

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091165** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.07.24

(22) Дата подачи заявки  
2018.11.09

(51) Int. Cl. *C07H 21/02* (2006.01)  
*C07H 21/04* (2006.01)  
*A61K 31/7084* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(54) СОЕДИНЕНИЯ МОДУЛЯТОРА STING И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/584,559; 62/718,613; 62/754,623

(32) 2017.11.10; 2018.08.14; 2018.11.02

(33) US

(86) PCT/IB2018/058846

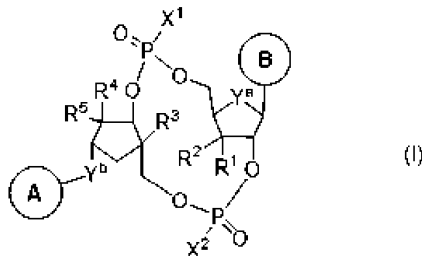
(87) WO 2019/092660 2019.05.16

(71) Заявитель:  
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:  
Вискозил Степан, Чаварри Джеффри,  
Каллис Кортни, Ингланд Дилан  
Брэдли, Гоулд Александра Е.,  
Гринспэн Пол, Ху Юнбо, Лэнгстон  
Стивен, Ли Ганг, Мидзутани  
Хиротакэ, Оканива Масанори (US)

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

(57) В изобретении предложены модуляторы/агонисты STING, а также способы синтеза и способы применения для профилактики или лечения рака и других заболеваний, связанных со STING. Данное изобретение относится к соединению, представленному формулой (I)



где каждый символ является таким, как определено в описании, или его фармацевтически приемлемой солью.

202091165

A1

A1

202091165

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562947EA/018

### СОЕДИНЕНИЯ МОДУЛЯТОРА STING И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[01] Данное изобретение относится к соединениям, которые могут быть пригодны в качестве модуляторов/агонистов STING (стимулятор генов интерферона), способам синтеза и способам применения для профилактики или лечения рака и других заболеваний.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

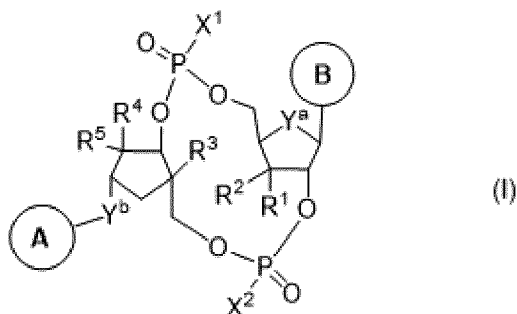
[02] STING является трансмембранным рецептором, локализованным в ER, который распознает и связывает циклические динуклеотиды. Природные лиганды, распознаваемые STING, включают в себя циклические динуклеотиды (CDN), полученные из бактерий/простейших, 2',3'-цГАМФ, синтезируемые восходящим cGAS (циклическая синтаза ГМФАМФ), и тому подобное. См. Trends in Immunology 35, 88-93 (2014). Сообщается, что природный лиганд 2',3'-цГАМФ разлагается ENPP1 (эктонуклеотид-пирофосфатазой/фосфодиэстеразой), пирофосфатазой/фосфодиэстеразой и что другие CDN разлагаются другими фосфодиэстеразами. См. Nat Chem Biol 10, 1043-1048 (2014); Cell Res 25, 539-550 (2015); и Biochemistry 55, 837-849 (2016). Активация STING данными природными лигандами индуцирует фосфорилирование TBK1 (TANK-связывающая киназа 1) и IRF3 (регуляторный фактор интерферонов 3), приводя к активации ответа NFκB и интерферон типа I (IFN), соответственно. См. Trends in Immunology 35, 88-93 (2014).

[03] Эффекты STING на контроль роста раковых клеток были продемонстрированы в тесте с использованием генетически модифицированных мышей. Сообщалось, что мыши с дефицитом STING и IRF3 демонстрируют неконтролируемый рост опухоли по сравнению с мышами дикого типа. См. Immunity 41, 830-842 (2014). Кроме того, также сообщалось, что рост раковых клеток у мышей с опухолевой опухолью был подавлен лучевой терапией, но у мышей с генетическим дефицитом STING и IFNAR1 (рецептор интерферона (альфа и бета) 1, рецептор IFN типа I, продуцируемый нисходящим сигналом) эффект от лучевой терапии был снижен. См. Immunity 41, 843-852 (2014). Принимая во внимание вышеупомянутое доказательство вместе, считается, что STING играет решающую роль в подавлении роста раковых клеток. Следовательно, агонисты STING могут применяться в качестве противоракового агента. См. например, WO 2015/074145, WO 2015/077354, WO 2015/185565, WO 2016/096174, WO 2016/096577, WO 2016/120305, WO 2016/145102, WO 2017/027645, WO 2017/027646, WO 2017/075477, WO 2017/093933, WO 2017/106740, WO 2017/123657, WO 2017/123669 и WO 2017/161349. Кроме того, активация STING может усиливать иммунный эффект традиционных вакцин благодаря способности STING активировать как врожденный, так и адаптивный иммунитет. См. Ther Adv Vaccines 1, 131-143 (2013). Таким образом, агонисты STING также могут быть использованы в качестве адъюванта для разнообразных вакцин.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[04] Данное изобретение относится к новому соединению формулы (I), обладающему агонистической активностью в отношении STING, которое может быть пригоден в качестве агента для профилактики или лечения рака и других заболеваний.

