,85, -78,26, -79,64. ИЭР-ЖХМС: m/z 713 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0142] Получение (14-20). К раствору **14-19** (1,7 г, 2,3 ммоль) и DCI (170 мг, 1,1 ммоль) в сухом DCM (20 мл) добавляли $\text{CER}[\text{N}(\text{iPr})_2]_2$ (790 мг, 2,6 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **14-20** (1,8 г, 1,9 ммоль, выход 82,7%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=11,35$ (с, 1H), 8,20 (дд, $J=8,0, 81,6$ Гц, 1H), 8,03-8,00 (м, 2H), 7,64 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54-7,44 (м, 6H), 7,37-7,16 (м, 9H), 6,82 (дд, $J=9,2, 16,4$ Гц, 2H), 6,14 (дд, $J=4,8, 90,4$ Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 1H), 3,90-3,40 (м, 11H), 3,36-3,24 (м, 6H), 3,12-2,98 (м, 1H), 2,77-2,73 (м, 2H), 1,13 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,05 (дд, $J=6,8, 28,0$ Гц, 6H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6): 148,20, 147,96. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -73,36, -73,74, -73,98, -74,36, -77,89, -78,28, -78,55, -78,94. ИЭР-ЖХМС: m/z 913 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11

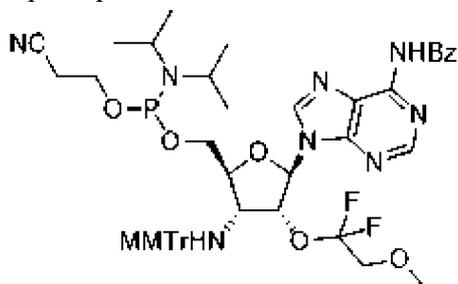
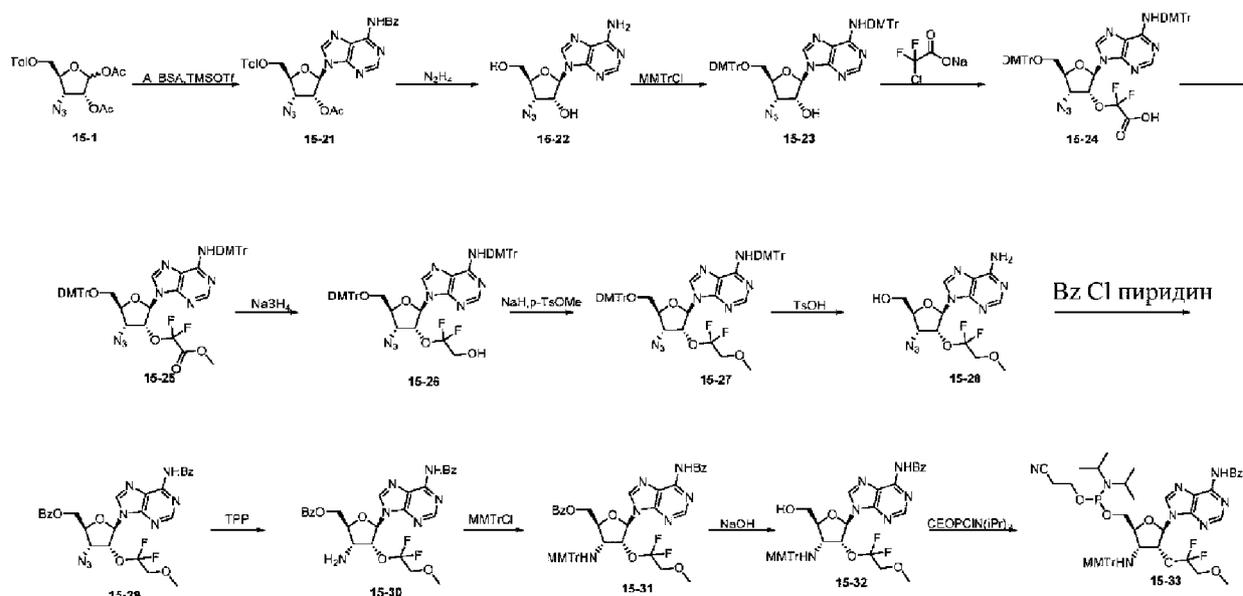


Схема 13



[0143] Получение промежуточного соединения (15-21). К раствору соединения **15-1** (90 г, 238,5 ммоль) в сухом ацетонитриле (900 мл) добавляли N-(5H-пурин-6-ил)бензамид (85,6 г, 357,7 ммоль) и BSA (155,3 г, 763,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Впоследствии смесь нагревали при -5°C и с помощью шприца добавляли TMSOTf (79,5 г, 357,8 ммоль). Впоследствии смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали и концентрировали. И впоследствии добавляли воду и экстрагировали с использованием EA. Экстракт промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **15-21** (120 г, 215,62 ммоль, выход 90,4%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,56 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,00 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,76-7,74 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,64 ~ 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,54 ~ 7,50 (т, J=7,68 Гц, 2H), 7,27 ~ 7,25 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,31 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,14 ~ 6,11 (м, 1H), 5,05 ~ 5,01 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,67 ~ 4,63 (м, 1H), 4,53-4,49 (м, 1H), 4,37-4,34 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 556 [M+H]⁺.

[0144] Получение промежуточного соединения (15-22). Раствор **15-21** (120 г, 215,6 ммоль) и метиламина (267,9 г, 8,6 моль) в метаноле (1300 мл) перемешивали при кт в течение 18 часов в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и перемешивали при 25% EA в PEG в течение 1 ч для получения **15-22** (52 г, 1778,0 ммоль, выход 82,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,36 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,40 (с, 2H), 6,24-6,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,91 ~ 5,90 (д, J=4 Гц, 1H), 5,63 ~ 5,60 (м, 1H), 5,04 ~ 5,00 (м, 1H), 4,34 ~ 4,32 (м, 1H), 3,99 ~ 3,98 (д, J=4 Гц, 1H), 3,72 ~ 3,55 (м, 2H). ИЭР-ЖХМС: m/z 292 [M+H]⁺.

[0145] Получение промежуточного соединения (15-23). Раствор **15-22** (50 г, 171,1 ммоль) и DMTrCl (121,7 г, 359,3 ммоль) в пиридине (250 мл) перемешивали в течение 2 ч при кт. Смесь гасили водой, экстрагировали с использованием EA, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **15-23** (117 г, 130,4 ммоль, выход 76,2%) в виде

желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=8,29$ (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,20-7,12 (м, 19H), 6,74 (м, 8H), 5,87 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,62 (с, 12H), 3,32 ~ 3,10 (м, 2H). ИЭР-ЖХМС: m/z 896 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0146] Получение промежуточного соединения (15-24). Раствор **15-23** (115 г, 128,2 ммоль) и THF (800 мл) перемешивали при температуре 5°C в атмосфере N_2 . Медленно добавляли NaH (4,0 г, 167,4 ммоль) при температуре ниже 10°C и добавляли хлоридифторацетат натрия (25,5 г, 167,4 ммоль) и TBAI (5,6 г, 16,7 ммоль) при 5 °C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения до кт реакцию смесь гасили насыщ. водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **15-24** (56 г, 56,6 ммоль, выход 48,3%) в виде желтого неочищенного твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 990 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0147] Получение промежуточного соединения (15-25). Раствор **15-24** (56 г, 57,3 ммоль), метил-п-толуолсульфонат (15,8 г, 84,8 ммоль) и K_2CO_3 (15,6 г, 113,0 ммоль) в сухом DMF (560 мл) перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Смесь гасили водой, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **15-25** (33 г, 32,8 ммоль, выход 58,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=8,40$ (с, 1H), $\delta=7,82$ (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31-7,16 (м, 18H), 6,82-6,79 (м, 8H), 6,24-6,23 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,00-5,99 (т, 1H), 4,88-4,85 (т, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,68 (с, 12H), 3,31-3,30 (м, 2H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -75,75, -76,14, -76,89, -77,28. ИЭР-ЖХМС: m/z 1004 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0148] Получение промежуточного соединения (15-26). К раствору **15-25** (30 мг, 29,9 ммоль) в THF (300 мл) добавляли NaBH_4 (1,7 г, 44,8 ммоль) и EtOH (100 мл) при 5 °C. Смесь оставляли для перемешивания при кт на 1,5 ч и гасили насыщ. водным раствором NH_4Cl , экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **15-26** (22 г, 22,5 ммоль, выход 75,4%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=8,35$ (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,26-7,13 (м, 21H), 6,77-6,75 (м, 9H), 6,14-6,13 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,90 (т, 1H), 4,74 ~ 4,72 (т, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,63 (с, 12H), 3,28 ~ 3,25 (м, 2H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -79,94, -80,31, -80,77, -81,15. ИЭР-ЖХМС: m/z 976 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0149] Получение промежуточного соединения (15-27). К раствору **15-26** (20 г, 20,5 ммоль) в THF (100 мл) добавляли NaH (491,7 мг, 20,5 ммоль) и метил-п-толуолсульфонат (11,4 г, 61,5 ммоль) при 5 °C. Смесь оставляли для перемешивания при кт на 3 ч и вливали в холодную воду, экстрагировали с помощью EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **15-27** (16,5 г, 16,7 ммоль, выход 81,3%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=8,40$ (с, 1H),

7,86 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,28-7,26 (м, 5H), 7,24-7,18 (м, 12H), 6,84-6,81 (м, 8H), 6,17-6,16 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,92-5,89 (т, 1H), 4,79 ~ 4,76 (т, 1H), 4,15 ~ 4,11 (м, 1H), 3,70 (с, 12H), 3,31 (с, 5H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -76,83, -77,22, -78,05, -78,43. ИЭР-ЖХМС: m/z 990 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0150] Получение промежуточного соединения (15-28). К раствору **15-27** (15,5 мг, 15,6 ммоль) в DCM (155 мл) добавляли TsOH (6,2 мг, 36,0 ммоль) в MeOH (30 мл). Смесь перемешивали при кт на 0,5 ч и охлаждали насыщ. раствором NaHCO_3 до $\text{pH}=7 \sim 8$, экстрагировали с использованием EA, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **15-28** (4,6 г, 11,4 ммоль, выход 72,8%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0151] Получение промежуточного соединения (15-29). К раствору **15-28** (4,4 г, 11,3 ммоль) в пиридине (40 мл) медленно добавляли VzCl (8,0 г, 56,7 ммоль) при 5°C . Смесь оставляли для перемешивания при кт на 2 ч и гасили небольшим количеством воды, после чего медленно добавляли гидроксид аммония при 4°C до исчезновения промежуточного продукта. Смесь экстрагировали с использованием EA, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **15-29** (6,0 г, 10,1 ммоль, выход 89,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=8,67$ -8,66 (т, 1H), 8,47-8,44 (т, 1H), 8,02-7,97 (м, 4H), 7,69-7,62 (м, 2H), 7,56-7,52 (м, 4H), 6,32-6,31 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,09 ~ 6,06 (м, 1H), 5,00 ~ 4,98 (м, 1H), 4,71 ~ 4,67 (м, 1H), 4,58 ~ 4,54 (м, 1H), 4,43 ~ 4,41 (м, 1H), 3,77 ~ 3,72 (м, 2H), 3,31 (м, 3H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -76,97, -77,35, -78,19, -78,57. ИЭР-ЖХМС: m/z 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0152] Получение промежуточного соединения (15-30). К раствору **15-29** (6,0 г, 10,1 ммоль) в THF (70 мл) добавляли PPh_3 (4,0 г, 15,1 ммоль) и воду (1,8 г, 100,9 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 45°C в течение 15 ч, вливали в холодную воду, доводили до $\text{pH}=1 \sim 2$ н. водным раствором HCl и экстрагировали с использованием EA. Впоследствии водную фазу доводили до $\text{pH}=7 \sim 8$ насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали с использованием EA, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением **15-30** (5,5 г, 9,7 ммоль, выход 95,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=8,67$ (с, 2H), 8,03-8,01 (м, 2H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,56-6,46 (м, 5H), 6,30 ~ 6,29 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,42 ~ 5,40 (м, 1H), 4,69 ~ 4,66 (м, 1H), 4,51 ~ 4,47 (м, 1H), 4,08 ~ 4,09 (м, 2H), 3,87-3,80 (м, 2H), 3,46 (с, 5H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -75,65, -76,03, -77,47, -77,86. ИЭР-ЖХМС: m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0153] Получение промежуточного соединения (15-31). К раствору **15-30** (5,5 г, 9,6 ммоль) в DCM (55 мл) добавляли MMTrCl (4,5 г, 14,5 ммоль) и TEA (2,0 г, 19,3 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь оставляли для перемешивания при кт на 1,0 ч и гасили водой, экстрагировали с помощью DCM, промывали соевым раствором, высушивали над

Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **15-31** (7,3 г, 8,7 ммоль, выход 89,8%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,46 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,00-7,98 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,62-7,44 (м, 12H), 7,38-7,34 (м, 4H), 7,17-7,12 (м, 4H), 7,06 ~ 7,01 (м, 2H), 6,67 ~ 6,65 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,17 (с, 1H), 4,57 ~ 4,54 (д, J=12 Гц, 1H), 4,35 ~ 4,18 (м, 4H), 3,70 ~ 3,65 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,31 (с, 3H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): -73,61, -74,00, -77,94, -78,32. ИЭР-ЖХМС: m/z 840 [M+H]⁺.

[0154] Получение промежуточного соединения (15-32). К раствору **15-31** (7,2 г, 8,5 ммоль) в пиридине (70 мл) медленно добавляли 2 н. водный раствор NaOH (510,0 мг, 10,3 ммоль) при 5 ~ 10 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 10 мин, нейтрализовали насыщенным водным раствором NH₄Cl до pH 7 ~ 8, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **15-32** (5,8 г, 7,9 ммоль, выход 92,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,63 (с, 2H), 7,99-7,97 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 4H), 7,27-7,25 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,21-7,16 (м, 4H), 7,12-7,09 (м, 2H), 6,72-6,70 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,28-6,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,59 (м, 1H), 3,96 (с, 4H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,47-3,41 (м, 2H), 3,27 (с, 3H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): -74,13, -74,51, -78,09, -78,47. ИЭР-ЖХМС: m/z 736 [M+H]⁺.

[0155] Получение (15-33). К раствору **15-32** (3 г, 4,1 ммоль) и DCI (240,4 мг, 2,0 ммоль) в безводном DCM (30 мл) добавляли CEP[N(iPr)₂]₂ (1,5 г, 4,9 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь оставляли для перемешивания при кт на 1 ч, гасили насыщ. раствором NaHCO₃, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **15-33** (3,1 г, 3,3 ммоль, выход 81,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=11,20 (с, 1H), 8,69-8,68 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,50-8,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,05-8,03 (м, 2H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,57-7,45 (м, 6H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,30-7,11 (м, 6H), 6,85-6,76 (м, 2H), 6,45-6,30 (м, 1H), 4,77-4,74 (м, 0,5H), 4,00-3,99 (м, 0,5H), 3,86-3,84 (м, 0,5H), 3,77-3,70 (м, 5H), 3,67-3,59 (м, 4H), 3,56-3,51 (м, 1H), 3,50-3,34 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,08-3,06 (м, 0,5H), 2,77-2,65 (м, 2H), 1,08-0,99 (м, 12H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): -73,92, -74,27, -74,30, -74,65, -77,64, -78,03, -78,55, 78,93. ИЭР-ЖХМС: m/z 936 [M+H]⁺.

Пример 12

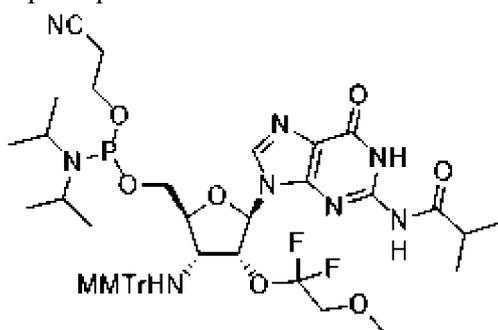
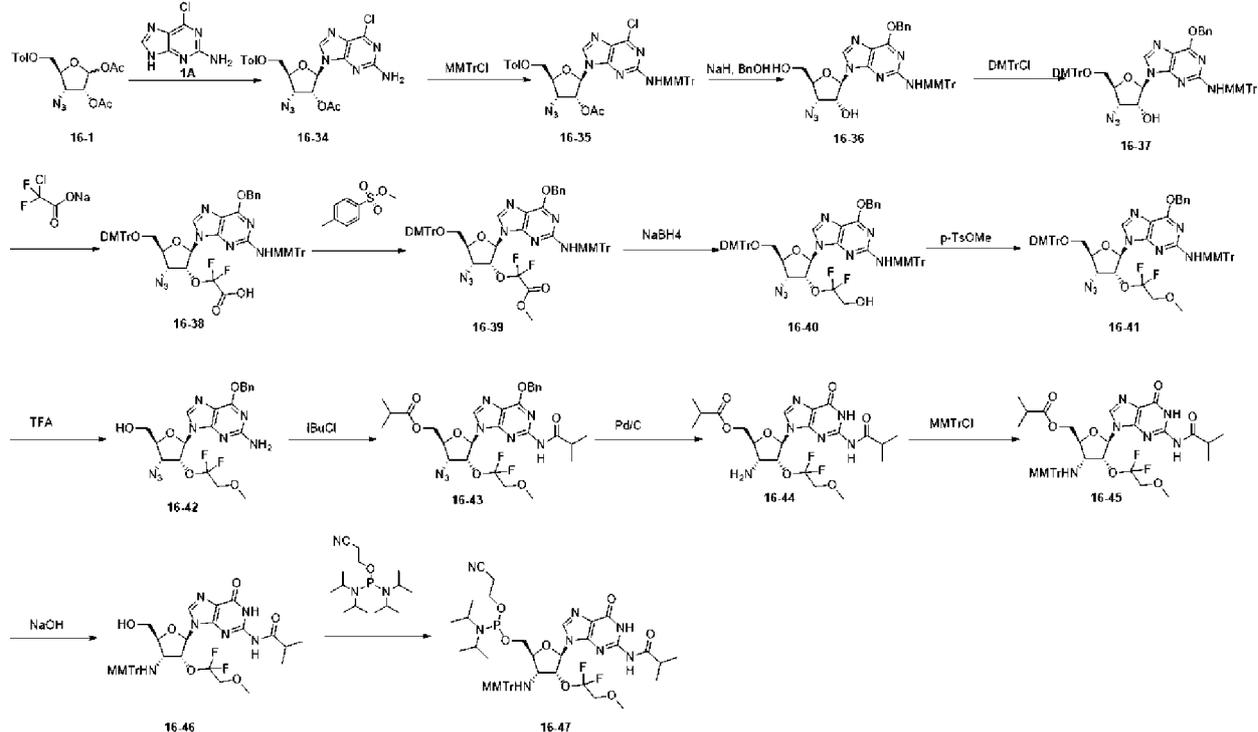


Схема 14



[0156] Получение промежуточного соединения (16-34). К раствору **16-1** (150,0 г, 397,5 ммоль) и 6-хлоргуанина (101,1 г, 596,3 ммоль) в сухом ACN (1,5 л) добавляли BSA (259,5 г, 1,27 моль) в атмосфере Ag. Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Впоследствии смесь охлаждали до -5°C и с помощью шприца добавляли TMSOTf (590,5 г, 2,66 моль). После этого смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 5 ч, концентрировали для удаления ACN, а остаток растворяли в EA (2,0 л), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта **16-34** (265,0 г) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 487 [M+H]⁺.