[05] В данном изобретении предложено соединение формулы (I) :



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>1</sup> представляет собой -SH или -OH;

X<sup>2</sup> представляет собой -SH или -OH;

Y<sup>a</sup> представляет собой -O-, -S- или -CH<sub>2</sub>-;

Y<sup>b</sup> представляет собой -O-, -S-, -NH- или -NR<sup>a</sup>-, где R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>3</sup> представляет собой водород; R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> взяты вместе с образованием -CH<sub>2</sub>O-;

R<sup>5</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо А содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и причем Y<sup>b</sup> присоединен к атому углерода кольца А; и

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо В содержит по меньшей мере два атома N в кольце.

[06] В данном изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая (а) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

[07] В данное описание дополнительно предложен способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[08] В данном описании предложен способ индукции STING-зависимой продукции

интерферона типа I у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[009] В данном описании предложен способ лечения расстройства клеточной пролиферации у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[010] В данном описании также предложена вакцинная композиция, содержащая антиген и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В данном описании дополнительно предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества вакцинной композиции.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Определения

[011] В данном описании, примеры «атома галогена» включают фтор, хлор, бром и иод.

[012] В контексте данного документа термин «ароматический» включает арильную и гетероарильную группы, как описано ниже и в данном документе.

[013] В контексте данного документа термин «алифатическая» или «алифатическая группа» означает  $C_{1-12}$  углеводород или циклический  $C_{1-12}$  углеводород с прямой или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим (также называемый в данном документе «карбоциклом», «циклоалифатическим», «циклоалкилом» или «циклоалкенилом»). Например, подходящие алифатические группы включают линейные, разветвленные или циклические алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил. В разнообразных вариантах осуществления изобретения алифатические группы имеют 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2 атомов углерода.

[014] Термины «циклоалифатический», «карбоцикл», «карбоциклил», «карбоцикло» или «карбоциклический», используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, относятся к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алифатической кольцевой системе, имеющей от 3 до около 14 кольцевых атомов углерода.

[015] Термин «алкил», используемый отдельно или как часть большего фрагмента, относится к  $C_1$ - $C_{12}$  углеводородной группе с насыщенной прямой или разветвленной цепью. В разнообразных вариантах осуществления изобретения алкильные группы могут иметь 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2 атомов углерода. Примеры « $C_1$ - $C_6$  алкила» включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

[016] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной кольцевой системе,



содержащей от около 3 до около 10 кольцевых атомов углерода. В разнообразных вариантах осуществления изобретения алкильные группы могут иметь 3-8, 3-7, или 3-6, 3-5 атомов углерода. Примеры «C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[017] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в зависимости от обстоятельств, которая замещена одним или более атомами галогена. В контексте данного документа термин «галоген» означает F, Cl, Br или I. В данном описании примеры «галоген (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила» включают C<sub>1-6</sub>-алкильную группу, имеющую от 1 до 7, обычно от 1 до 5, атомов галогена. Конкретные их примеры включают хлорметил, дифторметил, трихлорметил, трифторметил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, 4,4,4-трифторбутил, 5, 5,5-трифторпентил и 6,6,6-трифторгексил.

[018] Термин «гетероатом» относится к одному или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота или; замещаемый азот из гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролил), NH (как в пирролидиниле) или NR<sup>+</sup> (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[019] Термин «арил» относится к C<sub>6-14</sub> ароматическому углеводородному фрагменту, содержащему от одного до трех ароматических колец. По меньшей мере в одном варианте осуществления арильная группа представляет собой C<sub>6-10</sub> арильную группу. Арильные группы включают, без ограничения, необязательно замещенный фенил, нафтил или антраценил. В определенных вариантах осуществления арильные группы могут быть необязательно замещены, как описано в данном документе. В контексте данного документа термин «арил» также включает группы, в которых арильное кольцо конденсировано с одним или более циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами с образованием необязательно замещенной циклической структуры, такой как тетрагидронафтильное, инденильное, инданильное или индолинильное кольцо. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «арильная группа», «арильное кольцо» и «ароматическое кольцо».

[020] Термины «гетероарил» и «гетероар» относятся к группам, имеющим от 5 до 14 атомов кольца, например 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14 пи-электронов, совместно используемых в циклической структуре; и имеющим, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Гетероарильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, например, моно-, би- или трициклической, такой как моно- или бициклическая. В контексте «гетероар»-частей термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Например, атом азота гетероарила может быть основным атомом азота и также может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. Когда гетероарил замещен гидроксигруппой, он также включает его соответствующий таутомер. В контексте данного документа термины «гетероарил» и

«гетероар» также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклоалифатическими кольцами. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, птеридинил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический». В определенных вариантах осуществления гетероарильные группы могут быть необязательно замещены, как описано в данном документе.

[021] В контексте данного документа термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 3-8-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным, и имеющему, кроме атомов углерода, один или более, например от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азотом может быть N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR<sup>+</sup> (как в N-замещенном пирролидиниле).

[022] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к соседней группе через любой гетероатом или атом углерода с образованием стабильной структуры, и любой из атомов в кольце может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и тиазепинил. Гетероциклильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, например, моно-, би- или трициклической, и такой как моно- или бициклическая. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, и алкильная и гетероциклильная части могут быть необязательно замещены. Кроме того, гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными кольцами.

[023] В контексте данного документа термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную

связь между кольцевыми атомами. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для охвата колец, имеющих несколько сайтов ненасыщенности, но не предназначен для включения ароматических (например, арильных или гетероарильных) фрагментов, как определено в данном документе. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для охвата колец, имеющих таутомер, который включает по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь между кольцевыми атомами. Например, кольцо, включающее карбонильную группу, существует в виде енольного таутомера и, следовательно, также считается «частично ненасыщенным».

[024] Арильная (включая аралкил, аралкоксии, арилоксиалкил и тому подобное) или гетероарильная (включая гетероарилкил и гетероарилалкоксии и тому подобное) группа может содержать один или более заместителей и, таким образом, может быть «необязательно замещенной». В дополнение к заместителям, определенным выше и в данном документе, подходящие заместители при ненасыщенном атоме углерода арильной или гетероарильной группы также включают и обычно выбирают из -галогена,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(\text{R}^+)=\text{C}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^+$ ,  $-\text{OR}^+$ ,  $-\text{SR}^\circ$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^+$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{R}^+$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^\circ$ ,  $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^+$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$ ,  $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^+$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^+)_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^+$  и  $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ , где  $\text{R}^+$ , независимо, представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную, циклоалифатическую или гетероциклическую группу или два независимых случая  $\text{R}^+$  взяты вместе с их промежуточным атомом (ами) с образованием необязательно замещенной 5-7-членной арильной, гетероарильной, циклоалифатической или гетероциклической группы. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{R}^+$ , независимо, представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$  алифатическую или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалифатическую группу. Каждый  $\text{R}^\circ$ , независимо, представляет собой необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную, циклоалифатическую или гетероциклическую группу.

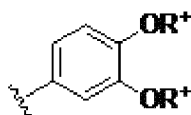
[025] Алифатическая или гетероалифатическая группа или неароматическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо могут содержать один или более заместителей и, таким образом, могут быть «необязательно замещенными». Если иное не определено выше и в данном документе, подходящие заместители на насыщенном углероде алифатической или гетероалифатической группы или неароматического карбоциклического или гетероциклического кольца выбирают из перечисленных выше для ненасыщенного углерода арильной или гетероарильной группы и дополнительно включают следующее:  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ ,  $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$ ,  $=\text{N}-\text{OR}^*$ ,  $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$ ,  $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^\circ$  или  $=\text{N}-\text{R}^*$ , где  $\text{R}^\circ$  определено выше, и каждый  $\text{R}^*$  независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной  $\text{C}_{1-6}$  алифатической группы.

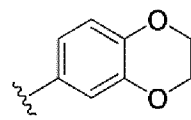
[026] В дополнение к заместителям, определенным выше и в данном документе, необязательные заместители при азоте неароматического гетероциклического кольца также включают и обычно выбирают из  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-C(O)OR^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-S(O)_2R^+$ ,  $-S(O)_2N(R^+)_2$ ,  $-C(S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$  или  $-N(R^+)S(O)_2R^+$ ; где каждый  $R^+$  определяют выше. Кольцевой атом азота гетероарильного или неароматического гетероциклического кольца также может быть окислен с образованием соответствующего соединения N-гидрокси или N-оксида. Неограничивающим примером такого гетероарила, имеющего окисленный кольцевой атом азота, является N-оксидопиридил.

[027] Как подробно описано выше, в некоторых вариантах осуществления изобретения два независимых случая  $R^+$  (или любой другой переменной, аналогично определенной в описании и формуле изобретения), взятых вместе с их промежуточным атомом (ами), образуют моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из 3-13 - членного циклоалифатического, 3-12-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[028] Для ясности все бивалентные группы, описанные в данном документе, предназначены для чтения слева направо с соответствующей демонстрацией слева направо формулы или структуры, в которой появляется переменная.

[029] Иллюстративные примеры кольца, которые образуются, когда два независимых случая  $R^+$  (или любая другая переменная, аналогичным образом определенная в описании и формуле изобретения), взятые вместе со своим промежуточным атомом (ами), включают, но не ограничиваются следующим: а) два независимых случая  $R^+$  (или любой другой переменной, аналогично определенной в описании или формуле изобретения), которые связаны с одним и тем же атомом и взяты вместе с данным атомом с образованием кольца, например,  $N(R^+)_2$ , где оба случая  $R^+$  взяты вместе с атомом азота с образованием пиперидин-1-ильной, пиперазин-1-ильной или морфолин-4-ильной группы; и б) два независимых случая  $R^+$  (или любой другой переменной, аналогично определенной в описании или формуле изобретения), которые связаны с различными атомами и взяты вместе с обоими данными атомами с образованием кольца, например, где фенильная группа

замещена двумя случаями из  $OR^+$  , два данных случая  $R^+$  взяты вместе с атомами кислорода, с которыми они связаны, с образованием конденсированного 6-

членного кислородсодержащего кольца: . Понятно, что множество других колец (например, спиро-и мостиковых колец) могут образовываться, когда два

независимых случая  $R^+$  (или любой другой переменной, аналогично определенной в описании и формуле изобретения), взяты вместе с промежуточным атомом (ами) и что приведенные выше примеры не предназначены для ограничения.