[0157] Получение промежуточного соединения (16-35). К раствору **16-34** (неочищенное, 265 г, 353,8 ммоль) и TEA (107,4 г, 1,06 моль, 148 мл) в DCM (2,5 л) добавляли MMTTrCl (164,0 г, 530,7 ммоль) и DMAP (8,6 г, 70,8 ммоль), смесь перемешивали при кт в течение 5 ч, промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **16-35** (160,0 г, 210,8 ммоль, выход 53,0% за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 759 [M+H]⁺.

[0158] Получение промежуточного соединения (16-36). К раствору **35** (20,0 г, 26,39 ммоль) в бензиловом спирте (200 мл) добавляли NaH (5,3 мг, 131,93 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь оставляли для перемешивания при кт на 2 ч, охлаждали холодной водой, экстрагировали с использованием EA, промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **16-36** (11,2 г, 16,72 ммоль, выход 63,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 671 [M+H]⁺.

[0159] Получение промежуточного соединения (16-37). К раствору **16-36** (49,0 г, 73,1 ммоль) и пиридина (28,9 г, 365,3 ммоль, 29 мл) в DCM (500 л) добавляли DMTrCl (27,2 г, 80,4 ммоль) при кт. Смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **16-37** (58,9 г, 60,6 ммоль, выход 82,9%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 973 [M+H]⁺.

[0160] Получение промежуточного соединения (16-38). К раствору **16-37** (58,9 г, 60,6 ммоль) в сухом THF (300 мл) добавляли NaNH (5,1 г, 127,8 ммоль, чистота 60%) и метил-п-толуолсульфонат (19,5 г, 127,8 ммоль) при 0 °С, смесь оставляли для перемешивания при кт и добавляли TBAI (4,7 г, 12,8 ммоль). После этого смесь перемешивали при температуре 80°С в течение 24 ч и гасили насыщ. водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с использованием EA, промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением неочищенного продукта **16-38** (30,9 г) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 1067 [M+H]⁺.

[0161] Получение промежуточного соединения (16-39). К раствору неочищенного **16-38** (30,9 г) и K₂CO₃ (8,0 г, 58,1 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли хлордифторацетат натрия (5,4 г, 29,1 ммоль) при кт. Смесь перемешивали при кт в течение 15 ч, гасили насыщ. водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с использованием EA, промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **16-39** (9,8 г, 9,1 ммоль, выход 15,0% за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 1081 [M+H]⁺.

[0162] Получение промежуточного соединения (16-40). К раствору **16-39** (9,3 г, 8,6 ммоль) в THF (180 мл) добавляли NaNH₄ (488 мг, 12,9 ммоль) и EtOH (15 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, гасили насыщ. водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с использованием EA, промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **16-40** (8,5 г, 7,0 ммоль, выход 81,63%, чистота 87%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 1053 [M+H]⁺.

[0163] Получение промежуточного соединения (16-41). К раствору **16-40** (8,3 г, 7,9 ммоль) в THF (80 мл) добавляли NaNH (472 мг, 11,8 ммоль, чистота 60%) и метил-п-толуолсульфонат (2,9 г, 15,8 ммоль) при 0 °С. Смесь оставляли для перемешивания при кт на 15 ч и вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта **16-41** (9,1 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 1067 [M+H]⁺.

[0164] Получение промежуточного соединения (16-42). К раствору неочищенного **16-41** (9,1 мг) в DCM (100 мл) добавляли раствор п-TsOH (10 г) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 0,5 ч и нейтрализовали TEA до достижения pH=7,

концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **16-42** (3,2 г, 6,5 ммоль, выход 82,3% за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =8,14 (с, 1H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 3H), 6,62 (с, 2H, обмен с D_2O), 6,01 (д, J =6,4 Гц, 1H), 5,62 (т, J =6,0 Гц, 1H), 5,49 (т, J =12,8 Гц, 2H), 5,39 (т, J =5,6 Гц, 1H, обмен с D_2O), 4,64 (дд, J =3,6, 5,6 Гц, 1H), 4,02 (дд, J =3,6, 7,2 Гц, 1H), 3,74-3,66 (м, 3H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,32 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -77,52, -77,91, -78,17, -78,55). ИЭР-ЖХМС: m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0165] Получение промежуточного соединения (16-43). К раствору **16-42** (3,2 г, 6,5 ммоль) в пиридине (30 мл) по каплям добавляли $i\text{-BuCl}$ (2,1 г, 19,5 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и нейтрализовали MeOH и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **16-43** (3,2 г, 5,5 ммоль, выход 84,59%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =10,60 (с, 1H, обмен с D_2O), 8,42 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,44-7,35 (м, 3H), 6,20 (д, J =2,8 Гц, 1H), 5,71 (дд, J =2,4, 5,6 Гц, 1H), 5,68-5,64 (м, 3H), 4,41 (дд, J =3,6, 12,0 Гц, 1H), 4,24 (дд, J =5,6, 12,0 Гц, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,80 (т, J =10,4 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 1,12 (дд, J =2,4, 6,8 Гц, 6H), 0,97 (дд, J =6,8, 16,4 Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -76,48, -76,87, -77,62, -78,01). ИЭР-ЖХМС: m/z 633 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0166] Получение промежуточного соединения (16-44). К раствору **16-43** (1,6 г, 2,5 ммоль) в THF (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг), смесь перемешивали при кт в атмосфере H_2 в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением **16-44** (1,2 г, 2,3 ммоль, выход 91,86%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =11,60 (с, 1H, обмен с D_2O), 8,22 (с, 1H), 6,05 (д, J =2,8 Гц, 1H), 5,14 (дд, J =3,2, 5,6 Гц, 1H), 4,40 (дд, J =2,4, 12,0 Гц, 1H), 4,17 (дд, J =5,6, 12,0 Гц, 1H), 3,93-3,73 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 1,14 (д, J =7,2 Гц, 6H), 1,04 (дд, J =7,2, 12,4 Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -75,73, -76,12, -77,46, -77,84). ИЭР-ЖХМС: m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0167] Получение промежуточного соединения (16-45). К раствору **16-44** (3,0 г, 5,8 ммоль) и коллидина (1,8 г, 14,5 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли MMTrCl (2,7 г, 8,7 ммоль) и AgNO_3 (986 мг, 5,8 ммоль), смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, фильтровали, а фильтрат промывали водой и высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **16-45** (3,8 г, 4,8 ммоль, выход 82,94%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =12,16 (с, 1H, обмен с D_2O), 11,48 (с, 1H, обмен с D_2O), 7,86 (с, 1H), 7,50 (дд, J =5,2, 7,2 Гц, 4H), 7,37 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,28 (т, J =7,2 Гц, 4H), 7,20 (т, J =7,2 Гц, 2H), 6,83 (д, J =9,2 Гц, 2H), 6,11 (д, J =3,2 Гц, 1H), 4,18 (дд, J =5,2, 8,8 Гц, 1H), 4,08 (т, J =4,4 Гц, 1H), 4,44-3,97 (м, 1H), 3,74 (дд, J =7,6, 10,4 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,46-3,41 (м, 1H), 3,16 (д, J =8,0 Гц, 1H, обмен с D_2O), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,33-2,26 (м, 1H), 1,13 (т, J =7,2 Гц, 6H), 0,89 (дд, J =7,2, 14,8 Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -74,01, -74,39, -78,00, -78,38). ИЭР-ЖХМС: m/z 789 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0168] Получение промежуточного соединения (16-46). К раствору **16-45** (3,8 г, 4,8

ммоль) в пиридине (40 мл) добавляли 2 н. NaOH (MeOH : H₂O=4 : 1) (15 мл) при 0 °С, смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Впоследствии реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NH₄Cl до pH=7 ~ 8, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **16-46** (3,0 г, 4,2 ммоль, выход 87,50%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=12,16 (с, 1H, обмен с D₂O), 11,68 (с, 1H, обмен с D₂O), 8,19 (с, 1H), 7,51 (дд, J=5,2, 7,2 Гц, 4H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (т, J=7,2 Гц, 4H), 7,21 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,26 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,15 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,76 (т, J=6,0 Гц, 1H, обмен с D₂O), 3,75-3,70 (м, 5H), 3,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,38-3,28 (м, 5H), 3,23 (д, J=6,4 Гц, 1H, обмен с D₂O), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 1,15 (дд, J=6,4, 7,2 Гц, 6H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): -74,73, -75,12, -78,79, -79,17. ИЭР-ЖХМС: m/z 719 [M+H]⁺.

[0169] Получение (16-47). К раствору **16-46** (3,0 г, 4,2 ммоль) и DCI (394 мг, 3,3 ммоль) в сухом DCM (50 мл) добавляли CEP[N(iPr)₂]₂ (1,5 г, 5,0 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором NaHCO₃ и водой, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **16-47** (3,0 г, 3,2 ммоль, выход 77,81%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=12,13 (с, 1H), 11,65 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 0,35H), 7,95 (с, 0,65H), 7,50 (т, J=7,2 Гц, 4H), 7,38-7,26 (м, 6H), 7,20 (дд, J=8,4, 16,0 Гц, 2H), 6,88 (д, J=9,2 Гц, 0,7H), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 1,3H), 6,31 (д, J=6,8 Гц, 0,35H), 6,14 (д, J=4,4 Гц, 0,65H), 4,97 (т, J=6,4 Гц, 0,35H), 3,97 (т, J=4,4 Гц, 0,65H), 3,82-3,54 (м, 9H), 3,48-3,14 (м, 9H), 2,86-2,69 (м, 2H), 1,24-0,92 (м, 18H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆): 148,35, 148,24. ИЭР-ЖХМС: m/z 919 [M+H]⁺.

Пример 13

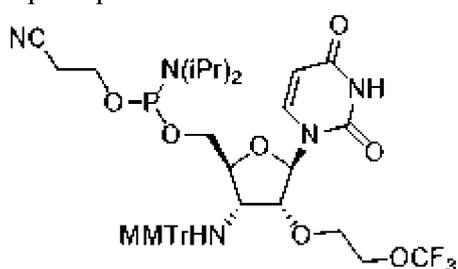
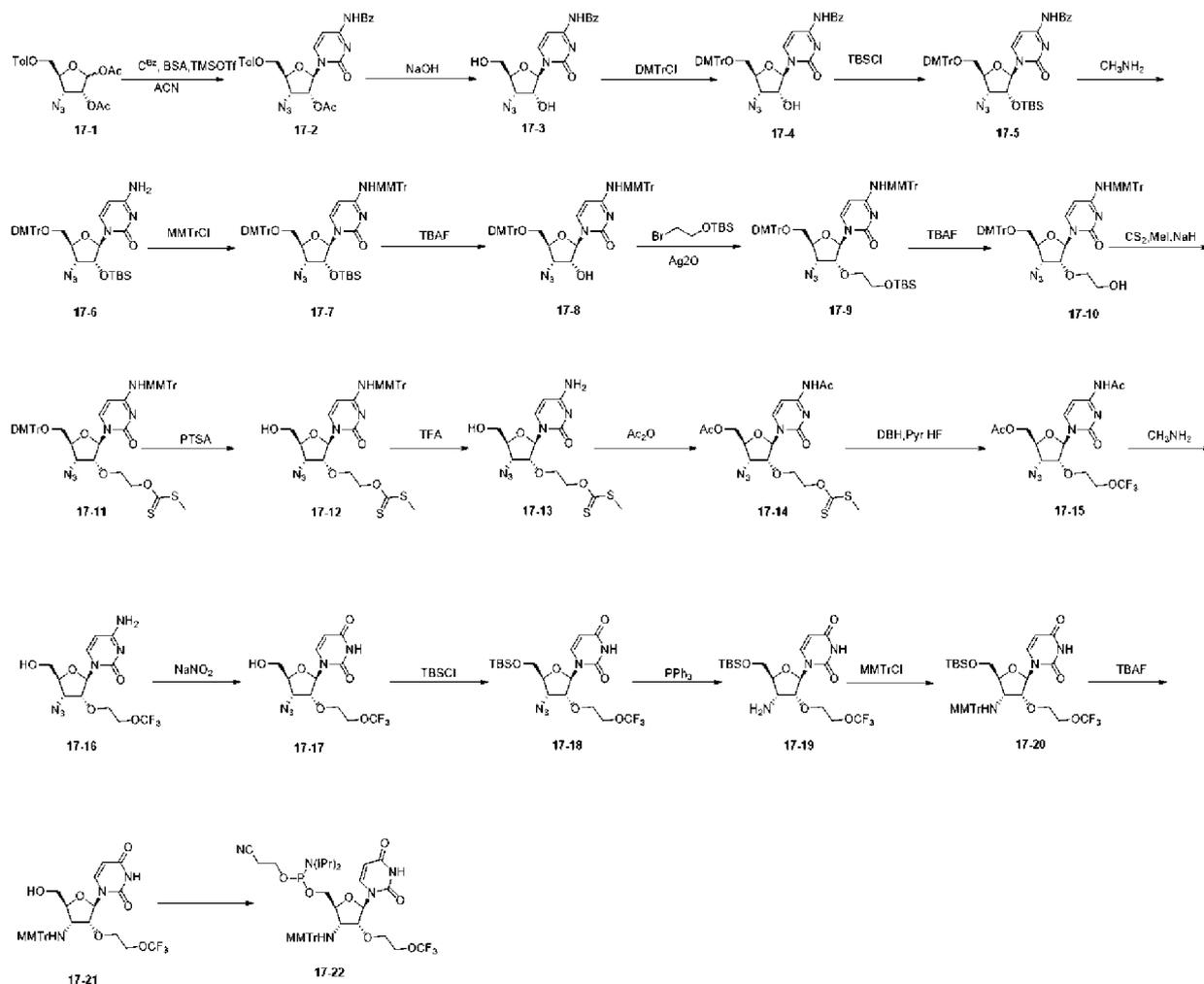


Схема 15



[0170] Получение промежуточного соединения (17-2). К раствору **17-1** (120 г, 318 ммоль) в ACN (1,2 мл) добавляли BSA (208 мг, 1016 ммоль) и цитозин N⁴-бензоила (102 г, 474 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, пока она не становилась прозрачной. Впоследствии раствор охлаждали до -10 °С. К смеси медленно добавляли TMSOTf (84 г, 381 ммоль). Впоследствии смесь нагревали. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ до достижения pH=7,5. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток растворяли в EA и промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄. Органический раствор концентрировали с получением неочищенного **17-2** (160 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 533 [M+H]⁺.

[0171] Получение промежуточного соединения (17-3). Раствор неочищенного **17-2** (160 г) в пиридине (1,5 л) добавляли к 600 мл 2 н. раствора NaOH в метаноле и воде при 0 °С. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. раствора NH₄Cl (1 л). Раствор добавляли в воду (15 л) с получением твердого вещества. Твердое вещество фильтровали и промывали (PE : EA=3 : 1) с получением **17-3** (80 г, 214 ммоль, 67% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 373 [M+H]⁺.

[0172] Получение промежуточного соединения (17-4). К раствору **17-3** (80 г, 214

ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли DMTrCl (87 г, 257 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. К смеси добавляли MeOH (50 мл). Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в EA и промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄. Органический раствор концентрировали с получением неочищенного **17-4** (160 г) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ИЭР-ЖХМС: m/z 675 [M+H]⁺.

[0173] Получение промежуточного соединения (17-5). К раствору неочищенного продукта **17-4** (160 г) в DCM (1 л) добавляли имидазол (22 г, 332 ммоль) и TBSCl (46 г, 310,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Смесь разбавляли DCM (1 л). Добавляли воду. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного **17-5** (200 г), который использовали непосредственно на следующей стадии. ИЭР-ЖХМС: m/z 789 [M+H]⁺.

[0174] Получение промежуточного соединения (17-6). Раствор неочищенного **17-5** (200 г) в метиламине (1 л) перемешивали при кт в течение 2 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-6** (130 г, 204,42 ммоль, выход 94,8%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 685 [M+H]⁺.

[0175] Получение промежуточного соединения (17-7). К раствору **17-6** (142 г, 207,34 ммоль) в DCM (1 л) добавляли коллидин (50,25 г, 414,69 ммоль) и MMTrCl (95,79 г, 311,01 ммоль). Впоследствии к раствору добавляли AgNO₃ (52,83 г, 311,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Органический раствор промывали водой. Органический слой концентрировали с получением неочищенного **17-7** (190 г, 198,50 ммоль, выход 95,73%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ИЭР-ЖХМС: m/z 957,4 [M+H]⁺.

[0176] Получение промежуточного соединения (17-8). К раствору **17-7** (190 г, 198,50 ммоль) в THF (1 л) добавляли TBAF (77,85 г, 297,74 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Добавляли воду. Продукт экстрагировали с помощью EA. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Органический раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-8** (160 г, 189,81 ммоль, выход 95,6%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 843,4 [M+H]⁺.

[0177] Получение промежуточного соединения (17-9). К раствору **17-8** (154 г, 182,70 ммоль) в DMF (1 л) добавляли Ag₂O (84,68 г, 365,39 ммоль, 11,86 мл), (2-бромэтокси)-*трет*-бутилдиметилсилан (78,67 г, 328,85 ммоль) и NaI (41,08 г, 274,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 12 ч. Добавляли воду. Смесь фильтровали и экстрагировали продукт с использованием EA. Органический слой концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-9** (90 г, 89,89 ммоль, выход 49,2%) в виде черного твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 1001,4 [M+H]⁺.

[0178] Получение промежуточного соединения (17-10). К раствору **17-9** (90 г, 89,89 ммоль) в THF (500 мл) добавляли TBAF (35,25 г, 134,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. К смеси добавляли воду. Продукт экстрагировали с помощью EA. Органический слой концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-10** (75 г, 84,56 ммоль, выход 94,1%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 887,2 $[M+H]^+$.

[0179] Получение промежуточного соединения (17-11). К раствору **17-10** (54 г, 60,88 ммоль) в THF (400 мл) добавляли NaN (1,75 г, 73,06 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при кт в течение 30 мин. реакцию смесь охлаждали до 0 °С, к смеси добавляли CS₂ (9,50 г, 121,76 ммоль). Через 10 мин при этой температуре к смеси добавляли MeI (15,45 г, 109,58 ммоль). И впоследствии смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Добавляли воду. Продукт экстрагировали с помощью EA. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Органический раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-11** (50 г, 51,17 ммоль, выход 84,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 977,2 $[M+H]^+$.

[0180] Получение промежуточного соединения (17-12). К раствору **17-11** (17 г, 17,40 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли PTSA (5,99 г, 34,79 ммоль) в метаноле (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Охлаждали до 0 °С. Добавляли конц. NH₄OH с получением pH=7,5. Добавляли воду и экстрагировали продукт с помощью DCM. Органический слой концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-12** (10 г, 14,82 ммоль, выход 85,2%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 675,1 $[M+H]^+$.

[0181] Получение промежуточного соединения (17-13). К раствору **17-12** (40 г, 59,28 ммоль) в DCM (800 мл) добавляли TFA (150 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Охлаждали до 0 °С. Добавляли конц. NH₄OH к раствору до получения pH=7,5. Добавляли воду и экстрагировали продукт с помощью DCM. Раствор органического слоя высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-13** (21 г, 52,18 ммоль, выход 88,0%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 403,0 $[M+H]^+$.

[0182] Получение промежуточного соединения (17-14). К раствору **17-13** (26 г, 64,60 ммоль) в пиридине (500 мл) добавляли Ac₂O (19,79 г, 193,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. Добавляли воду. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии и MPLC с получением продукта **17-14** (21 г, 43,16 ммоль, выход 66,8%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 487,0 $[M+H]^+$.

[0183] Получение промежуточного соединения (17-15). К раствору DBH (4,19 г, 14,64 ммоль) в DCM (75 мл) добавляли HF/пиридин (10 мл) при -60 °С. Впоследствии к смеси медленно добавляли SM-1 (2,5 г, 5,14 ммоль), растворенный в DCM. Реакционную

смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. К смеси добавляли DCM. Добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 медленно к смеси до достижения $\text{pH}=7,0$. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии и MPLC с получением продукта **17-15** (1,1 г, 2,37 ммоль, выход 46,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 465,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -55,49.

[0184] Получение промежуточного соединения (17-16). Раствор **17-15** (4,6 г, 9,91 ммоль) в метиламине (30 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-16** (3,7 г, 9,73 ммоль, выход 98,2%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0185] Получение промежуточного соединения (17-17). К раствору **17-16** (1,7 г, 4,47 ммоль) в AcOH (5 мл) и воде (5 мл) добавляли NaNO_2 (30,40 г, 447,04 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. ЖХ-МС показала превращение 70% вещества. Добавляли EA и воду. Органический слой концентрировали и очищали посредством MPLC с получением **17-17** (1,5 г, 3,93 ммоль, выход 88,0%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0186] Получение промежуточного соединения (17-18). К раствору **17-17** (2,23 мг, 5,85 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли имидазол (796,36 мг, 11,70 ммоль) и TBSCl (1,32 мг, 8,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Добавляли воду. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали с получением неочищенного **17-18** (2,8 г, 5,65 ммоль, выход 96,6%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 496,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0187] Получение промежуточного соединения (17-19). К раствору **17-18** (2,8 г, 5,65 ммоль) в THF (30 мл) добавляли PPh_3 (1,78 г, 6,78 ммоль) и воду (203,59 г, 11,30 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-19** (2,5 г, 5,32 ммоль, выход 94,2%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 470,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0188] Получение промежуточного соединения (17-20). К раствору **17-19** (2,8 г, 5,96 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TEA (1,21 г, 11,93 ммоль, 1,66 мл) и MMTrCl (2,76 г, 8,95 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли воду. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-20** (3,1 г, 4,18 ммоль, выход 70,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (тд, $J=8,6$, 1,3 Гц, 4H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,25 (т, $J=7,5$ Гц, 4H), 7,22-7,14 (м, 2H), 6,84-6,77 (м, 2H), 5,54 (с, 1H), 5,44 (дд, $J=8,0$, 2,2 Гц, 1H), 4,17-4,01 (м, 4H), 3,90 (дд, $J=9,8$, 2,4 Гц, 1H), 3,70 (с, 4H), 3,07 (тд, $J=10,1$, 4,5 Гц, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,82 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 0,84 (с, 9H), 0,12 (с, 3H), -0,03 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -58,72.

[0189] Получение промежуточного соединения (17-21). К раствору **17-20** (3,1 г, 4,18 ммоль) в THF (30 мл) добавляли TBAF (1,64 г, 6,27 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 15 ч. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **17-21** (2,2 г, 3,51 ммоль, выход 83,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 4H), 7,23-7,14 (м, 2H), 6,87-6,79 (м, 2H), 5,52 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,50 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,17 (т, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,13 (т, $J=4,2$ Гц, 2H), 4,05 (дд, $J=4,2, 2,1$ Гц, 2H), 3,90 (дт, $J=10,0, 2,2$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,67 (дт, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3,39 (тд, $J=6,4, 5,1$ Гц, 1H), 3,10 (тд, $J=10,3, 4,3$ Гц, 1H), 2,97 (дт, $J=11,8, 4,7$ Гц, 1H), 2,68 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 1,44 (д, $J=4,3$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -58,82.

[0190] Получение (17-22). К раствору **17-21** (1,4 г, 2,23 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DCI (318,88 мг, 2,23 ммоль) и CEP[N(iPr) $_2$] $_2$ (872,87 мг, 2,90 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор разбавляли DCM. Органический слой промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и очищали посредством колоночной хроматографии с получением 1,3 г неочищенного продукта. Продукт высушивали в вакууме при 40°C в течение ночи. В результате получали **17-22** (1,15 г, 1,39 ммоль, выход 62,28%) в виде белого твердого вещества. МС m/z [M-H] $^-$ (ИЭР): 826,4; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,37 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,1$ Гц, 0,6 H), 7,59-7,44 (м, 4,4 H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,27 (м, 4H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,88-6,79 (м, 2H), 5,57-5,48 (м, 1,4H), 5,44 (д, $J=8,0$ Гц, 0,6H), 4,25-4,13 (м, 2H), 4,13-3,90 (м, 3H), 3,79-3,38 (м, 8H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (дд, $J=26,4, 10,4$ Гц, 1H), 2,79-2,67 (м, 2H), 1,67 (д, $J=4,5$ Гц, 0,4 H), 1,26 (д, $J=4,5$ Гц, 0,6 H), 1,18 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,15-1,02 (м, 9H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ 148,03, 146,68.

Пример 14

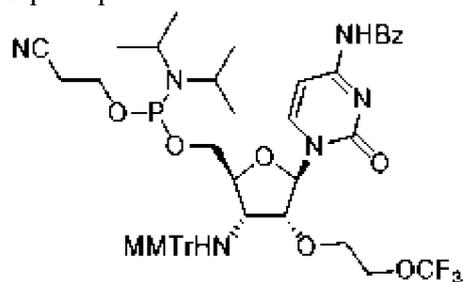
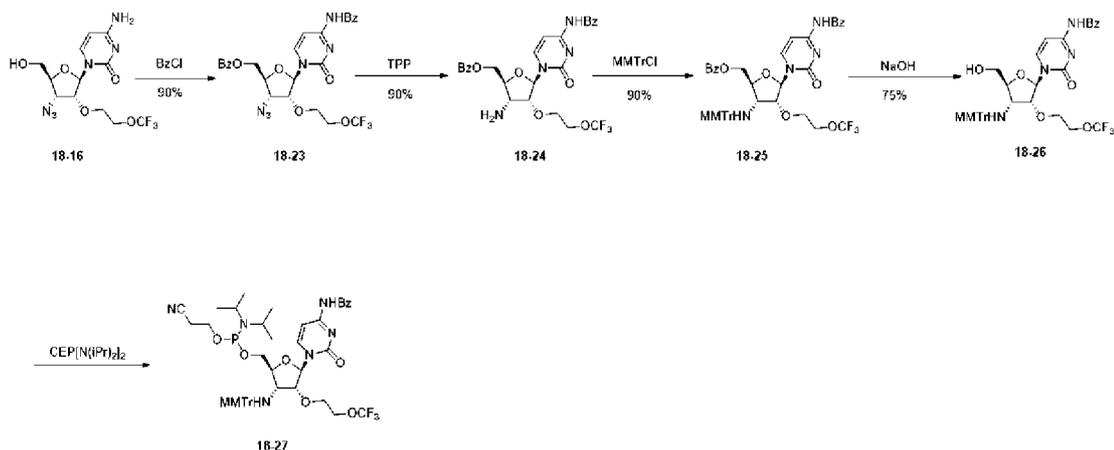


Схема 16



[0191] Получение промежуточного соединения (18-23). К раствору **18-16** (1,2 г, 3,16 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли BzCl (971,92 мг, 6,94 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли воду. Продукт экстрагировали с помощью EA. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **18-23** (1,58 г, 2,68 ммоль, выход 85,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 589,1 [M+H]⁺.

[0192] Получение промежуточного соединения (18-24). К раствору **18-23** (1,47 г, 2,50 ммоль) в THF (20 мл) добавляли воду (90,00 мг, 5,00 ммоль) и PPh₃ (786,20 мг, 3,00 ммоль). Смесь перемешивали при 50°С в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **18-24** (1,35 г, 2,40 ммоль, выход 96,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 563,2 [M+H]⁺.

[0193] Получение промежуточного соединения (18-25). К раствору **18-24** (1,4 г, 2,49 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TEA (503,71 мг, 4,98 ммоль, 694,29 мкл) и MMTTrCl (1,15 г, 3,73 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли воду. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением **18-25** (2 г, 2,40 ммоль, выход 96,3%) в виде белого твердого вещества. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -58,72.

[0194] Получение промежуточного соединения (18-26). К раствору **18-25** (2 г, 2,40 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли NaOH (287,46 мг, 7,19 ммоль) в метаноле (12 мл) и воду (3 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 0,5 ч. Добавляли насыщ. раствор NH₄Cl до достижения pH=8. Продукт экстрагировали с помощью EA. Органический слой концентрировали и очищали посредством MPLC с получением **18-26** (1,5 г, 2,05 ммоль, выход 85,69%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,27 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,11-7,94 (м, 2H), 7,77-7,57 (м, 1H), 7,57-7,40 (м, 6H), 7,40-7,10 (м, 9H), 6,97-6,76 (м, 2H), 5,56 (с, 1H), 5,36-5,18 (м, 1H), 4,15 (дд, J=9,7, 5,4 Гц, 4H), 4,01 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,84 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,18-2,97 (м, 2H), 2,66 (д, J=10,9 Гц, 1H), 1,48 (д, J=4,1 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -58,75.

[0195] Получение (18-27). К раствору **18-26** (1,4 г, 1,92 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DCI (226,08 мг, 1,92 ммоль) и CEP[N(iPr)₂]₂ (749,69 мг, 2,49 ммоль). Смесь

перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор разбавляли DCM. Органический слой промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством ВЭЖХ. Продукт высушивали в вакууме при 40°C в течение ночи. В результате получали **18-27** (1,65 г, 1,77 ммоль, выход 92,51%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 877 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,34 (д, $J=7,4$ Гц, 0,6H), 8,20 (д, $J=7,4$ Гц, 0,6H), 8,02 (дт, $J=8,3, 1,2$ Гц, 2H), 7,73-7,57 (м, 1H), 7,57-7,40 (м, 6H), 7,40-7,30 (м, 3H), 7,30-7,10 (м, 6H), 6,86-6,71 (м, 2H), 5,60 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 4,41-4,03 (м, 5H), 4,00-3,39 (м, 8H), 3,05 (м, 2H), 2,92-2,70 (м, 3H), 1,53 (д, $J=4,2$ Гц, 0,4H), 1,29 (д, $J=4,2$ Гц, 0,6H), 1,26-1,00 (м, 12H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6) δ 148,41, 146,88.

Пример 15

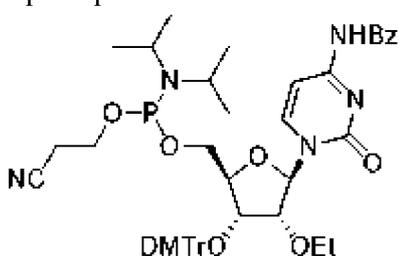
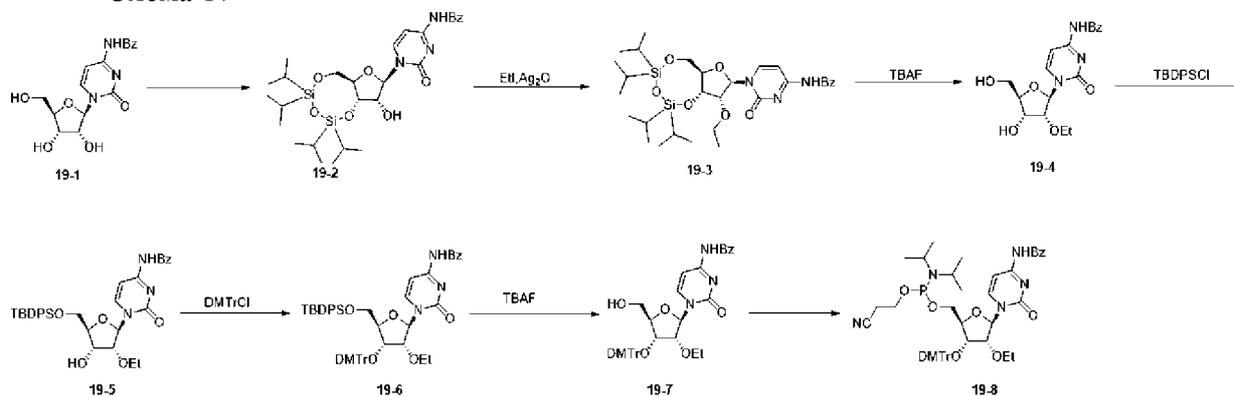


Схема 17



[0196] Получение промежуточного соединения (19-2). К раствору **19-1** (48,0 г, 138,2 ммоль) в безводном пиридине (500 мл) добавляли TIPDSCl (52,2 г, 165,8 ммоль) при 0°C , смесь оставляли для перемешивания при кт на 5 ч. После этого смесь вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **19-2** (67 г, 113,6 ммоль, выход 82,2%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=11,29$ (с, 1H, обмен с D_2O), 8,21 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,02-8,00 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,38 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J=3,6$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,64 (с, 1H), 4,24 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,95 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,09-0,96 (м, 28H). ИЭР-ЖХМС: m/z 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0197] Получение промежуточного соединения (19-3). К раствору **19-2** (54 г, 91,5 ммоль) и EtI (285,6 г, 1,8 моль, 146 мл) в толуоле (500 мл) добавляли Ag_2O (63,6 г, 274,6

ммоль), смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **19-3** (41,2 г, 66,4 ммоль, выход 72,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=11,34 (с, 1H, обмен с D₂O), 8,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,63 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,22 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=4,0, 9,6 Гц, 1H), 4,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,82 (дд, J=6,8, 13,6 Гц, 2H), 1,17 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,04-0,94 (м, 28H). ИЭР-ЖХМС: m/z 618 [M+H]⁺.

[0198] Получение промежуточного соединения (19-4). К раствору **19-3** (41,2 г, 66,4 ммоль) в THF (400 мл) в добавляли TBAF (1 M в THF) (132,7 ммоль, 133 мл), смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до получения твердого остатка, который промывали водой (PE : EA=1 : 1) с получением **19-4** (19,1 г, 50,6 ммоль, выход 76,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=11,29 (с, 1H, обмен с D₂O), 8,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,63 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,87 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,26 (т, J=5,2 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,05 (д, J=7,2 Гц, 1H, обмен с D₂O), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,94-3,91 (м 1H), 3,86-3,74 (м, 3H), 3,71-3,61 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,6 Гц, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 376 [M+H]⁺.

[0199] Получение промежуточного соединения (19-5). К раствору **19-4** (19,1 г, 50,6 ммоль) и имидазола (5,2 г, 75,9 ммоль) в пиридине (200 мл) добавляли TBDPSCl (7,1 г, 60,7 ммоль), смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением твердого вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии с получением **19-5** (20,2 г, 32,6 ммоль, выход 64,4%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 614 [M+H]⁺.

[0200] Получение промежуточного соединения (19-6). К раствору **19-5** (14,0 г, 22,8 ммоль) и коллидина (6,9 г, 57,0 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли DMTrCl (11,6 г, 34,2 ммоль) и AgNO₃ (3,9 г, 22,8 ммоль) в атмосфере Ag. Смесь перемешивали при кт в течение 15 ч, фильтровали, а фильтрат промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта **19-6** (26,2 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 916 [M+H]⁺.

[0201] Получение промежуточного соединения (19-7). К раствору **19-6** (26,2 г, (неочищенный)) в THF (200 мл) добавляли TBAF (1 M в THF) (23 мл), смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **19-7** (11,2 г, 16,5 ммоль, выход 72,37% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=11,30 (с, 1H, обмен с D₂O), 8,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 4H), 7,35-7,30

(м, 6H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,89-6,86 (м, 4H), 5,96 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,08 (т, $J=4,4$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 4,01 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,79-3,78 (м, 1H), 3,73 (д, $J=1,2$ Гц, 6H), 3,66-3,55 (м 2H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,97-2,95 (м, 1H), 1,17 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 678 $[M+H]^+$.

[0202] Получение (19-8). К раствору **19-7** (5,0 г, 7,4 ммоль) и DCI (2,2 мг, 7,4 ммоль) в сухом DCM (50 мл) добавляли $SEP[N(iPr)_2]_2$ (2,7 г, 8,8 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ и водой, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали **19-8** (5,5 г, 6,26 ммоль, выход 84,91%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta=11,34$ (с, 1H), 8,16 (дд, $J=7,6, 39,2$ Гц, 1H), 8,03-8,00 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 4H), 7,35-7,24 (м, 8H), 6,88-6,82 (м, 4H), 5,89 (дд, $J=3,2, 88,8$ Гц, 1H), 4,25-3,86 (м, 3H), 3,75-3,66 (м, 9H), 3,62-3,38 (м, 4H), 3,26-3,05 (м, 1H), 2,78 (дд, $J=5,6, 10,4$ Гц, 2H), 1,20-1,11 (м, 9H), 1,04 (дд, $J=6,4, 27,6$ Гц, 6H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, $DMSO-d_6$): 148,09, 147,84. ИЭР-ЖХМС: m/z 878 $[M+H]^+$.