[030] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение всех стереоизомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных)) форм структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры по двойной связи и (Z) и (E) конформационные изомеры. Следовательно, единичные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси данных соединений входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, раскрытых в данном документе, входят в объем данного описания. Дополнительно, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, где происходит замена водорода дейтерием или тритием или замена углерода на  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенный углерод, входят в объем данного описания. Такие соединения пригодны в качестве неограничивающего примера, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах.

[031] Следует понимать, что когда описанное соединение имеет по меньшей мере один хиральный центр, данное описание охватывает один энантиомер, свободный или по существу свободный от соответствующего оптического изомера, рацемическую смесь ингибитора и смеси, обогащенные одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Когда смесь обогащена одним энантиомером относительно ее оптических изомеров, смесь содержит, например, энантиомерный избыток, равный по меньшей мере 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 99,5%.

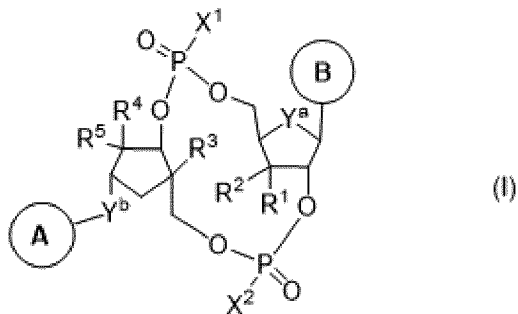
[032] Энантиомеры по данному изобретению могут быть разделены способами, известными специалистами в данной области техники, например, путем образования диастереоизомерных солей, которые могут быть разделены, например, путем кристаллизации; образование диастереоизомерных производных или комплексов, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией, газожидкостной или жидкостной хроматографией; селективной реакцией одного энантиомера с энантиомер-специфическим реагентом, например ферментативной этерификацией; или газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральном носителе, например диоксиде кремния со связанным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Когда желаемый энантиомер превращается в другое соединение с помощью одного из методов разделения, описанных выше, требуется дополнительная стадия для выделения желаемой энантиомерной формы. Альтернативно, конкретные энантиомеры могут быть синтезированы асимметричным синтезом с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или путем превращения одного энантиомера в другой путем асимметричного превращения.

[033] Когда описанное соединение имеет по меньшей мере два хиральных центра, данное описание охватывает диастереомер, свободный или практически свободный от других диастереомеров, пару диастереомеров, свободных или по существу свободных от других диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси диастереомерных пар, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер обогащен относительно другого диастереомера (ов) и смесей диастереомерных пар, в которых одна диастереомерная пара обогащена относительно другой диастереомерной пары (пар). Когда смесь обогащена одной диастереомерной или диастереомерной парой (парами) относительно других диастереомеров или диастереомерной пары (пар), смесь обогащена описанными или указанными диастереомерными или диастереомерными парами (парами) относительно других диастереомеров или диастереомерных пар (ы) для соединения, например, в молярном избытке, равном по меньшей мере 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 99,5%.

[034] Диастереоизомерные пары могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области техники, например хроматографией или кристаллизацией, и отдельные энантиомеры в каждой паре могут быть разделены, как описано выше. Конкретные методики для хроматографического разделения диастереомерных пар предшественников, используемых при получении соединений, описанных в данном документе, приведены в качестве примеров в данном документе.

Соединения формулы (I)

[035] В данном изобретении предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>1</sup> представляет собой -SH или -OH;

X<sup>2</sup> представляет собой -SH или -OH;

Y<sup>a</sup> представляет собой -O-, -S- или -CH<sub>2</sub>-;

Y<sup>b</sup> представляет собой -O-, -S-, -NH- или -NR<sup>a</sup>-, где R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>3</sup> представляет собой водород; R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> взяты вместе с образованием -CH<sub>2</sub>O-;

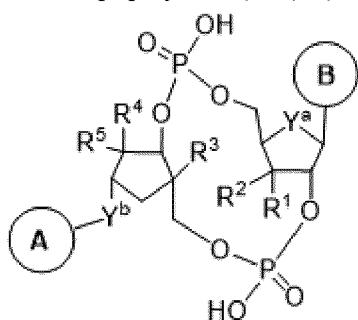
R<sup>5</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

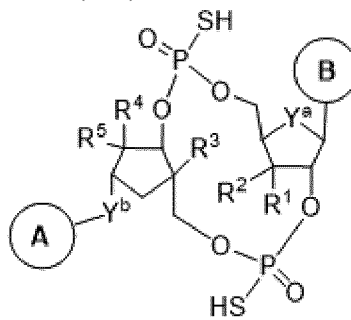
Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо А содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и причем  $Y^b$  присоединен к атому углерода кольца А; и

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо В содержит по меньшей мере два атома N в кольце.