Пример 16

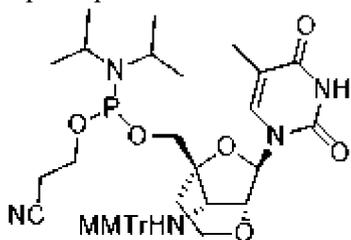
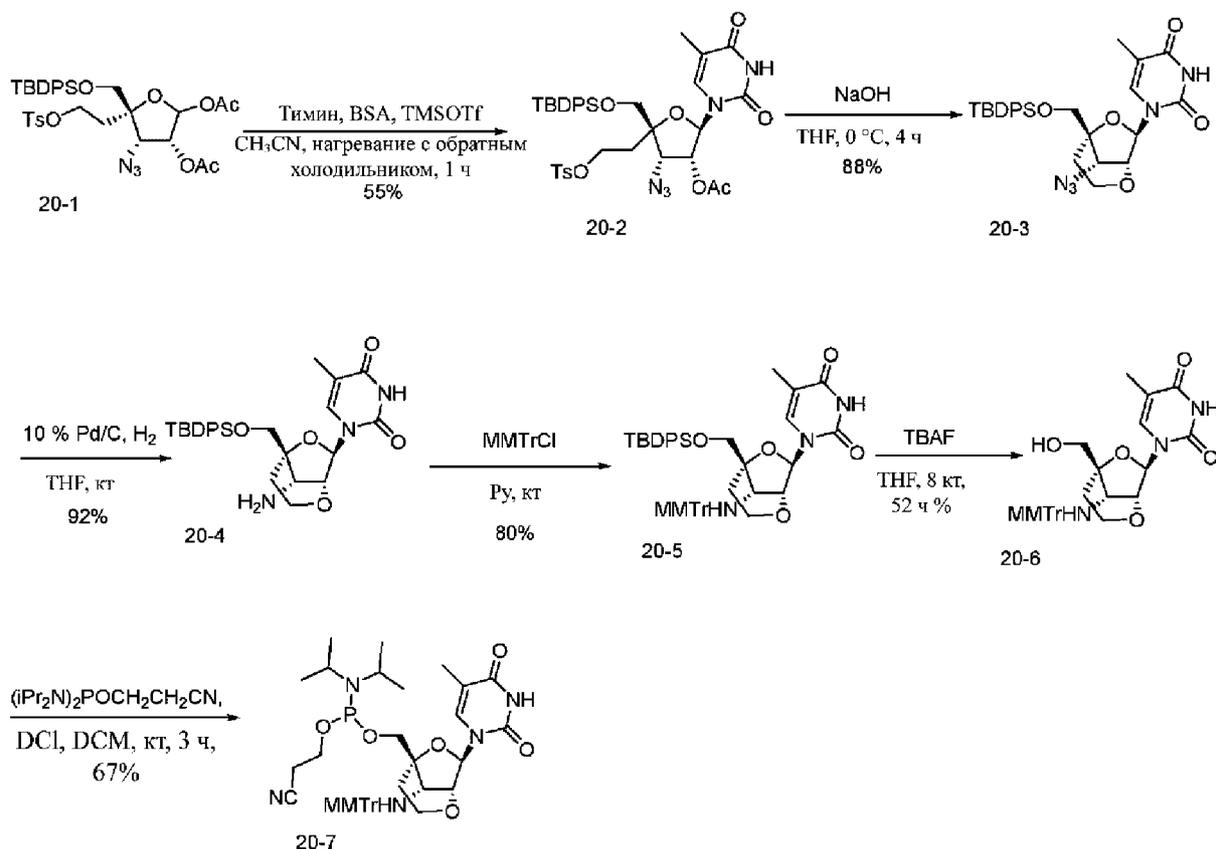


Схема 18



[0203] Получение промежуточного соединения (20-2). К раствору тимина (8,15 г, 64,68 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле (300 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли N, O-Bis(триметилсилил)ацетамид (39 г, 194,2 ммоль, 4,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли **20-1** (30 г, 43,16 ммоль, 1,00 экв.). Впоследствии по каплям добавляли трифторметансульфонат триметилсилила (57,48 г, 258,95 ммоль, 6,0 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор оставляли еще на 1 ч для протекания реакции с перемешиванием при температуре 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 18 г (55%) **20-2** в виде коричневого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 762.

[0204] Получение промежуточного соединения (20-3). К раствору **20-2** (18 г, 23,9 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (180 мл) в инертной атмосфере азота добавляли гидроксид натрия (47 мл, 2 н. раствор в воде, 4,0 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 11,4 г (88%) **20-3** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 548.

[0205] Получение промежуточного соединения (20-4). К раствору **20-3** (11,4 г, 20,84 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (1,4 г). Колбу вакуумировали и пять раз продували водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 10 г (92%) **20-4** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 522.

[0206] Получение промежуточного соединения (20-5). К раствору **20-4** (10 г, 19,19 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (50 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 1-(хлордифенилметил)-4-метоксибензол (8,8 г, 28,79 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (20 мл). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. Фракции (500 мл) разбавляли дихлорметаном и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 12,2 г (80%) **20-5** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M-H]⁻ (ИЭР): 792.

[0207] Получение промежуточного соединения (20-6). К раствору **20-5** (4,2 г, 5,29 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (40 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 13,0 мл, 2,5 экв.).

Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. Фракции разбавляли дихлорметаном и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 2,5 г (85%) **20-6** в виде белого твердого вещества. МС m/z [М-Н]-(ИЭР): 554. ¹H ЯМР: (DMSO-d₆, 300 Гц, м. д.): δ 11,25 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,46 (м, 4H), 7,31-7,11 (м, 8H), 6,76 (м, 2H), 5,61 (с, 1H), 5,22 (т, J=3,0 Гц, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,85-3,61 (м, 6H), 2,85 (м, 1H), 2,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,23-2,06 (м, 1H), 1,61 (м, 4H), 1,34 (д, J=12,0 Гц, 1H).

[0208] Получение (20-7). К раствору **20-6** (2,5 г, 3,78 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтоксифосфин (1,7 г, 5,67 ммоль, 1,5 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол (440 мг, 4,15 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и разбавляли дихлорметаном, промывали водой. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. Фракции разбавляли дихлорметаном и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 2,3 г (67%) **20-7** в виде белого твердого вещества. МС m/z [М-Н] - (ИЭР): 754 Н-ЯМР: (DMSO-d₆, 300 Гц, м. д.): δ 11,31 (с, 1H), 7,76-7,41 (м, 5H), 7,37-7,10 (м, 8H), 6,87-6,68 (м, 2H), 5,66 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,70 (м, 3H), 3,69-3,45 (м, 4H), 3,30-3,00 (м, 1H), 2,88-2,54 (м, 3H), 2,45-2,12 (м, 2H), 1,87-1,64 (м, 4H), 1,51 (м, 1H), 1,17 (м, 12H). Р ЯМР (DMSO-d₆, 300 Гц, м. д.): 152,69, 150,53.

Пример 17

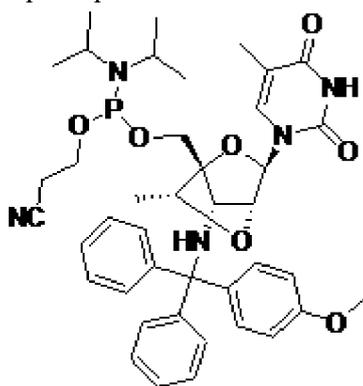
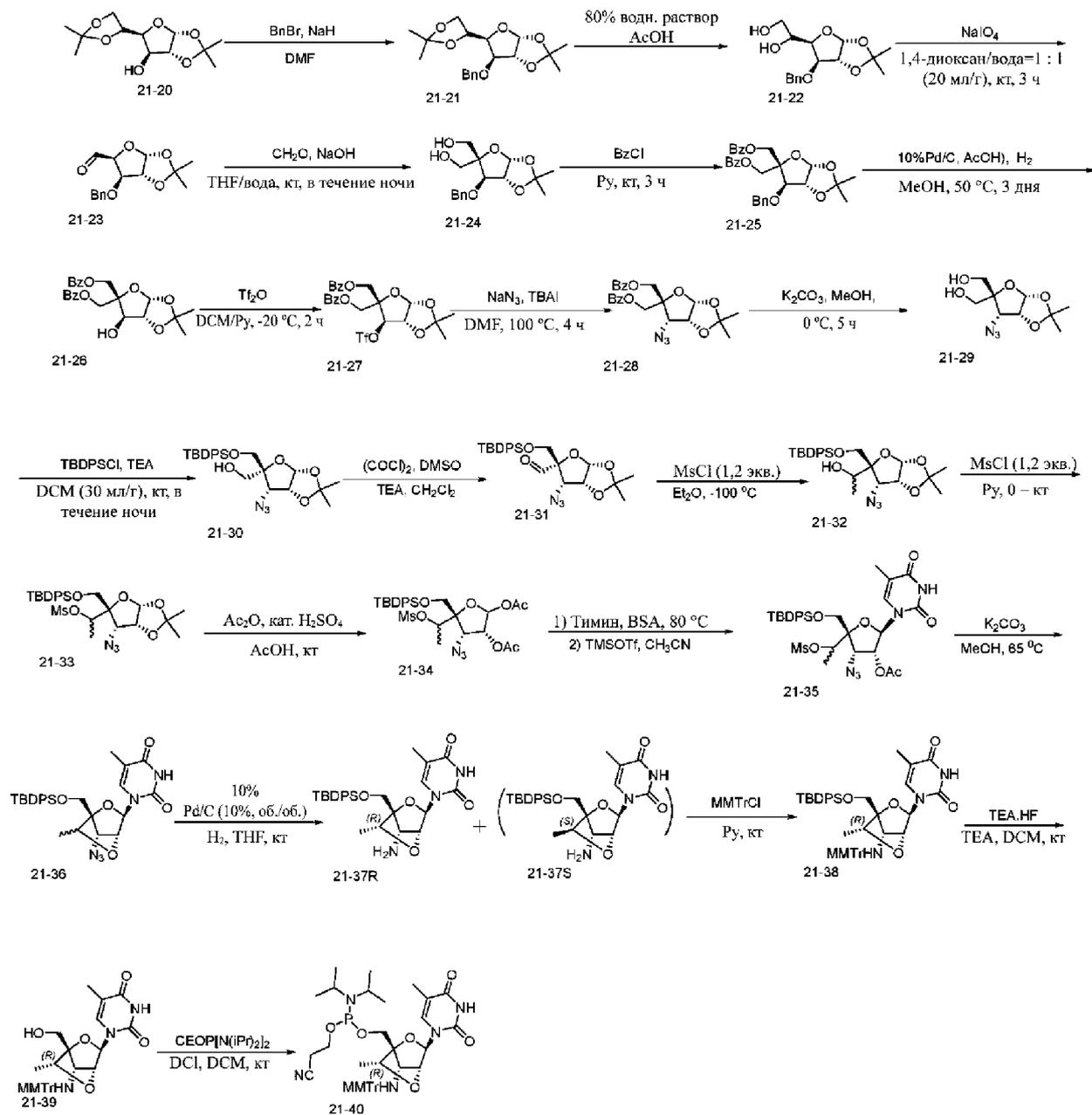


Схема 19



[0209] Получение промежуточного соединения (21-21). К раствору (3aR,5S,6S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2H-фуру[2,3-d][1,3]диоксол-6-ол (500 г, 1,92 моль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (5000 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли (бромметил)бензол (345 г, 2,02 моль, 1,05 экв.). Гидрид натрия (123 г, 3,08 моль, 1,60 экв. 60%) добавляли для нескольких партий при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. Впоследствии реакционную смесь гасили добавлением водного раствора хлорида аммония. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, а органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 670 г (неочищенного) **21-21** в виде желтого масла. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР): 351.

[0210] Получение промежуточного соединения (21-22). **21-21** (500 г, 1,43 моль, 1,00 экв.) растворяли в 80% уксусной кислоте (5000 мл). Полученный раствор перемешивали в

течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водным раствором бикарбоната натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 440 г (неочищенного) **21-22** в виде желтого масла. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 333.

[0211] Получение промежуточного соединения (21-23). К раствору **21-22** (500 г, 1,61 моль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (5000 мл) по каплям добавляли раствор периодата натрия (345 г, 1,61 моль, 1,00 экв.) в воде (5000 мл) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 400 г (неочищенного) **21-23** в виде желтого масла. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 279.

[0212] Получение промежуточного соединения (21-24). К раствору **21-23** (250 г, 898,3 ммоль, 1,00 экв.) в смеси тетрагидрофуран/вода (1250/1250 мл) при комнатной температуре добавляли раствор формальдегида (37%, 600 мл). К полученной смеси добавляли по каплям 2 н. раствор гидроксида натрия (1500 мл, 3,12 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали водой. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 191 г (неочищенного) **21-24** в виде желтого масла. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 333.

[0213] Получение промежуточного соединения (21-25). К раствору **21-24** (300 г, 966,7 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (3000 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли хлорид бензоила (409,4 г, 2,91 моль, 3,01 экв.) при 0 °С, а впоследствии перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водным раствором бикарбоната натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 410 г (82%) **21-25** в виде желтого масла.

[0214] Получение промежуточного соединения (21-26). К раствору **21-25** (250 г, 482,11 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (2500 мл) добавляли 10% палладий на углероде (125 г) и уксусную кислоту (29 г, 482,11 ммоль, 1,00 экв.). Впоследствии вводили H_2 (газообразный). Полученный раствор перемешивали в течение 72 ч при 50 °С. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 185 г (90%) **21-26** в виде светло-желтого масла.

[0215] Получение промежуточного соединения (21-27). К раствору **21-26** (128 г,

299,06 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (900 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли пиридин (300 мл). К полученной смеси добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (109,4 г, 387,9 ммоль, 1,30 экв.) при -20 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при -20 °С. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и солевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 158 г (неочищенного) **21-27** в виде желтого масла.

[0216] Получение промежуточного соединения (21-28). К раствору **21-27** (158 г, 281,89 ммоль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (1500 мл) в инертной атмосфере азота добавляли азид натрия (55 г, 846,02 ммоль, 3,00 экв.) и йодид тетрабутиламмония (10,4 г, 28,18 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением воды со льдом. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали водой и солевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 58 г (45%) **21-28** в виде желтого масла.

[0217] Получение промежуточного соединения (21-29). К раствору **21-28** (70 г, 154,4 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанол/вода (850/150 мл) добавляли карбонат калия (6,4 г, 46,0 ммоль, 0,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 0 °С. Показатель pH раствора доводили до 7 с помощью 10% раствора соляной кислоты. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли этилацетатом и промывали водой. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 26,7 г (71%) **21-29** в виде белого твердого вещества.

[0218] Получение промежуточного соединения (21-30). К раствору **21-29** (12 г, 48,93 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (360 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре впоследствии добавляли триэтиламин (14,85 г, 146,75 ммоль, 3,00 экв.). К полученной смеси по каплям добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (13,5 г, 49,12 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 12,8 г (54%) **21-30** в виде белого твердого вещества. MS m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 506.

[0219] Получение промежуточного соединения (21-31). К раствору хлорида оксалила (5,1 мл, 1,50 экв.) в дихлорметане (300 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли диметилсульфоксид (8,1 мл, 3,00 экв.) при перемешивании при -78 °С. Полученный раствор перемешивали при температуре -78 °С в течение 30 мин. К этому

добавляли раствор **21-30** (26 г, 43 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) при перемешивании при -78 °С, перемешивали в течение дополнительных 45 мин при -78 °С. Впоследствии добавляли триэтиламин (23,5 мл, 4,50 экв.) и позволяли реакции протекать при перемешивании в течение еще 1 ч при температуре 25 °С. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали соляной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате получали 20 г (80%) **21-31** в виде бесцветного масла.

[0220] Получение промежуточного соединения (21-32). К раствору **21-31** (20 г, 41,53 ммоль, 1,00 экв.) в простом эфире (200 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли бромид метилмагния (3 М) (28 мл, 62,30 ммоль, 1,50 экв.) при перемешивании при -100 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при -100 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл) и разводили этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 14,5 г (70%) **21-32** в виде бесцветного масла. МС m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 520.

[0221] Получение промежуточного соединения (21-33). К раствору **PH21-32** (15 г, 30,14 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (150 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли хлорид метансульфонила (4,5 г, 39,28 ммоль, 1,30 экв.) при перемешивании при 0-5 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0-5 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (20 мл) и разводили этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 13,8 г (70%) **21-33** в виде коричневого твердого вещества. МС m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 598.

[0222] Получение промежуточного соединения (21-34). К раствору **21-33** (10 г, 17,37 ммоль, 1,00 экв.) в уксусной кислоте (150 мл) в инертной атмосфере азота добавляли ацетат ацетила (19,5 г, 191,01 ммоль, 11,00 экв.) и серную кислоту (170 мг, 1,73 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщ. раствором хлорида натрия. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 6,5 г (60%) **21-34** в виде желтого твердого вещества. МС m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 642.

[0223] Получение промежуточного соединения (21-35). К раствору 5-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-диона (1,5 г, 11,90 ммоль, 1,50 экв.) в ацетонитриле (125 мл) в инертной атмосфере азота добавляли N, O-бис(триметилсилил)ацетамид (5,75 г, 28,19 ммоль, 3,50 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в

течение 2 ч при 80 °С. К полученной смеси добавляли **21-34** (5 г, 8,07 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С, а впоследствии по каплям добавляли трифторметансульфонат триметилсилила (2,34 г, 10,53 ммоль, 1,30 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор оставляли еще на 6 ч для протекания реакции с перемешиванием при температуре 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, а органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 4,5 г (81%) **21-35** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 686.

[0224] Получение промежуточного соединения (21-36). К раствору **21-35** (9 г, 13,12 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (90 мл) в инертной атмосфере азота добавляли карбонат калия (5,4 г, 38,79 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 65 °С и разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщ. раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 5 г (70%) **21-36** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 548.

[0225] Получение промежуточного соединения (21-37). К раствору **21-36** (6 г, 10,96 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (2 г). Колбу вакуумировали и пять раз продували водородом. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 5,3 г (93%) **21-37R** и **21-37S** в виде белого твердого вещества. Впоследствии смесь разделяли посредством препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ). В результате получали 3,5 г продукта в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 522.

[0226] Получение промежуточного соединения (21-38). К раствору **21-37** (3,5 г, 6,71 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (35 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 1-(хлордифенилметил)-4-метоксибензол (2,7 г, 8,74 ммоль, 1,30 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (20 мл). Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 4 г (75%) **21-38** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M-H]⁻ (ИЭР): 792.

[0227] Получение промежуточного соединения (21-39). К раствору **21-38** (4 г, 5,04 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (40 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли триэтиламин (1 г, 9,9 ммоль, 2,0 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,97 г, 7,56 ммоль, 1,50 экв.).

Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и разводили дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,3 г (80%) **21-39** в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 Гц, м. д.): δ 11,33 (с, 1H), 7,45 (м, 5H), 7,20 (м, 8H), 6,80 (м, 2H), 5,35 (т, J=5,1 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,92 (д, J=9,7 Гц, 1H), 2,25 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,05 (с, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,12 (д, J=6,1 Гц, 3H).

[0228] Получение (21-40). К раствору **21-39** в дихлорметане (23 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтокси)фосфин (1,62 г, 5,38 ммоль, 1,30 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол (490 мг, 4,15 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и разводили дихлорметаном. Впоследствии смесь промывали водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,3 г (70%) **21-40** в виде белого твердого вещества. MS m/z [M-H]⁻ (ИЭР): 754. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.) δ 11,37 (с, 1H), 7,45 (м, 4H), 7,28 (м, 9H), 6,80 (м, 2H), 5,18 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,7 (м, 6H), 3,6 (м, 1H), 2,90 (м, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,59 (д, J=21,6 Гц, 3H), 1,20 (м, 15H). Р ЯМР (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.): 147,45, 147,08.

Пример 18

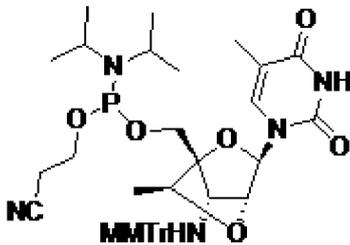
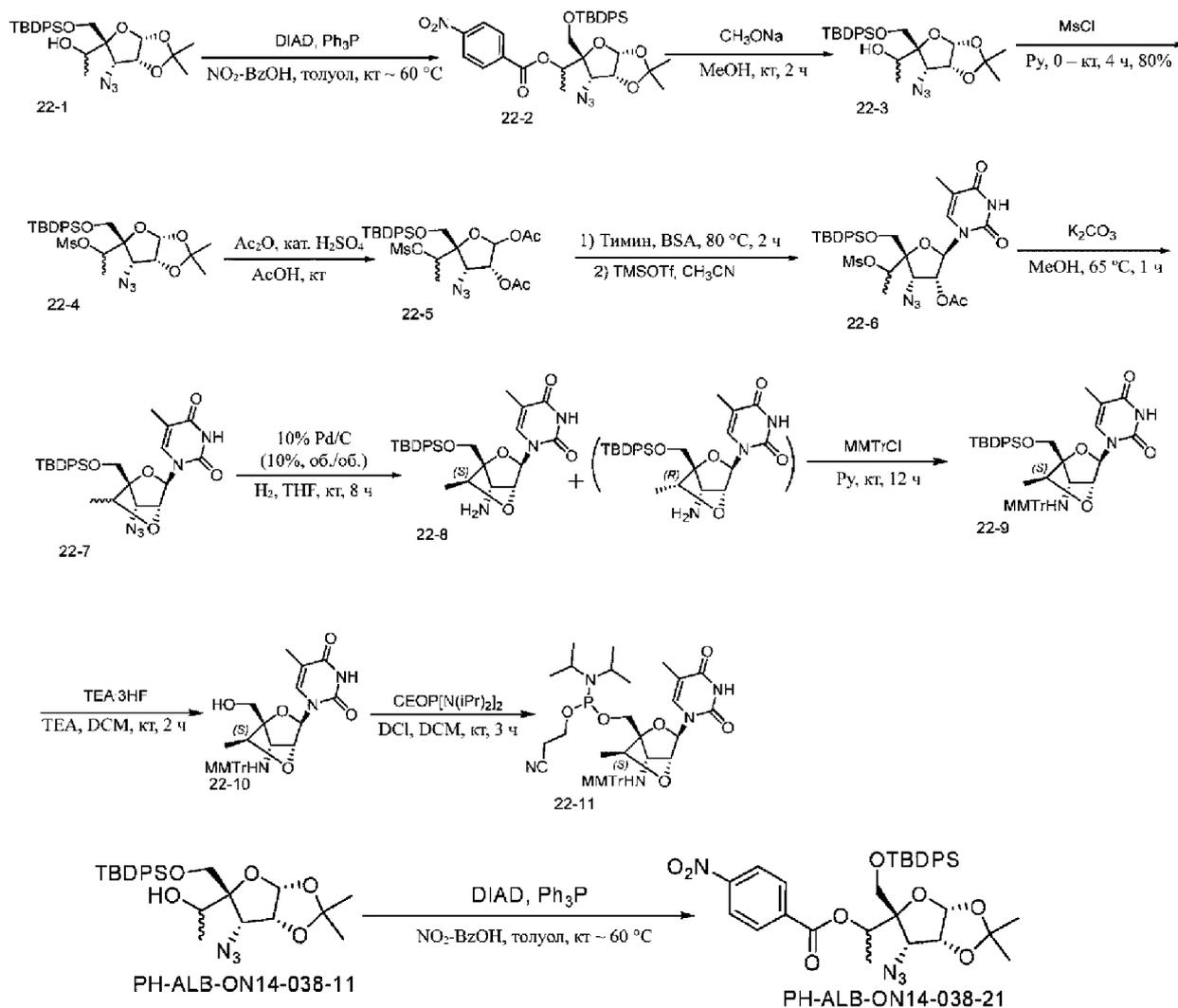


Схема 20



[0229] Получение промежуточного соединения (22-2). К раствору трифенилфосфана (10,5 г, 40,03 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (100 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли азодикарбоксилат диизопропила (8,10 г, 40,03 ммоль, 2,00 экв.). К полученной смеси добавляли п-нитробензойную кислоту (6,70 г, 40,03 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. К полученной смеси при комнатной температуре добавляли **22-1** (10 г, 20,09 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор оставляли для протекания реакции в течение дополнительных 8 ч при 60 °С. Реакционную смесь разбавляли с использованием этилацетата. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 5 г (38%) **22-2** в виде желтого твердого вещества.

[0230] Получение промежуточного соединения (22-3). К раствору **22-2** (27,5 г, 42,52 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (300 мл) в инертной атмосфере азота при 0 °С добавляли гидроксид натрия (4,6 г, 85 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °С. Значение pH раствора доводили до 8 уксусной кислотой. Полученную смесь концентрировали и впоследствии разбавляли этилацетатом.

Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 16,5 г (78%) **22-3** в виде желтого масла.

[0231] Получение промежуточного соединения (22-4). К раствору **22-3** (16,5 г, 33,15 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (160 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли хлорид метансульфоната (4,95 г, 43,23 ммоль, 1,30 экв.) при перемешивании при 0-5 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0-5 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (30 мл) и разводили ацетатом этила. Полученную смесь промывали водой и насыщ. раствором хлорида натрия. Смесь высушивали над безводным хлоридом кальция и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 15,3 г (70%) **22-4** в виде коричневого твердого вещества. MS m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 598.

[0232] Получение промежуточного соединения (22-5). К раствору **22-4** (15,3 г, 26,57 ммоль, 1,00 экв.) в уксусной кислоте (150 мл) в инертной атмосфере азота добавляли ацетат ацетила (30 г, 292,2 ммоль, 11,00 экв.) и серную кислоту (260 мг, 2,65 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и разводили этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщ. раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 10 г (60%) **22-5** в виде желтого твердого вещества. MS m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 642.

[0233] Получение промежуточного соединения (22-6). К раствору 5-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-диона (3,0 г, 23,8 ммоль, 1,50 экв.) в ацетонитриле (250 мл) в инертной атмосфере азота добавляли N, O-бис(триметилсилил)ацетамид (11,5 г, 56,1 ммоль, 3,50 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. К полученной смеси добавляли **22-5** (10 г, 16,14 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С, а впоследствии по каплям добавляли трифторметансульфонат триметилсилила (4,68 г, 21,06 ммоль, 1,30 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор оставляли еще на 6 ч для протекания реакции с перемешиванием при температуре 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, а органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 9 г (81%) **22-6** в виде белого твердого вещества. MS m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 686.

[0234] Получение промежуточного соединения (22-7). К раствору **22-6** (9 г, 13,12 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (90 мл) в инертной атмосфере азота добавляли карбонат калия (5,4 г, 38,79 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 65 °С. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщ. раствором хлорида натрия.

Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 5 г (70%) **22-7** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 548.

[0235] Получение промежуточного соединения (22-8). К раствору **22-7** (5 г, 9,13 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (2 г). Колбу вакуумировали и пять раз продували водородом. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 4,4 г (93%) **22-8R** и **22-8** в виде белого твердого вещества. Впоследствии смесь разделяли посредством препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ). В результате получали 1,9 г **22-8** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 522.

[0236] Получение промежуточного соединения (22-9). К раствору **22-8** (1,9 г, 3,64 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (20 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 1-(хлордифенилметил)-4-метоксибензол (1,23 г, 4,01 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (10 мл). Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 2,3 г (80%) **22-9** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M-H]⁻ (ИЭР): 792.

[0237] Получение промежуточного соединения (22-10). К раствору **22-9** (2,3 г, 2,90 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли триэтиламин (723 мг, 7,25 ммоль, 2,50 экв.). К этой смеси добавляли тригидрофторид триэтиламина (2,8 г, 17,4 ммоль, 6,00 экв.) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,7 г (80%) **22-10** в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.) δ 11,33 (с, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,20 (м, 7H), 7,19 (м, 2H), 6,80 (м, 2H), 5,25 (т, J=5,2 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,91 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,73 (д, J=9,5 Гц, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 3H).

[0238] Получение (22-11). К раствору **22-10** (1,77 г, 3,19 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтокси)фосфин (1,35 г, 4,3 ммоль, 1,4 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол (451 мг, 3,6 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов и разбавляли

дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,82 г (76%) **22-11** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M-H]⁻ (ИЭР): 754. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.): δ 11,4 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,28 (м, 8H), 7,07 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 5,22 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,01 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,7 (м, 7H), 2,82 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,32 (д, J=60,2 Гц, 1H), 2,13 (дд, J=28,6 Гц и 6,0 Гц, 1H), 1,60 (д, J=18,0 Гц, 3H), 1,45 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,20 (м, 12H). Р ЯМР (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.): δ 148,03, 147,53.

Пример 19

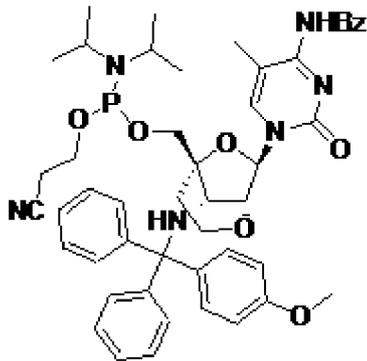
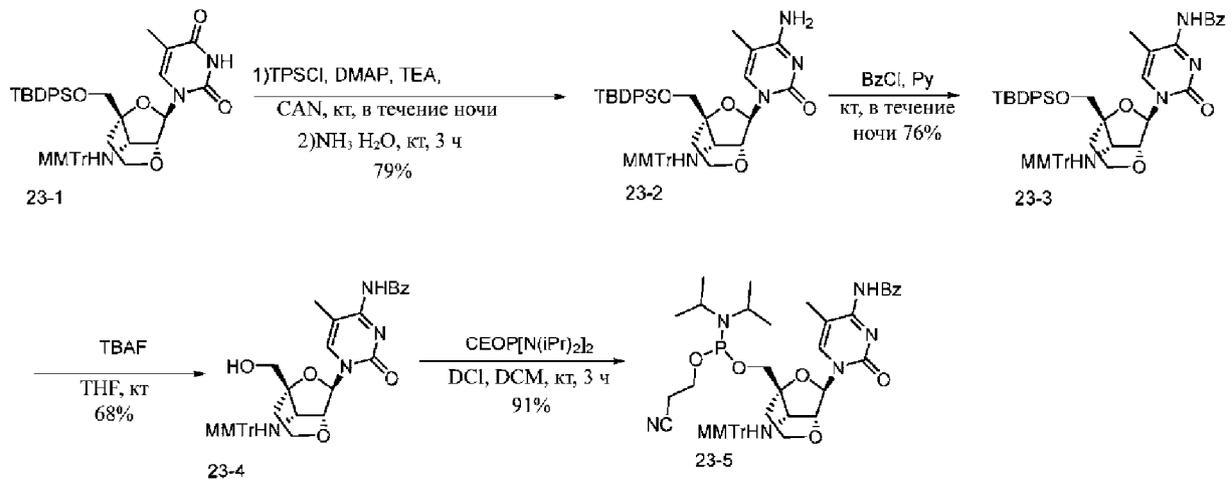


Схема 21



[0239] Получение промежуточного соединения (23-2). К раствору **23-1** (7,2 г, 9,07 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (70 мл) в инертной атмосфере азота добавляли триэтиламин (2,75 г, 27,24 ммоль, 3,0 экв.), 4-(диметиламино)пиридин (3,4 г, 27,24 ммоль, 3,0 экв.) и хлорид 2,4,6-триизопропилбензолсульфонила (8,226 г, 27,24 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Впоследствии добавляли гидроксид аммония (20 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли и промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 5,7 г (79%) **23-2** в виде желтого

твёрдого вещества. МС m/z [M-H]-(ИЭР): 791.

[0240] Получение промежуточного соединения (23-3). К раствору **23-2** (5,7 г, 7,20 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (70 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли хлорид бензоила (1,14 г, 1,2 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 5 г (76%) **23-3** в виде светло-желтого твёрдого вещества. МС m/z [M-H]- (ИЭР): 895.

[0241] Получение промежуточного соединения (23-4). К раствору **23-3** (5 г, 5,58 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в тетрагидрофуране, 11 мл, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,5 г (68%) **23-4** в виде белого твёрдого вещества. МС m/z [M-H]- (ИЭР): 657. ¹H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 Гц, *m. d.*): δ 13,08 (с, 1H), 8,32-8,18 (м, 2H), 7,70-7,35 (м, 8H), 7,31-7,08 (м, 8H), 6,75 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,79 (м, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,85 (м, 1H), 2,46-2,05 (м, 2H), 1,88 (с, 3H), 1,70 (с, 1H), 1,36 (м, 1H).

[0242] Получение (23-5). К раствору **23-4** (2,5 г, 3,80 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (25 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтокси)фосфин (1,7 г, 5,70 ммоль, 1,50 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол (490 мг, 4,17 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и разводили дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,9710 г (91%) **23-5** в виде белого твёрдого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 859. ¹H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 Гц, *m. d.*): δ 13,07 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,70-7,42 (м, 8H), 7,23 (м, 8H), 6,75 (м, 2H), 5,81-5,68 (м, 1H), 4,17-3,97 (м, 1H), 3,96-3,55 (м, 9H), 3,10-2,55 (м, 4H), 2,38-2,19 (м, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,81-1,38 (м, 2H), 1,20 (м, 12H). Р ЯМР (DMSO- d_6 , 300 Гц, *m. d.*): 148,11, 145,59.

Пример 20

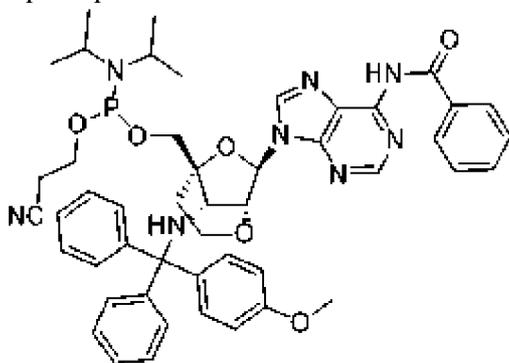
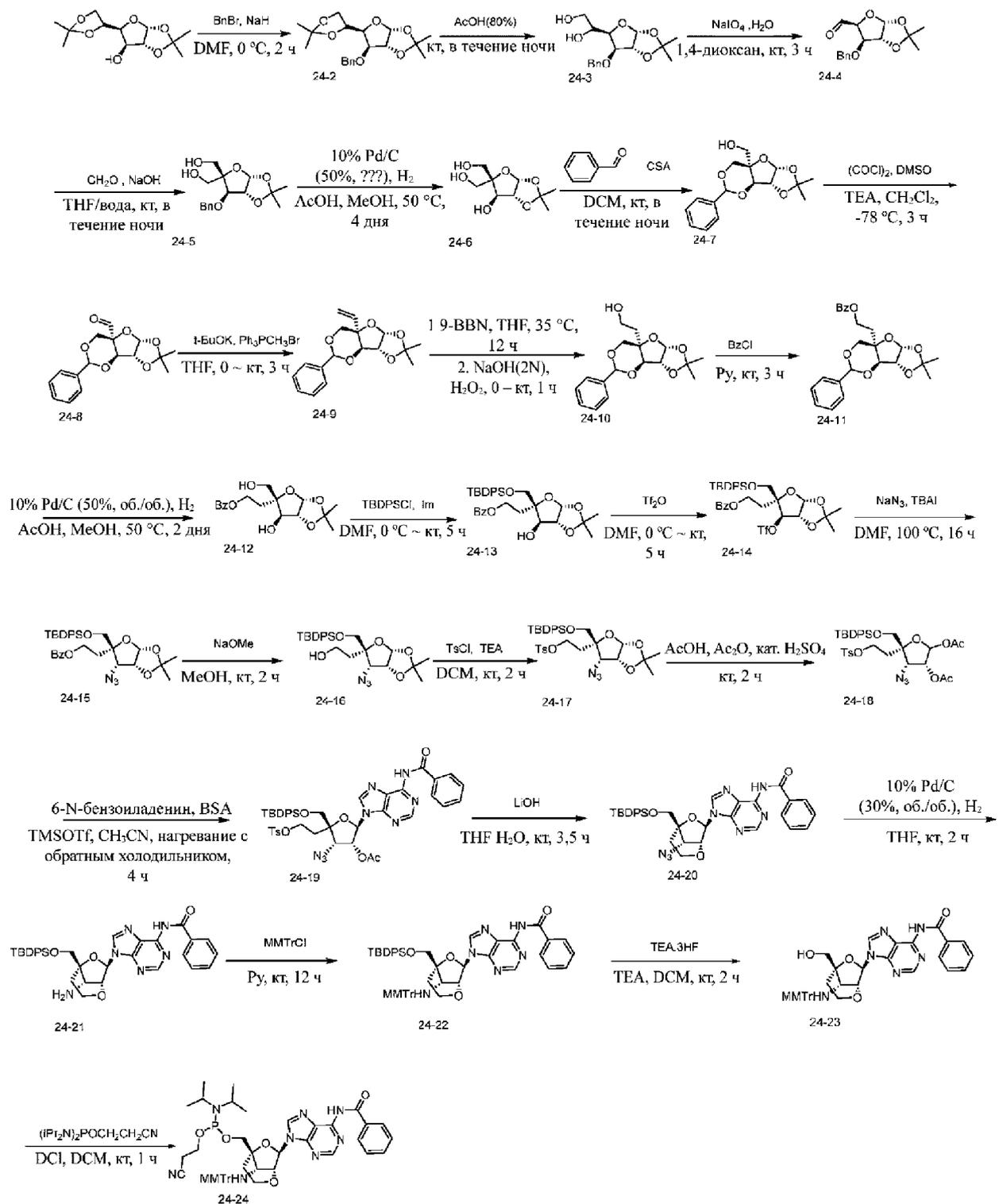


Схема 22



[0243] Получение промежуточного соединения (24-2). К раствору (3aR,5S,6S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2H-фуро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ол (500 г, 1,92 моль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (5000 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли (бромметил)бензол (345 г, 2,02 моль, 1,05 экв.). К нескольким партиям при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (123 г, 3,0 моль, 1,60 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. Впоследствии реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (2000 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, а органические слои

объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате получали 670 г (неочищенного) **24-2** в виде желтого масла. Этот неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 351.

[0244] Получение промежуточного соединения (24-3). **24-2** (300 г, 856,14 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в уксусной кислоте (80% в воде, 3000 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали и разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия соответственно. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате получали 237 г (неочищенного) **24-3** в виде желтого масла. Этот неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 333.

[0245] Получение промежуточного соединения (24-4). К раствору **24-3** (200 г, 644,44 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (2000 мл) по каплям добавляли раствор периодата натрия (138 г, 644,44 ммоль, 1,00 экв.) в воде (2000 мл) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате получали 160 г (неочищенного) **24-4** в виде желтого масла. Этот неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 279.