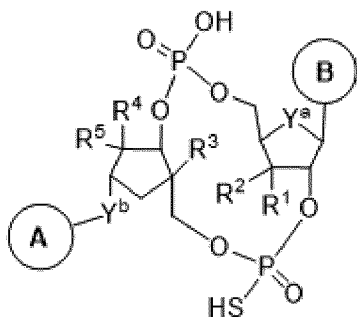
[036] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (I-A), (I-B), (I-C) или (I-D):



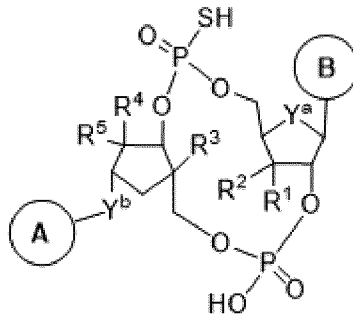
(I-A)



(I-B)



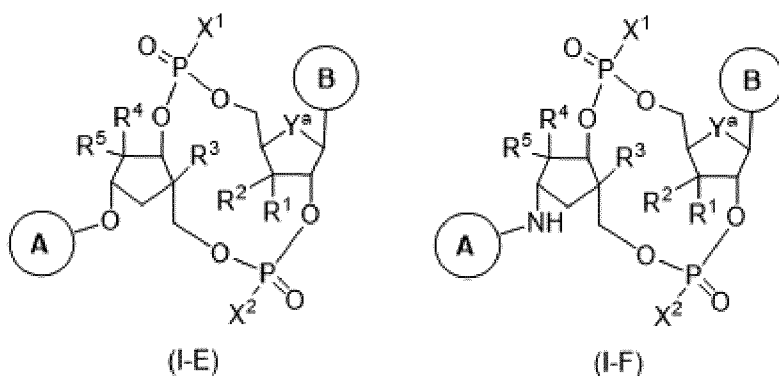
(I-C)



(I-D)

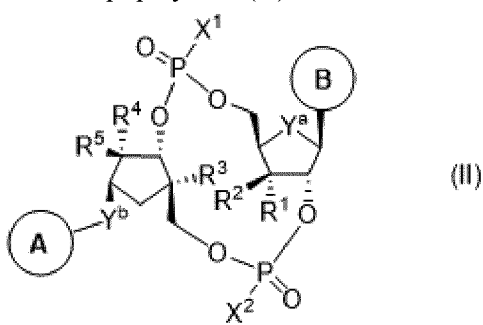
где  $Y^a$ ,  $Y^b$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , кольцо А и кольцо В имеют значения, описанные в данном документе.

[037] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (I-E) или (I-F):



где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, кольцо A, и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе.

[038] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>1</sup> представляет собой -SH или -OH;

X<sup>2</sup> представляет собой -SH или -OH;

Y<sup>a</sup> представляет собой -O-, -S- или -CH<sub>2</sub>-;

Y<sup>b</sup> представляет собой -O-, -S-, -NH- или -NR<sup>a</sup>-, где R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>3</sup> представляет собой водород; R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> взяты вместе с образованием -CH<sub>2</sub>O-;

R<sup>5</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

Кольцо A представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо A содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и причем Y<sup>b</sup> присоединен к атому углерода кольца A;

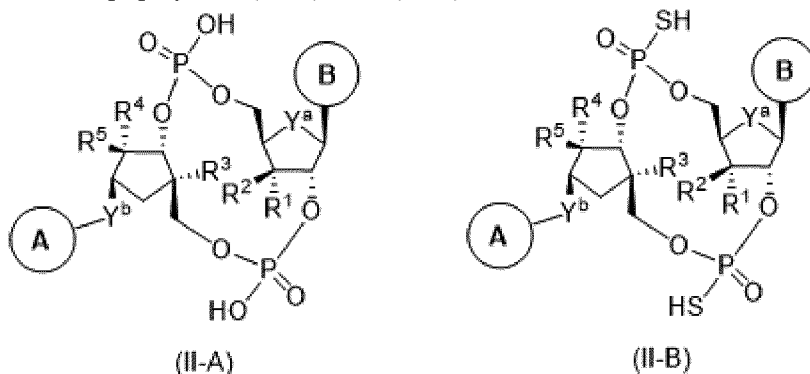
и

Кольцо B представляет собой необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-5 гетероатомов, выбранных из N, O



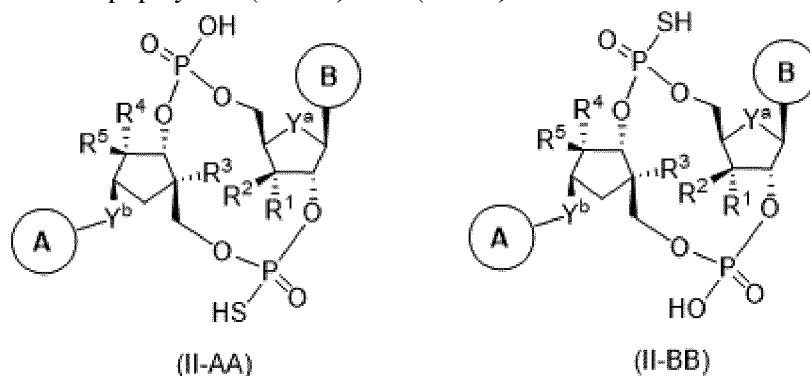
или S; где кольцо В содержит по меньшей мере два атома N в кольце.

[039] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-A) или (II-B):



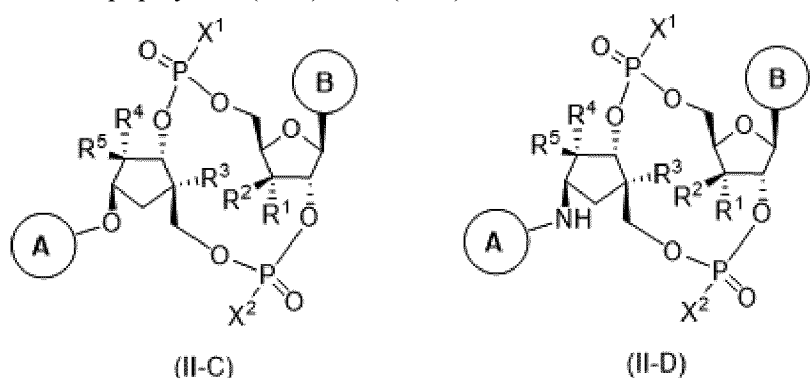
где  $Y^a$ ,  $Y^b$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , кольцо А и кольцо В имеют значения, описанные в данном документе.