[0246] Получение промежуточного соединения (24-5). К раствору **24-4** (200 г, 718,64 ммоль, 1,00 экв.) в смеси тетрагидрофуран/вода (1000 мл/1000 мл) при комнатной температуре добавляли раствор формальдегида (37%, 480 мл). К полученной смеси добавляли по каплям 2 н. раствор гидроксида натрия (1200 мл, 3,12 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Органический слой промывали водой. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате получали 152,8 г (неочищенного) **24-5** в виде желтого масла. Этот неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 333.

[0247] Получение промежуточного соединения (24-6). К раствору **24-5** (500 г, 1,61 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанол/уксусная кислота (5000/500 мл) в реакторе с резервуаром давления объемом 20 л в инертной атмосфере азота добавляли 10% палладий на активированном угле (250 г). Резервуар давления вакуумировали и пять раз продували водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 4 дней при 50 °С (8 атм). Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 280 г (79%) **24-6** в виде белого твердого вещества.

[0248] Получение промежуточного соединения (24-7). К раствору **24-6** (200 г, 908,2 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (6000 мл) в инертной атмосфере азота при 0 °С по каплям при перемешивании добавляли бензальдегид (436,0 г, 2722,9 ммоль, 3,00 экв.). Впоследствии добавляли камфорсульфоновую кислоту (2 г) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением 2000 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном и объединяли органические слои. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 13,5 г (48%) **24-7** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 331. **1H ЯМР** (DMSO- d_6 , 400 Гц, *м. д.*): δ 7,44-7,30 (м, 6H), 5,97 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,06 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,64-4,52 (м, 2H), 4,14 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,08-3,93 (м, 1H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

[0249] Получение промежуточного соединения (24-8). К раствору хлорида оксалила (30,9 г, 243,31 ммоль, 1,50 экв.) в дихлорметане (1000 мл) в инертной атмосфере азота при -78 °С по каплям при перемешивании добавляли сульфоксид диметила (37,9 г, 485,09 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78 °С. К полученной смеси добавляли по каплям раствор **24-7** (50 г, 162,17 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (200 мл) при перемешивании при -78 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции при перемешивании еще на 1,5 ч при -78 °С. Впоследствии по каплям добавляли триэтиламин (73,9 г, 730,31 ммоль, 4,50 экв.) при перемешивании при -78 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции еще на 2 ч с перемешиванием при температуре -78 °С. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали 5% соляной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате получали 49 г (неочищенного) **24-8** в виде белого твердого вещества. Этот неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 307.

[0250] Получение промежуточного соединения (24-9). К раствору бромид метилтрифенилфосфониума (139,8 г, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (600 мл) в инертной атмосфере азота добавляли трет-бутоксид калия (43,8 г, 390,33 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К полученному раствору по каплям добавляли раствор **24-8** (60 г, 195,87 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции в течение дополнительных 2 ч с перемешиванием при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (400 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 38,7 г (65%) **24-9** в виде белого твердого вещества. MS m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 305.

[0251] Получение промежуточного соединения (24-10). К раствору **24-9** (60 г, 197,16 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (600 мл) в инертной атмосфере азота добавляли 9-борабицикло[3.3.1]нонан (0,5 М в тетрагидрофуране, 789 мл, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 35 °С. Впоследствии при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (2 н. в воде, 591 мл, 6,00 экв.). К полученной смеси добавляли по каплям пероксид водорода (30%, 120 мл, 6,00 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор оставляли для протекания реакции. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном и объединяли органические слои. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 43,5 г (68%) **24-10** в виде белого твердого вещества. MS m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 345.

[0252] Получение промежуточного соединения (24-11). К раствору **24-10** (100 г, 310,2 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (1000 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли хлорид бензоила (130 г, 924,8 ммоль, 3,00 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (200 мл). Полученную смесь концентрировали. Твердое вещество разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 110 г (83%) **24-11** в виде белого твердого вещества. MS m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 449.

[0253] Получение промежуточного соединения (24-12). К раствору **24-11** (200 г, 469 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанол/тетрагидрофуран (500/100 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (100 г). Колбу вакуумировали и пять раз продували водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при 40 °С. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 35 г (88%) **24-12** в виде бесцветного масла. MS m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 361.

[0254] Получение промежуточного соединения (24-13). К раствору **24-12** (50 г, 147,77 ммоль, 1,00 экв.) и имидазола (19,5 г, 286,43 ммоль, 2,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (500 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли трет-бутилдифенилсилан (44,5 г, 1,10 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (100 мл). Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 60 г (70%) **24-13** в виде твердого вещества. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 599. **1Н ЯМР** (DMSO- d_6 , 300 Гц, *м. д.*): 7,90-7,80 (м, 2H), 7,72-7,54 (м, 5H), 7,49-7,30 (м, 8H), 5,85 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,59 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,37 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,09 (м, 1H), 3,29 (с, 2H), 2,22 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,96 (с, 9H).

[0255] Получение промежуточного соединения (24-14). К раствору **24-13** (64 г, 110,97 ммоль, 1,00 экв.) в смеси дихлорметан/пиридин (448/134 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (46,9 г, 166,23 ммоль, 1,50 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате получали 78 г (неочищенного) **24-14** в виде твердого вещества. Этот неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 731.

[0256] Получение промежуточного соединения (24-15). К раствору **24-14** (78 г, 110,04 ммоль, 1,00 экв.) и йодида тетрабутиламмония (4 г, 10,83 ммоль, 0,10 экв.) в N, N-диметилформамиде (800 мл) в инертной атмосфере азота добавляли азид натрия (21,5 г, 330,72 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением воды со льдом (200 мл). Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 45 г (68%) **24-15** в виде коричневого масла. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 624.

[0257] Получение промежуточного соединения (24-16). К раствору **24-15** (91 г, 151,22 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (900 мл) в инертной атмосфере азота добавляли метоксид натрия (30% в метаноле, 50 мл, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 55 г (73%) **24-16** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 520.

[0258] Получение промежуточного соединения (24-17). К раствору **24-16** (56 г, 112,53 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (67,2 г, 664,10 ммоль, 6,00 экв.) в дихлорметане (825 мл) в инертной атмосфере азота по порядку добавляли 4-диметиламинопиридин (1 г, 8,19 ммоль, 0,31 экв.) и хлорид 4-толуолсульфонила (31,5 г, 165,22 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу

высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 55 г (75%) **24-17** в виде бесцветного масла. МС m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 674.

[0259] Получение промежуточного соединения (24-18). К раствору **24-17** (100 г, 153,4 ммоль, 1,00 экв.) в уксусной кислоте (1000 мл) в инертной атмосфере азота добавляли ацетат ацетила (17,2 г, 168,48 ммоль, 11,00 экв.) и серную кислоту (300 мг, 3,08 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением воды со льдом (600 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 52 г (49%) **24-18** в виде коричневого твердого вещества. МС m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 718.

[0260] Получение промежуточного соединения (24-19). К раствору 6-N-бензоиладенина (6,7 г, 1,50 экв.) в ацетонитриле (100 мл) в инертной атмосфере азота добавляли N, O-Bis(триметилсилил)ацетамид (18,9 г, 92,91 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 85 °С. Затем добавляли **24-18** (13 г, 18,68 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (100 мл) при 0 °С. К полученной смеси по каплям добавляли триметилсилиловый сложный эфир трифторметансульфоновой кислоты (20,7 г, 92,91 ммоль, 5,00 экв.) при температуре 0 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции еще на 4 ч с перемешиванием при температуре 85 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 8 г (49%) **24-19** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 875.

[0261] Получение промежуточного соединения (24-20). К раствору **24-19** (7,4 г, 8,46 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (55 мл) в инертной атмосфере азота при 0 °С добавляли раствор гидроксида лития (1,01 г, 42,17 ммоль, 5,00 экв.) в воде (25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 4,3 г (77%) **24-20** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 661.

[0262] Получение промежуточного соединения (24-21). К раствору **24-20** (4 г, 6,05 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (1,2 г). Колбу вакуумировали и пять раз продували водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25 °С. Твердые вещества фильтровали. Полученную

смесь концентрировали. В результате получали 3,8 г (99%) **24-21** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 635.

[0263] Получение промежуточного соединения (24-22). К раствору **24-21** (3,8 г, 5,99 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (38 мл) в инертной атмосфере азота добавляли хлорид 4-метокситрифенилметила (2,0 г, 6,59 ммоль, 1,10 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (5 мл). Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,7 г (50%) **24-22** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 908.

[0264] Получение промежуточного соединения (24-23). К раствору **24-22** (2,7 г, 2,98 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (27 мл) в инертной атмосфере азота последовательно добавляли триэтиламин (750 мг, 7,41 ммоль, 2,50 экв.) и тригидрофторид триэтиламина (2,87 г, 17,80 ммоль, 6,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,8 г (90%) **24-23** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 669. **1H ЯМР** (DMSO- d_6 , 300 Гц, *m. d.*): δ 11,18 (с, 1H), 8,63 (д, $J=13,7$ Гц, 2H), 8,13-8,03 (м, 2H), 7,71-7,49 (м, 3H), 7,42-7,29 (м, 4H), 7,23-6,92 (м, 8H), 6,62-6,51 (м, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,27 (т, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,04 (м, $J=12,0$ Гц, 4,6 Гц, 1H), 3,88 (т, $J=5,5$ Гц, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,04 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 2,41 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,20 (м, $J=12,2$ Гц, 7,7 Гц, 1H), 1,57 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 1,44 (д, $J=11,7$ Гц, 1H).

[0265] Получение (24-24). К раствору **24-23** (1,8 г, 2,69 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) в инертной атмосфере азота при 0 °С последовательно добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтокси)фосфин (1,26 г, 1,40 экв.) и 4,5-дицианоимидазол (422 мг, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,1 г (77%) **24-24** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 869. **1H ЯМР** (DMSO- d_6 , 300 Гц, *m. d.*): δ 11,20 (с, 1H), 8,62 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,13-8,03 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,47-7,33 (м, 4H), 7,21 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,15-6,92 (м, 6H), 6,59 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,31 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,22-4,02 (м, 1H), 4,00-3,37 (м, 9H), 3,04 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 2,92-2,67 (м, 2H), 2,55 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,31 (м, 1H), 1,73-1,47 (м, 2H), 1,27-0,99 (м, 13H), 0,93-0,76 (м, 1H). **P-ЯМР** (DMSO- d_6 , 300

Гц, м. д.): δ 148,21, 147,04.

Пример 21

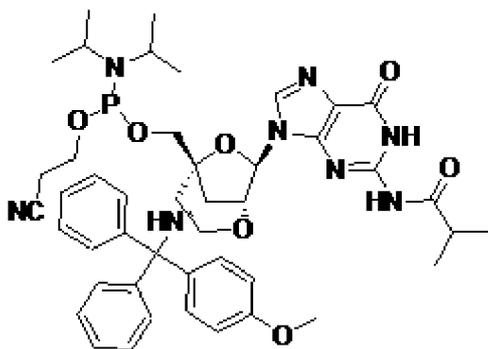
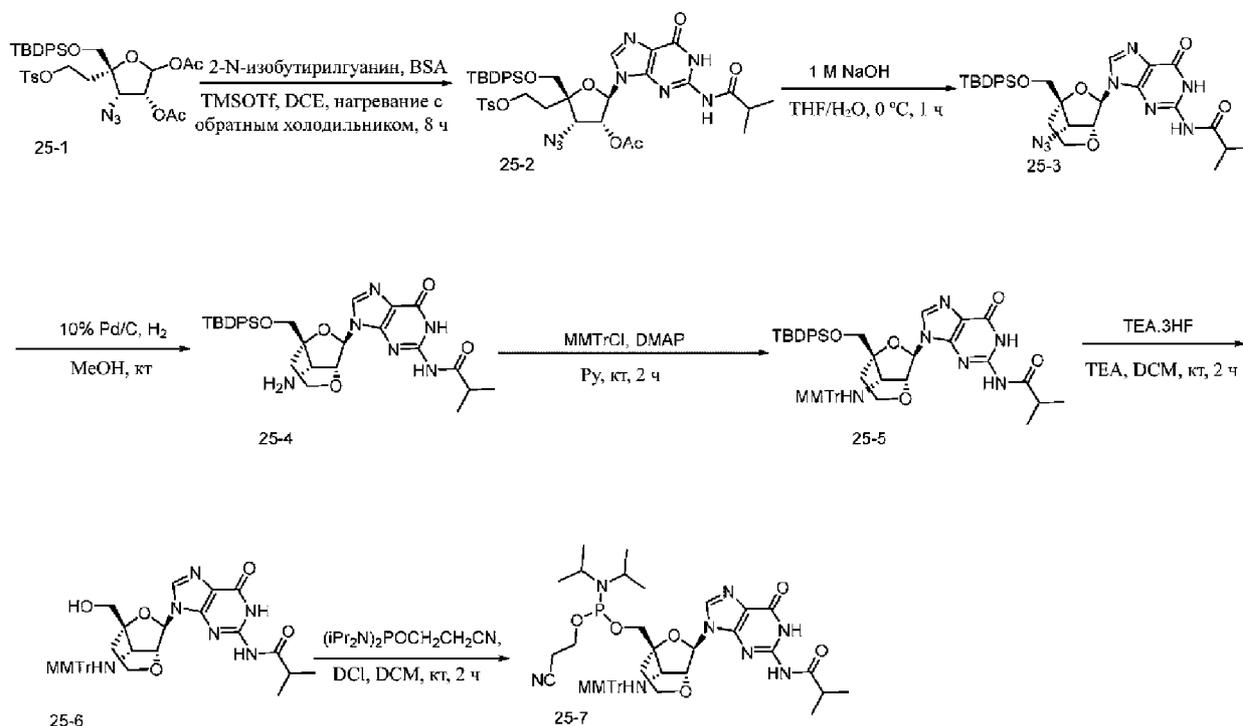


Схема 23



[0266] Получение промежуточного соединения (25-2). К раствору N-2-ацетилгуанина (12,4 г, 56,36 ммоль, 3,00 экв.) в 1,2-дихлорэтане (200 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли N, O-бис(триметилсилил)ацетамид (19 г, 93,6 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 85 °С. К полученной смеси добавляли **25-1** (13 г, 18,68 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С, а впоследствии по каплям добавляли трифторметансульфонат триметилсила (20,8 г, 93,58 ммоль, 5,00 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор оставляли еще на 2 ч для протекания реакции с перемешиванием при 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (80 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, а органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 5,6 г (35%) **25-2** в виде

белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 857.

[0267] Получение промежуточного соединения (25-3). К раствору **25-2** (5,6 г, 6,53 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (56 мл) в инертной атмосфере азота добавляли 1 М гидроксид натрия (56 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Значение рН раствора доводили до 7 уксусной кислотой. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,9 г (69%) **25-3** в виде белого твердого вещества.

[0268] Получение промежуточного соединения (25-4). К раствору **25-3** (2,9 г, 4,51 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (1,2 г). Колбу вакуумировали и пять раз продували водородом. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 2,5 г (90%) **25-4** в виде белого твердого вещества.

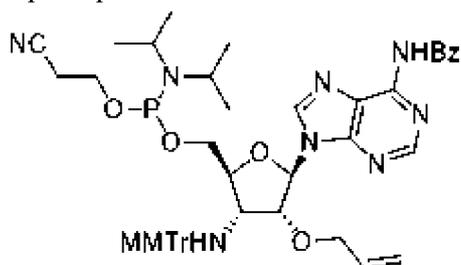
[0269] Получение промежуточного соединения (25-5). К раствору **25-4** (2,5 г, 4,05 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (25 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре последовательно добавляли 1-(хлордифенилметил)-4-метоксибензол (1,9 г, 6,15 ммоль, 1,50 экв.) и 4-диметиламинопиридин (150 мг, 1,23 ммоль, 0,30 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и впоследствии гасили добавлением метанола (10 мл). Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,7 г (75%) **25-5** в виде белого твердого вещества.

[0270] Получение промежуточного соединения (25-6). К раствору **25-5** (2,7 г, 3,04 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли триэтиламин (1 г, 9,88 ммоль, 3,00 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли тригидрофторид триэтиламина (1,5 г, 9,32 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,7 г (86%) **25-6** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 651. ¹H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 Гц, м. д.) δ 12,16 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,42 (м, 4H), 7,15 (м, 8H), 6,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,97 (с, 1H), 5,22 (т, J=4,3 Гц, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,01 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,39 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,58 (д, J=2,6 Гц, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,18

(д, J=6,8 Гц, 3H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H).

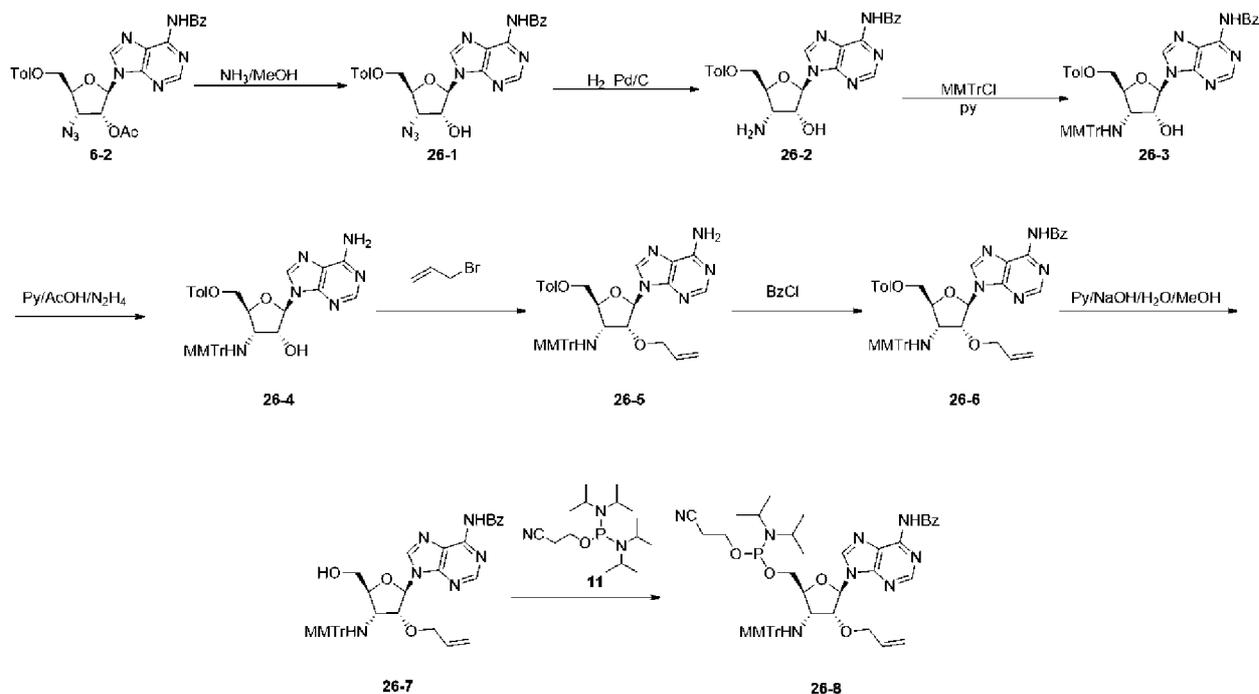
[0271] Получение (25-7). К раствору **25-6** (1,7 г, 2,61 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (17 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтоксифосфин (950 мг, 3,16 ммоль, 1,30 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол (340 мг, 2,91 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,8 г (81%) **25-7** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 851. Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.) δ 12,18 (с, 1H), 11,80 (с, 1H), 7,98 (д, J=64,4 Гц, 1H), 7,47 (м, 4H), 7,15 (м, 8H), 6,56 (м, 2H), 6,01 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,95 (м, 3H), 3,77 (м, 2H), 3,66 (м, 1H), 3,59 (д, J=9,8 Гц, 3H), 3,38 (м, 2H), 2,91 (м, 4H), 2,30 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,15 (м, 14H), 1,04 (д, J=6,7 Гц, 4H). Р ЯМР (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.): 148,62, 147,09.

Пример 22



[0272] Синтез аналога 2'-О-виниладенозина **26-8** выполняли, как показано на схеме 26. Промежуточное соединение **6-2** обрабатывали NH₃/MeOH с получением соединения 26-1. Для предотвращения побочных реакций винильной группы с азидом, С3'-азид восстанавливали с помощью восстанавливающего агента, такого как H₂, Pd/C, с получением промежуточного соединения **26-2**, свободная 3'-NH₂ группа которого была защищена защитной группой MMTri с образованием **26-3**. После снятия защиты с положения N6 основания с получением **26-4** выполняли алкилирование с использованием бромида аллила с получением **26-5**. В этом способе выполняли восстановление С3'-азид до алкилирования во избежание побочных реакций винильной группы с азидом. Благодаря повторной защите N6-положения хлоридом бензила получали соединение **26-6**, с 5'-положения которого удаляли защиту с помощью Ru/NaOH/MeOH/H₂O с получением **26-7**. Для получения целевого соединения **26-8** использовали стандартные условия фосфитилирования.

Схема 24



[0273] Получение промежуточного соединения 26-1. К раствору **6-2** (32,6 г, 58,6 ммоль) в метаноле (500 л) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч и концентрировали, остаток растворяли в ЕА, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли, а остаток очищали на силикагеле с получением **26-1** (28,5 г, 55,4 ммоль, выход 94,62%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0274] Получение промежуточного соединения 26-2. К раствору **26-1** (28,5 г, 55,4 ммоль) в THF (400,00 мл) добавляли Pd/C (3,0 мг), смесь перемешивали при кт в течение 6 ч в атмосфере H_2 . Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением **26-2** (21,5 г, 44,1 ммоль, выход 79,60%) в виде серого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0275] Получение промежуточного соединения 26-3. К раствору **26-2** (21,5 г, 44,1 ммоль) в пиридине (300 мл) добавляли MMTTrCl (20,4 г, 66,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили MeOH и концентрировали с получением остатка, который очищали на силикагеле с получением **26-3** (22,0 г, 28,9 ммоль, выход 65,53%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 761 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0276] Получение промежуточного соединения 26-4. К раствору **26-3** (22,0 г, 28,9 ммоль) в смеси пиридина (200 мл) и AcOH (50 мл) добавляли гидрат гидразина (80%) (173,5 ммоль, 10 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, экстрагировали с использованием ЕА, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **26-4** (18,0 г, 27,4 ммоль, выход 94,79%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 657 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0277] Получение промежуточного соединения 26-5. Ag_2O (9,5 г, 41,1 ммоль, 1,33 мл) и NaI (8,2 г, 54,8 ммоль) добавляли к раствору **26-4** (18 г, 27,4 ммоль) и добавляли бромид винила (6,6 г, 54,8 ммоль) в сухом DMF (250 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством перекристаллизации (PE : EA=1 : 1) с получением **26-5** (12,1 г, 17,3 ммоль, выход 63,36%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ =7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 6H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,28 (уш. с, 2H, обмен с D_2O), 7,21-7,14 (м, 6H), 7,09-7,04 (м, 2H), 6,68 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,87-5,77 (м, 1H), 5,22-5,16 (м, 1H), 5,10-5,07 (м, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,68 (дд, J=3,2, 12,4 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,92 (д, J=10,8 Гц, 1H, обмен с D_2O), 2,49 (д, J=4,8 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 697 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

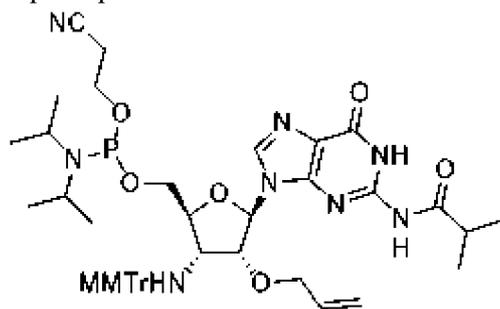
[0278] Получение промежуточного соединения 26-6. VzCl (4,8 г, 34,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору **26-5** (12 г, 17,2 ммоль) в пиридине (120 мл) при 0 °С. После перемешивания смеси в течение 1 ч при кт добавляли 300 мл H_2O и 500 мл EA для разделения раствора, водную фазу экстрагировали с использованием EA. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта **26-6** (16,2 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 801 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0279] Получение промежуточного соединения 26-7. К раствору неочищенного **26-6** (16,2 г) в пиридине (200 мл) по каплям добавляли 2 н. NaOH ($\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}=4 : 1$) (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч, а затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NH_4Cl с получением pH=7 ~ 8 и 500 мл H_2O . Добавляли 800 мл EA для разделения раствора, водную фазу экстрагировали с использованием EA, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством MPLC с получением **26-7** (9,3 г, 13,6 ммоль, выход 79,07% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ =11,15 (с, 1H, обмен с D_2O), 8,68 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,07-8,05 (м, 2H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 4H), 7,27 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 4H), 7,13-7,09 (м, 2H), 6,72 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,93-5,83 (м, 1H), 5,27-5,22 (м, 1H), 5,18 (т, J=4,0 Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,11-3,99 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,71 (д, J=10,8 Гц, 1H, обмен с D_2O), 1,91 (д, J=4,4 Гц, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 683 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0280] Получение 26-8. К раствору **26-7** (6,5 г, 9,5 ммоль) и DCI (1,1 г, 9,5 ммоль) в сухом DCM (70 мл) добавляли реагент фосфитилирования (3,4 г, 11,4 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Впоследствии реакционную смесь промывали 10% водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали **26-8** (7,1 г, 8,0 ммоль,

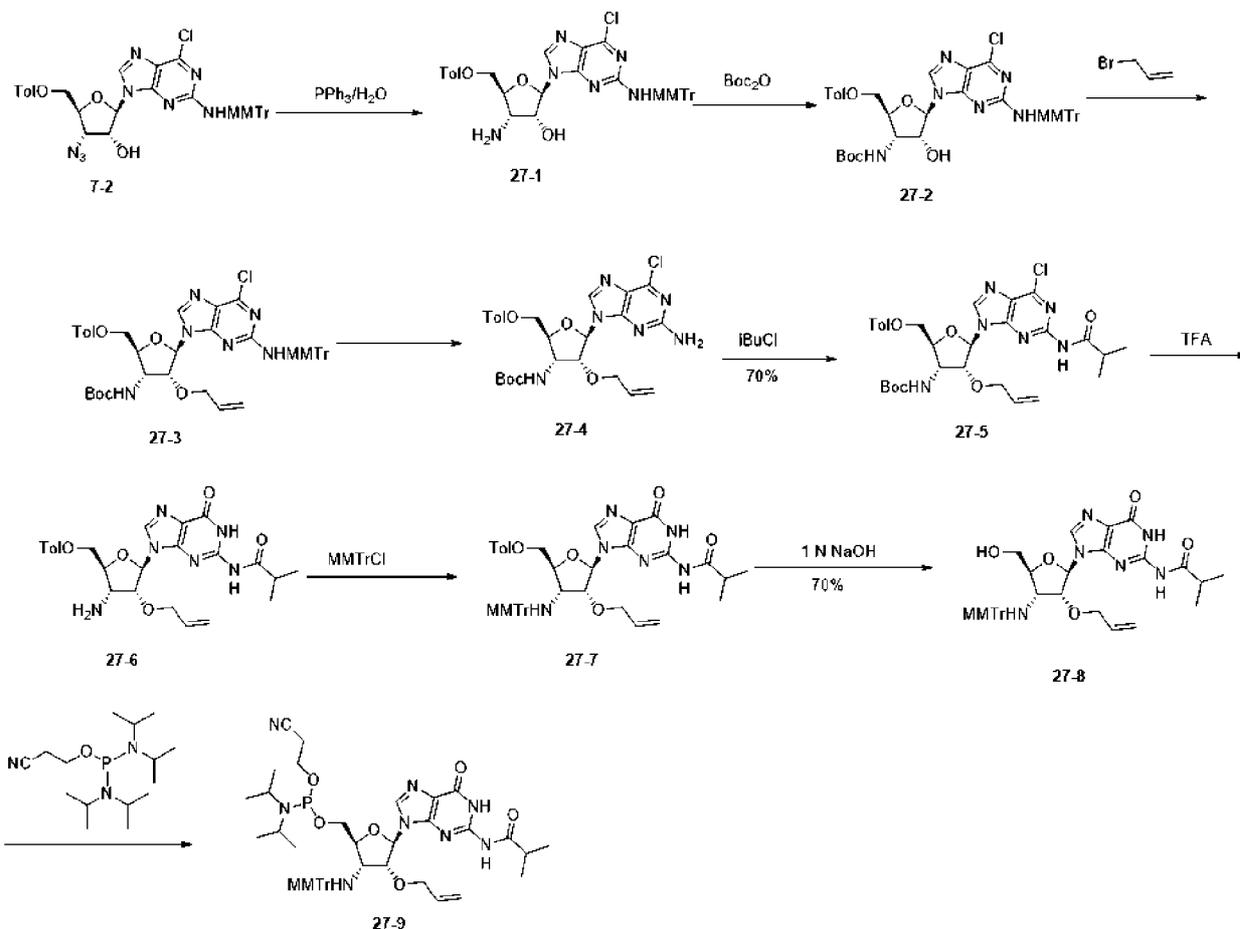
выход 84,46%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =9,02 (уш. с, 1 H), 8,74 (д, J =10,4 Гц, 1H), 8,37 (д, J =108,4 Гц, 1H), 8,04 (т, J =7,2 Гц, 2H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,51-7,48 (м, 4H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,21-7,10 (м, 6H), 6,73-6,70 (м, 2H), 6,03 (д, J =2,4 Гц, 1H), 5,91-5,79 (м, 1H), 5,31-5,21 (м, 2H), 5,17-5,13 (м, 1H), 4,40-4,25 (м, 2H), 4,16-4,08 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,72 (дд, J =0,8, 10,8 Гц, 3H), 3,70-3,47 (м, 4H), 3,42-3,35 (м, 1H), 2,86 (дд, J =10,8, 23,2 Гц, 1H), 2,68-2,51 (м, 2H), 1,62 (дд, J =4,4, 210,8 Гц, 1H), 1,26-1,18 (м, 12H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): 148,85, 148,24. ИЭР-ЖХМС: m/z 883 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23



[0281] Синтез гуанозинового 2'-винилфосфорамидата **27-9** выполняли, как показано на схеме 27. С3'-азид соединения **7-2** восстанавливали до соответствующего амина с получением **27-1**. В результате защиты 3'-амина с помощью *N*-Вос получали промежуточное соединение **27-2**. 2'-*O*-аллилирование проводили с использованием бромида аллила в присутствии Ag_2O и NaI с образованием промежуточного соединения **27-3**. Обнаружено, что внесение защитной Вос-группы в положение 3'-NH обеспечивает более высокий выход в отношении алкилирования по сравнению с ММТг в данном конкретном случае. За счет расщепления ММТг экзоциклической аминокислоты с получением **27-4** с последующим снятием защиты с помощью *i*BuCl получали соединение **27-5**. Впоследствии благодаря снятию защиты с 3'-амина получали **27-6**, которое после повторного введения защитной группы ММТг превращалось в **27-7**. В результате расщепления 5'-тиоловой группы с образованием **27-8** и конечного фосфитилирования получали целевое соединение **27-9**.

Схема 25



[0282] Получение промежуточного соединения (27-1). К раствору **7-2** (50,5 мг, 69,7 ммоль) в THF (500 мл) добавляли PPh_3 (27,4 г, 104,5 ммоль) и H_2O (1,3 г, 69,7 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток на силикагеле с получением **27-1** (41,1 г, 59,3 ммоль, выход 85,08%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 691 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0283] Получение промежуточного соединения (27-2). К раствору **27-1** (41,1 г, 59,3 ммоль) в смеси THF (300 мл) и насыщ. водного раствора NaHCO_3 (200 мл) добавляли Boc_2O (15,5 г, 71,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 . В конечном итоге ее концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **27-2** (46,2 г, 58,2 ммоль, выход 98,00%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 791 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0284] Получение промежуточного соединения (27-3). К бромиду винила (45 г, 56,8 ммоль) и **27-2** (10,3 г, 85,3 ммоль) в сухом DMF (400 мл) добавляли Ag_2O (19,7 г, 85,3 ммоль) и NaI (12,8 г, 85,3 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, вливали в ледяную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **27-3** (35,3 г, 42,4 ммоль, выход 74,66%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 831 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0285] Получение промежуточного соединения (27-4). TCA (100 г, 42,1 ммоль)

добавляли к раствору **27-3** (35 г, 42,1 ммоль) в DCM (400 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. По истечении этого времени реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 с получением $\text{pH}=8 \sim 9$. Добавляли EA и промывали солевым раствором. Органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **27-4** (18,5 г, 33,1 ммоль, выход 78,61%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 559 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0286] Получение промежуточного соединения (27-5). $i\text{BuCl}$ (5,2 г, 48,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору **27-4** (18 г, 32,2 ммоль) в пиридине (200 мл) при 0°C . После этого смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, добавляли 500 мл H_2O и 800 мл EA для разделения раствора. Водную фазу экстрагировали с использованием EA, объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и, наконец, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **27-5** (18,1 г, 28,77 ммоль, выход 89,35%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0287] Получение промежуточного соединения (27-6). **27-5** (18 мг, 28,6 ммоль) растворяли в смеси TFA (180 мл) и H_2O (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Неочищенный продукт экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После концентрирования благодаря очистке на силикагеле получали **27-6** (12,5 г, 24,5 ммоль, выход 85,57%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

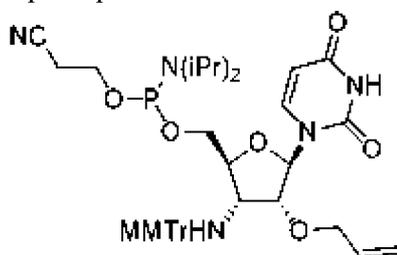
[0288] Получение промежуточного соединения (27-7). К раствору **27-6** (12,5 г, 24,5 ммоль) в безводном DCM (150 мл) добавляли коллидин (5,9 г, 49,0 ммоль), AgNO_3 (6,2 г, 36,7 ммоль) и MMTg-Cl (11,3 г, 36,7 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 1 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции неочищенную реакционную смесь фильтровали, промывали H_2O , высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали на силикагеле с получением неочищенного продукта **27-7** (18,5 г, 23,6 ммоль, выход 96,56%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 783 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0289] Получение промежуточного соединения (27-8). К раствору неочищенного **27-7** (18,5 г, 23,6 ммоль) в пиридине (200 мл) по каплям добавляли 2 н. NaOH (в $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}=4 : 1$) (50 мл) при 0°C , смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NH_4Cl с получением $\text{pH}=7 \sim 8$ и добавляли 500 мл H_2O и 800 мл EA. Водную фазу экстрагировали с использованием EA, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством MPLC с получением **27-8** (12,1 г, 18,2 ммоль, 77,21%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): $\delta=12,13$ (с, 1H, обмен с D_2O), 11,34 (с, 1H, обмен с D_2O), 8,11 (с, 1H), 7,47-7,43 (м, 4H), 7,28-7,21 (м, 6H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,77-6,75 (м, 2H), 5,89-5,80 (м, 2H), 5,25-5,20 (м, 1H), 5,13-5,09 (м, 1H), 4,03-3,92 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,46-

3,41 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,73 (д, J=10,0 Гц, 1H, обмен с D₂O), 1,91 (д, J=4,8 Гц, 1H), 1,16 (дд, J=6,8, 11,2 Гц, 6H). ИЭР-ЖХМС: m/z 665 [M+H]⁺.

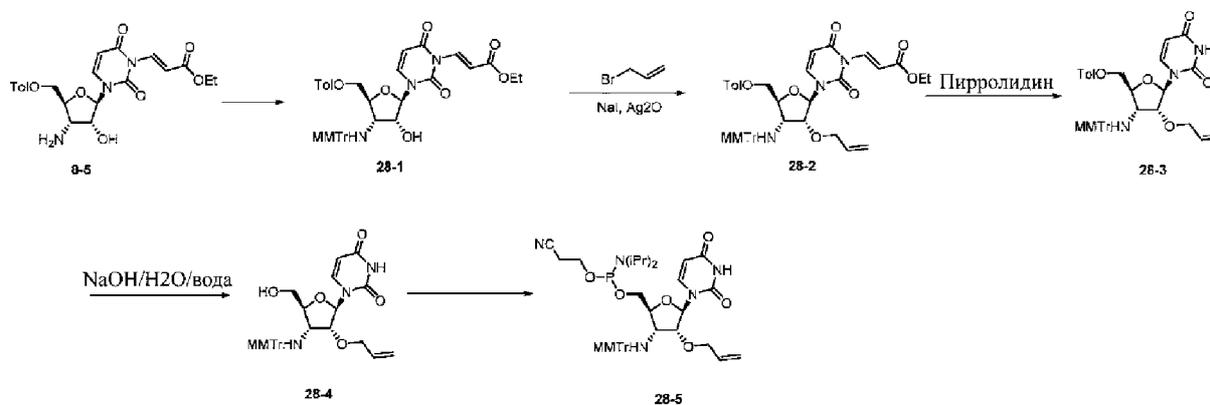
[0290] Получение (27-9). К раствору **27-8** (7,5 г, 11,3 ммоль) и DCI (1,5 г, 12,4 ммоль) в сухом DCM (80 мл) добавляли реагент фосфитилирования (4,4 г, 14,7 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, промывали 10% водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали **27-9** (7,4 г, 8,5 ммоль, выход 75,79%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=7,90 (д, J=119,2 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 4H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,28-7,12 (м, 6H), 6,78-6,72 (м, 2H), 5,79-5,65 (м, 2H), 5,18-5,04 (м, 2H), 4,30-4,09 (м, 3H), 3,93-3,33 (м, 10H), 2,86 (дд, J=10,0, 28,8 Гц, 1H), 2,72-2,52 (м, 3H), 2,10 (дд, J=4,8, 211,6 Гц, 1H), 1,28-1,11 (м, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃): 149,14, 148,15. ИЭР-ЖХМС: m/z 865 [M+H]⁺.