[040] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-AA) или (II-BB):



где  $Y^a$ ,  $Y^b$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , кольцо А и кольцо В имеют значения, описанные в данном документе.

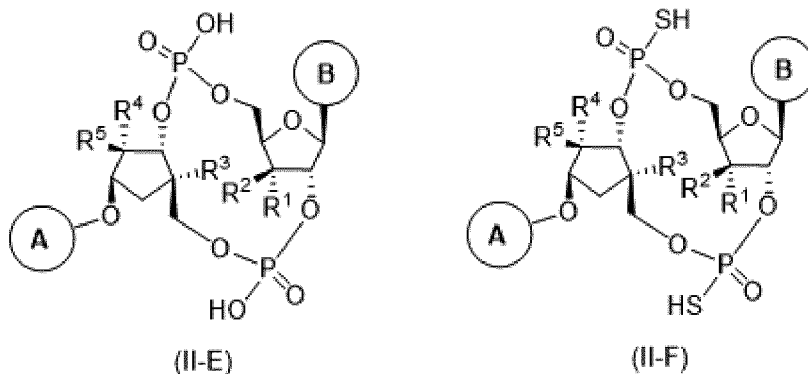
[041] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-C) или (II-D):



где  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , кольцо А и кольцо В имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $X^1$  и  $X^2$

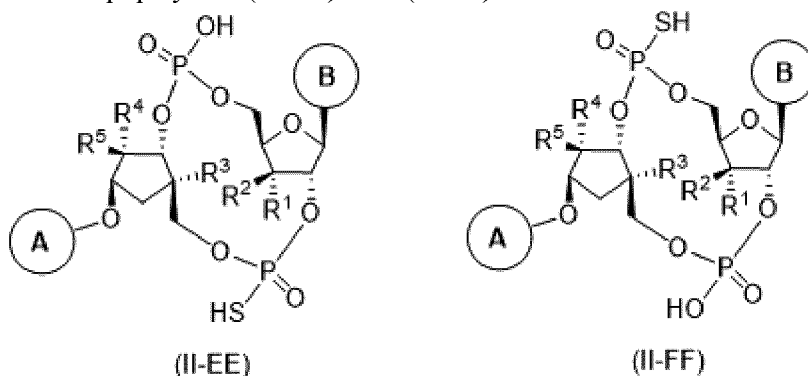
представляют собой -SH. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  представляет собой -OH, и  $X^2$  представляет собой -SH. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  представляет собой -SH, и  $X^2$  представляет собой -OH.

[042] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-E) или (II-F):



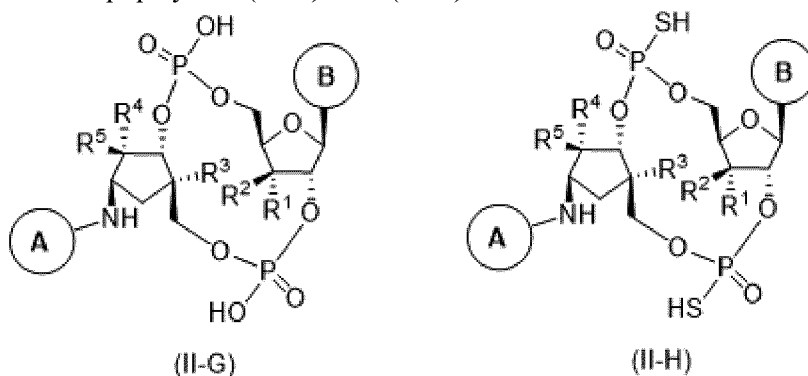
где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе.

[043] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-EE) или (II-FF):



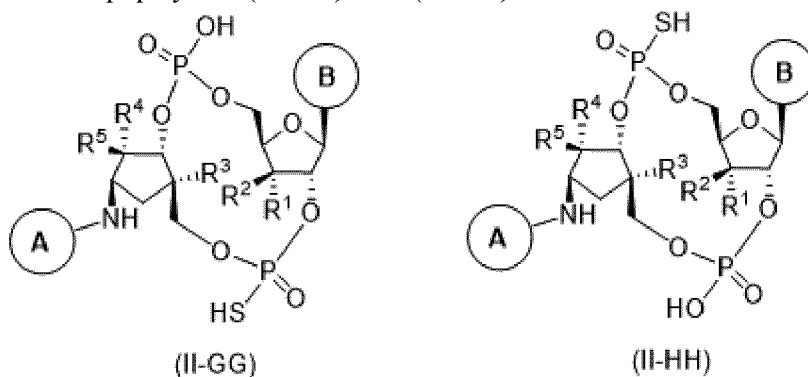
где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе.