Пример 24



[0291] Синтез уридина 2'-O-аллила **28-5** выполняли, как показано ниже на схеме 28. Вкратце, за счет опосредованной MMTriCl защиты группы 3'NH₂-группы соединения **8-5** получали соединение **28-4**, которое алкилировали с помощью бромид аллила с получением **28-2**. Снятие защиты с пропионатной группы осуществляли с помощью пирролидина, за счет чего происходило образование **28-3**. Впоследствии за счет расщепления 5'-сложного эфира получали промежуточное соединение **28-4**, которое фосфитилировали с получением целевого фосфорамидита **28-5**.

Схема 26



[0292] Получение промежуточного соединения (28-1). MMTriCl (15,3 г, 49,6 ммоль) добавляли в атмосфере Ar к раствору **8-5** (19,0 г, 41,3 ммоль) в пиридине (300 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасили MeOH и

концентрировали с получением остатка, который очищали на силикагеле с получением **7** (24,5 г, 33,4 ммоль, выход 80,97%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =8,08 (д, J=14,8 Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 7H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,23-7,16 (м, 4H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,87 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J=4,4 Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,42-5,40 (м, 2H), 4,73 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 4,28-4,19 (м, 3H), 3,58 (с, 3 H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,15 (т, J=4,0 Гц, 1H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 732 [M+H] $^+$.

[0293] Получение промежуточного соединения (28-2). К раствору **28-1** (22,5 г, 30,7 ммоль) и бромида аллила (7,4 г, 61,5 ммоль) в сухом DMF (250 мл) добавляли NaI (9,2 г, 61,5 ммоль) и Ag_2O (10,7 г, 46,1 ммоль) в атмосфере Ar, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **28-2** (18,8 г, 24,3 ммоль, выход 79,22%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =8,06 (д, J=14,8 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 3H), 7,50 (т, J=8,4 Гц, 4H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,22-7,15 (м, 4H), 7,10 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,04 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=2,4, 22,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,88-5,78 (м, 1H), 5,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,11-5,08 (м, 1H), 4,87-4,75 (м, 2H), 4,34 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=7,2, 14,4 Гц, 2H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,32-3,30 (м, 2H), 2,79 (д, J=10,4 Гц, 1H, обмен с D_2O), 2,37 (с, 3H), 1,84 (д, J=4,4 Гц, 1H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 772 [M+H] $^+$.

[0294] Получение промежуточного соединения (28-3). К раствору пирролидина (1,8 г, 25,9 ммоль) добавляли раствор **28-2** (20,0 г, 25,9 ммоль) в ацетонитриле (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Растворитель выпаривали и очищали остаток на силикагеле с получением **28-3** (15,5 г, 23,0 ммоль, выход 88,81%) в виде желтоватого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 696 [M+Na] $^+$.

[0295] Получение промежуточного соединения (28-4). Смесь **28-3** (6,0 г, 8,9 ммоль) и 2 н. NaOH (в MeOH : H_2O =4 : 1) (60 мл) перемешивали при кт в течение 0,5 ч. После того как ТСХ показала, что **28-3** полностью израсходовано, **28-4** экстрагировали с использованием DCM и промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством MPLC с получением **28-4** (4,3 г, 7,7 ммоль, 87,05%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =11,27 (с, 1H, обмен с D_2O), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 4H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,27 (т, J=7,2 Гц, 4H), 7,21-7,17 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,86-5,76 (м, 1H), 5,25-5,49 (м, 2H), 5,20-5,15 (м, 1H), 5,08-5,05 (м, 1H), 4,06-4,01 (м, 2H), 3,96-3,90 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,69 (д, J=10,4 Гц, 1H, обмен с D_2O), 1,57 (д, J=4,4 Гц, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 556 [M+H] $^+$.

[0296] Получение (28-5). К раствору **28-4** (4,3 г, 7,7 ммоль) и DCI (999 мг, 8,5 ммоль) в сухом DCM (40 мл) добавляли **28-4** (3,0 г, 10,0 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным

раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ. **28-5** (4,4 г, 5,8 ммоль, выход 75,68%) получали в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=7,80$ (дд, $J=8,0$, 182,4 Гц, 1H), 7,55-7,43 (м, 6H), 7,30-7,18 (м, 6H), 6,82-6,78 (м, 2H), 5,84-5,74 (м, 1H), 5,66 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,60 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,22-5,17 (м, 1H), 5,11-5,08 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 4,19-4,01 (м, 3H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,66-3,46 (м, 3H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,22-3,01 (м, 1H), 2,94-2,88 (м, 1H), 2,64-2,44 (м, 1H), 1,52 (дд, $J=4,8$, 140,0 Гц, 1H), 1,25-1,15 (м, 12H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CDCl_3): 149,16, 148,20. ИЭР-ЖХМС: m/z 756 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 25

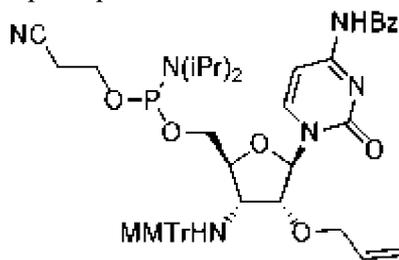
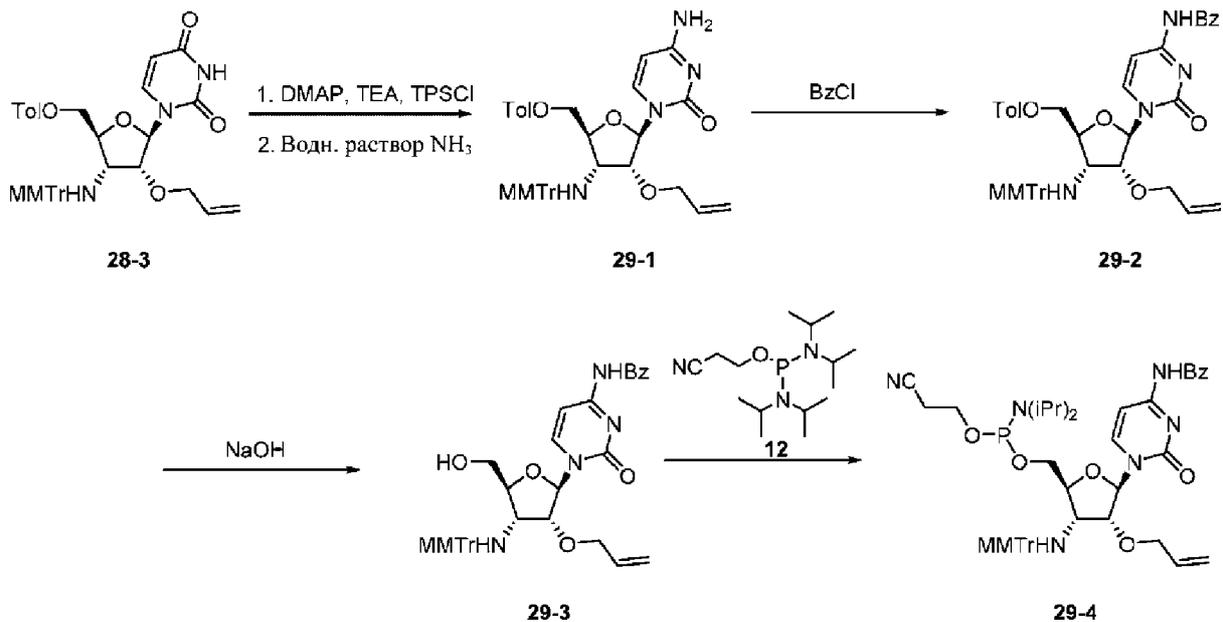


Схема 27



[0297] Получение промежуточного соединения (29-1). DMAP (3,6 г, 29,7 ммоль), TEA (3,0 г, 29,6 ммоль, 4 мл) и TPSCl (6,7 г, 22,2 ммоль) добавляли в атмосфере Ag к раствору **28-3** (10,0 г, 14,8 ммоль) в сухом ацетонитриле (100 мл). После перемешивания смеси при кт в течение 1 ч, добавляли конц. $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при кт в течение еще 15 ч. После завершения реакции растворитель удаляли, а остаток растворяли в EA, промывали насыщ. водным раствором NH_4Cl и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **29-1** (8,9 г, 13,2 ммоль, выход 89,14%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=7,59$ (д, $J=7,6$ Гц, 2H, обмен с D_2O), 7,50-7,43 (м, 5H), 7,35-7,29 (м, 4H), 7,22-

7,17 (м, 6H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,71 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,88-5,79 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=1,2, 10,4 Гц, 1H), 4,88-4,76 (м, 2H), 4,31-4,28 (м, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,79 (д, J=9,2 Гц, 1H, обмен с D₂O), 2,41 (с, 3H), 1,61 (д, J=4,4 Гц, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 673 [M+H]⁺.

[0298] Получение промежуточного соединения (29-2). К раствору **29-1** (8,5 г, 12,6 ммоль) в пиридине (80 мл) по каплям добавляли VZCl (2,1 г, 15,1 ммоль) при 0 °С. После перемешивания смеси в течение 1 ч при кт добавляли 300 мл H₂O и 500 мл ЕА. Водный слой экстрагировали с использованием ЕА, объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта **29-2** (11,30 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 777 [M+H]⁺.

[0299] Получение промежуточного соединения (29-3). 2 н. NaOH (60 мл, MeOH : H₂O=4 : 1) добавляли по каплям при 0°С к раствору неочищенного продукта **29-2** (12,0 г, 15,4 ммоль) в пиридине (120 мл). Смесь перемешивали при 0°С в течение 15 мин, а впоследствии нейтрализовали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Добавляли 500 мл H₂O и 800 мл ЕА. Водную фазу экстрагировали с использованием ЕА, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **29-3** (6,5 г, 9,8 ммоль, выход 66,2% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=8,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 6H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 6H), 6,85-6,78 (м, 2H), 5,90-5,80 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,28-5,23 (м, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 3H), 4,18-4,15 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,84 (д, J=10,8 Гц, 1H), 1,92 (д, J=4,4 Гц, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 659 [M+H]⁺.

[0300] Получение (29-4). К раствору **29-3** (3,8 г, 5,8 ммоль) и DCI (816 мг, 6,9 ммоль) в сухом DCM (40 мл) добавляли CEP[N(iPr)₂]₂ (2,4 г, 8,1 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ. **29-4** (3,9 г, 4,5 ммоль, выход 78,69%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=8,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,64 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,56-7,42 (м, 8H), 7,28-7,20 (м, 6H), 6,81-6,77 (м, 2H), 5,87-5,78 (м, 1H), 5,74 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,25-5,20 (м, 1H), 5,11-5,08 (м, 1H), 4,43-4,34 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 2H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,79 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,73-3,56 (м, 3H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,22-3,03 (м, 1H), 2,87 (т, J=10,0 Гц, 1H), 2,69 (т, J=6,4 Гц, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 1,72 (дд, J=4,4, 105,6 Гц, 1H), 1,30-1,22 (м, 12H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, CDCl₃): 149,00, 148,08. ИЭР-ЖХМС: m/z 859 [M+H]⁺.

Пример 26. Синтез олигонуклеотидов

[0301] Модифицированные олигонуклеотиды синтезируют на синтезаторе ABI-394

с использованием 93-стадийного цикла, измененного в отношении стадий разблокировки, сочетания и ожидания. Твердая подложка представляет собой 3'-NHTr-5'-LCAA-CPG. Каждый олигонуклеотид может быть синтезирован отдельно с использованием способов, описанных в настоящем документе.

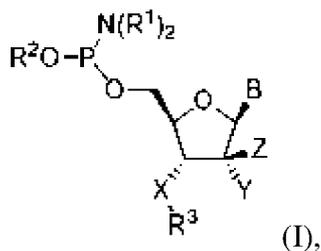
[0302] Модифицированные олигонуклеотиды могут быть очищены посредством анионообменной ВЭЖХ. Буферные растворы представляют собой, например, 20 мМ фосфат натрия в 10% CH₃CN, pH 8,5 (буферный раствор А) и 20 мМ фосфат натрия в 10% CH₃CN, 1,8 М NaBr, pH 8,5 (буферный раствор В). Фракции, содержащие полноразмерные олигонуклеотиды, объединяют, обессоливают и лиофилизируют.

[0303] Впоследствии очищенный сухой олигомер обессоливают с помощью Sephadex G-25 М (Amersham Biosciences). Картридж трижды кондиционируют 10 мл деионизированной воды. Наконец, очищенный олигомер, тщательно растворенный в воде, не содержащей РНКазы, наносят на картридж с очень медленным элюированием по каплям. Не содержащий соли олигомер элюируют, используя деионизированную воду, непосредственно во флакон с винтовой крышкой.

[0304] Приблизительно 0,10 OD олигомера растворяют в воде, после чего пипетируют в специальные флаконы для ионообменной ВЭЖХ и ЖХМС. Посредством аналитической ВЭЖХ и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и электроионизацией (ES LC-MS) устанавливают целостность олигонуклеотидов. Чистоту и молекулярную массу определяют с помощью анализа ВЭЖХ (60 °С, IEX - Thermo DNAPac PA-100, А- 25 мМ фосфат натрия 10% ацетонитрил pH 11, В- 1,8 М NaBr 25 мМ фосфат натрия 10% ацетонитрил pH 11; RPIP- Waters XBridge OST C18, А- 100 мМ HFIP 7 мМ TEA В- 7 : 3 метанол/ацетонитрил) и анализа ИЭР-МС с использованием Promass Deconvolution for Xcalibur (Novatia, г. Ньютаун, штат Пенсильвания, США).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I):



где

X представляет собой O или NH;

Y выбран из группы, состоящей из O-PG, $-O(CR^4)_aCR^4_3$, $-O(CR^4)_bOCR^4_3$ и $-O(CR^4)_b-CR^4=CR^4_2$;

Z представляет собой H;

PG представляет собой защитную группу;

B представляет собой природное или немодифицированное нуклеотидное основание или модифицированное нуклеотидное основание или его защищенный вариант;

каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или циклоалкил;

R^2 представляет собой CH_2CH_2CN или C_{1-6} алкил;

или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный C_{1-6} циклоалкил;

R^3 представляет собой H или PG;

R^4 в каждом случае независимо представляет собой H или F;

a представляет собой целое число от 0 до 2; и

b представляет собой целое число от 1 до 3,

при этом, если X представляет собой O, Y представляет собой $-O(CR^4)_aCR^4_3$, $-O(CR^4)_bOCR^4_3$ или $-O(CR^4)_b-CR^4=CR^4_2$.

2. Соединение по п. 1, в котором X представляет собой NH, а Y представляет собой O-PG, OEt или O-метоксиэтокс.

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^1 представляет собой C_{2-3} алкил.

4. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^1 представляет собой изопропил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором R^3 представляет собой тритильную защитную группу.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором R^3 представляет собой монометокситритил (MMTr) или тритолил, если X представляет собой NH, и 4,4'-диметокситритил (DMTr) или тритолил, если X представляет собой O.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором B выбрано из аденина (A), гуанина (Г), тимина (Т), цитозина (Ц), урацила (У) и 5-метилцитозина (5-me-C) или их защищенного варианта.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором B выбрано из 6-N-бензоиладенозина (A^{Bz}), 4-N-бензоилцитидина (C^{Bz}) и 2-N-изобутирилгуанозина (G^{iBu}).

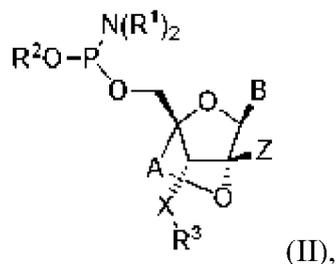
9. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8 и один или более

реагентов, или растворителей, или примесей.

10. Композиция по п. 9, в которой количество примесей составляет менее 1%.

11. Способ получения олигонуклеотида, содержащего модифицированный нуклеозид, включающий введение соединения по любому из пп. 1-8 в реакцию с образованием олигонуклеотида.

12. Соединение, представленное формулой (II):



где

X представляет собой O или NH;

Z представляет собой H;

B представляет собой природное или немодифицированное нуклеотидное основание или модифицированное нуклеотидное основание или его защищенный вариант;

R¹ независимо представляет собой C₁₋₆ алкил или циклоалкил;

R² представляет собой CH₂CH₂CN или C₁₋₆ алкил;

или один R¹ и R² вместе образуют необязательно замещенный C₁₋₆ циклоалкил;

R³ представляет собой H или защитную группу;

A представляет собой -(CR'R')₁₋₂; и

R' в каждом случае независимо представляет собой H или Me.

13. Соединение по п. 12, в котором X представляет собой NH, а Z представляет собой H.

14. Соединение по п. 12 или 13, в котором R¹ представляет собой C₂₋₃ алкил.

15. Соединение по п. 12 или 13, в котором R¹ представляет собой изопропил.

16. Соединение по любому из пп. 12-15, в котором R³ представляет собой тритильную защитную группу.

17. Соединение по любому из пп. 12-15, в котором R³ представляет собой монометокситритил (MMTr) или тритолил, если X представляет собой NH, и 4,4'-диметокситритил (DMTr) или тритолил, если X представляет собой O.

18. Соединение по любому из пп. 12-17, в котором B выбрано из аденина (A), гуанина (Г), тимина (Т), цитозина (Ц), урацила (У) и 5-метилцитозина (5-me-C) или их защищенного варианта.

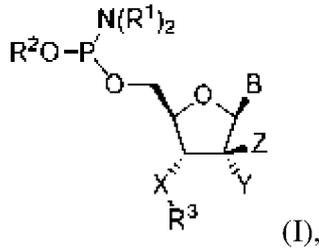
19. Соединение по любому из пп. 11-17, в котором B выбрано из 6-N-бензоиладенозина (A^{Bz}), 4-N-бензоилцитидина (C^{Bz}) и 2-N-изобутирилгуанозина (G^{iBu}).

20. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 12-19 и один или более реагентов, или растворителей, или примесей.

21. Композиция по п. 20, в которой соединение имеет чистоту 99% или более.

22. Способ получения олигонуклеотида, содержащего модифицированный нуклеозид, причем указанный способ включает введение соединения по любому из пп. 12-19 в реакцию с образованием олигонуклеотида.

23. Способ получения соединения, представленного формулой (I):



где

B представляет собой природное или немодифицированное нуклеотидное основание или модифицированное нуклеотидное основание или его защищенный вариант;

Z представляет собой H;

Y представляет собой $-O(CR^4)_b-CR^4=CR^4_2$, причем R^4 в каждом случае представляет собой независимо H или F, a b представляет собой целое число от 1 до 3;

X представляет собой NH;

R^3 представляет собой H или PG, причем PG представляет собой защитную группу; каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или циклоалкил;

R^2 представляет собой CH_2CH_2CN или C_{1-6} алкил;

или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный C_{1-6} циклоалкил,

причем указанный способ включает восстановление соединения 1 перед защитой соединения 2 с образованием соединения 3



24. Способ получения соединения, представленного любым из пп. 1-10, причем указанный способ включает восстановление соединения 1 перед защитой соединения 2 с образованием соединения 3



По доверенности