[044] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-G) или (II-H):



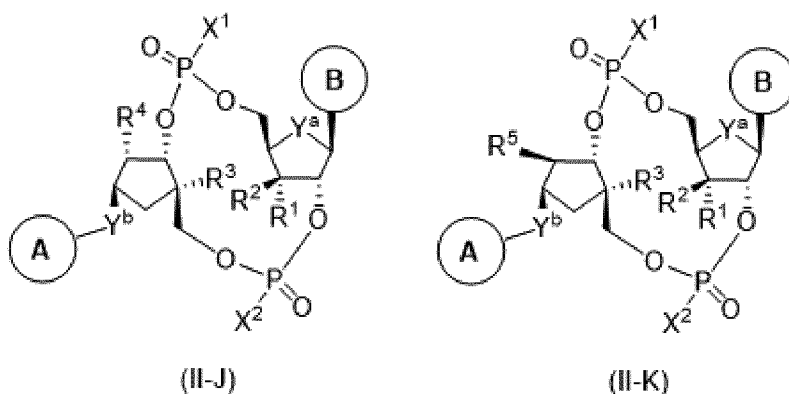
где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе.

[045] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-GG) или (II-HH):



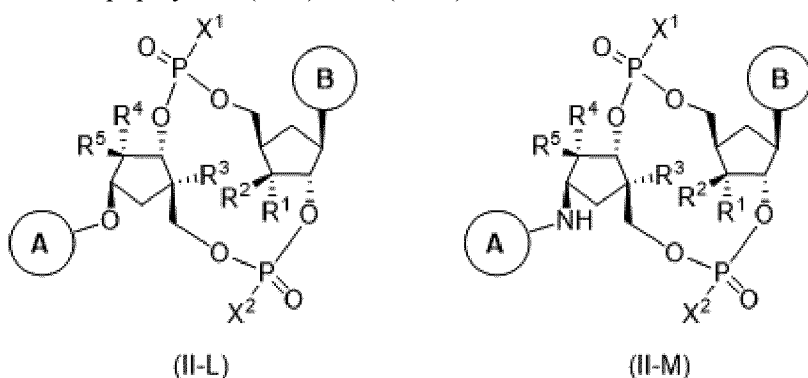
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе.

[046] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-J) или (II-K):



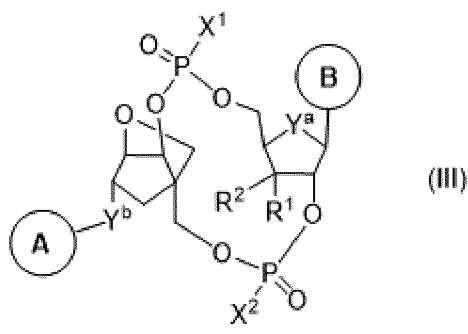
где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>a</sup>, Y<sup>b</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> представляют собой -OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> представляют собой -SH. В некоторых вариантах осуществления изобретения X<sup>1</sup> представляет собой -OH, и X<sup>2</sup> представляет собой -SH. В некоторых вариантах осуществления изобретения X<sup>1</sup> представляет собой -SH, и X<sup>2</sup> представляет собой -OH.

[047] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (II-L) или (II-M):



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , кольцо А и кольцо В имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -SH. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  представляет собой -ОН, и  $X^2$  представляет собой -SH. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  представляет собой -SH, и  $X^2$  представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  представляют собой водород;  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, выбирают из водорода, фтора, -ОН или  $-OCH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  представляют собой водород;  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН или  $-OCH_2CF_3$ ; и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  представляют собой водород;  $R^1$  представляет собой водород или -ОН; и  $R^4$  представляет собой водород или фтор.

[048] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$X^1$  представляет собой -SH или -ОН;

$X^2$  представляет собой -SH или -ОН;

$Y^a$  представляет собой -O-, -S- или  $-CH_2-$ ;

$Y^b$  представляет собой -O-, -S-, -NH- или  $-NR^a$ -, где  $R^a$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил;

$R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН,  $-NH_2$ ,  $-OR^b$  или  $-NHR^b$ ;

$R^2$  представляет собой водород или фтор;

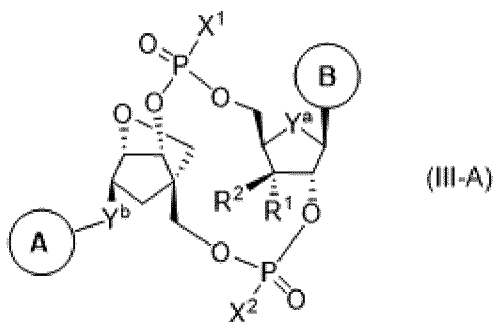
$R^b$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо А содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и причем  $Y^b$  присоединен к атому углерода кольца А; и

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо В содержит по меньшей мере два атома N в кольце.

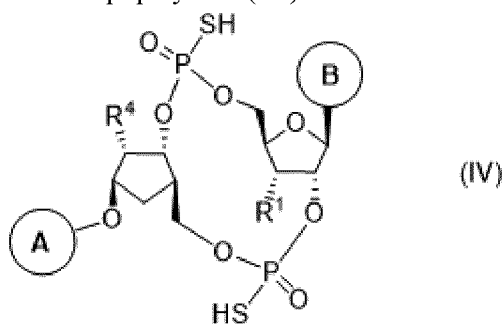
[049] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I)

представлено формулой (III-A):



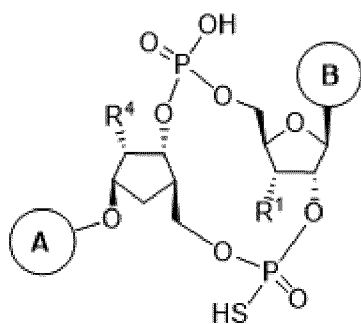
где  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^a$ ,  $Y^b$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе.

[050] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (IV):

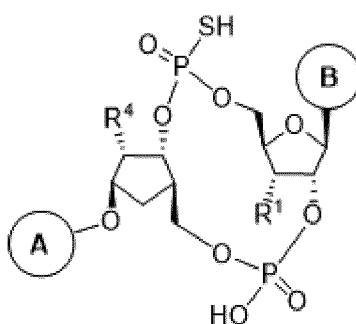


или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, выбирают из водорода, фтора, -ОН или  $-OCH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН или  $-OCH_2CF_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $-OCH_2CF_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой фтор, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой фтор.

[051] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (IV-A) или (IV-B):



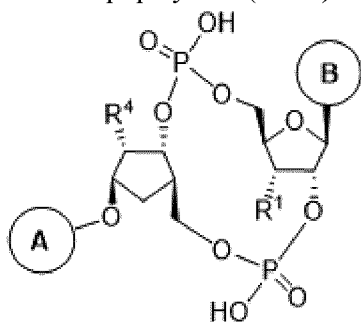
(IV-A)



(IV-B)

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^4$  каждый независимо, выбирают из водорода, фтора, -ОН или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой фтор, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой фтор.

[052] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (IV-C):

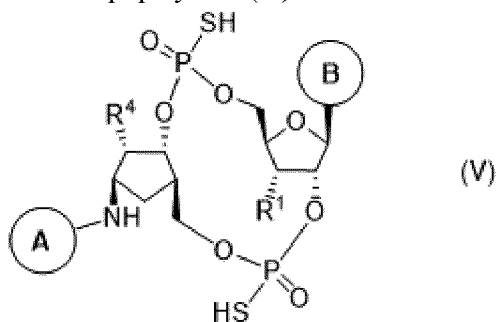


(IV-C)

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^4$  каждый независимо, выбирают из водорода, фтора, -ОН или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$

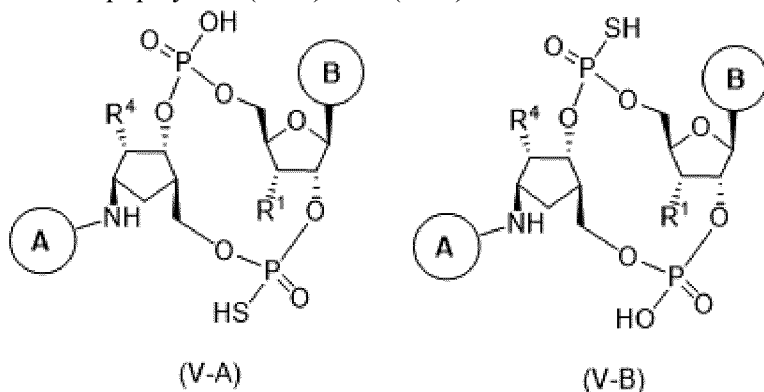
представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой фтор, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой фтор.

[053] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (V):



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, выбирают из водорода, фтора, -ОН или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой фтор, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой фтор.

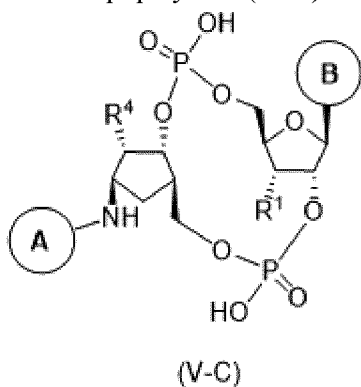
[054] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (V-A) или (V-B):



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ , кольцо A и кольцо B имеют

значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^4$  каждый независимо, выбирают из водорода, фтора, -ОН или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой фтор, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой фтор.

[055] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (V-C):



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ , кольцо A и кольцо B имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^4$  каждый независимо, выбирают из водорода, фтора, -ОН или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , и  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой фтор, и  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой -ОН, и  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой фтор.

[056] Следующие значения описаны для любой из формул (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (II), (II-A), (II-B), (II-AA), (II-BB), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-EE), (II-FF), (II-G), (II-H), (II-GG), (II-HH), (II-J), (II-K), (II-L), (II-M), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V), (V-A), (V-B) и (V-C). Следующие значения также применяются к любой из



формул (VI), (VI-A), (VI-B), (VI-C), (VI-D), (VI-E), (VI-F), (VI-G), (VI-H), (VII), (VII-A), (VII-B), (VII-C) и (VII-D), описанных ниже в данном документе.

[057] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -SH, и атом фосфора каждой фосфоротиоатной связи является хиральным и независимо представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

[058] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -SH, и атом фосфора каждой фосфоротиоатной связи представляет собой  $R_p$ .

[059] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -OH.

[060] В некоторых вариантах осуществления изобретения один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой -OH, а другой представляет собой -SH, и атом фосфора фосфоротиоатной связи является хиральным и представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

[061] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^a$  представляет собой -O-, -S- или -CH<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^a$  представляет собой -O- или -S-. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^a$  представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^a$  представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^a$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-.

[062] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^b$  представляет собой -O-, -S-, -NH- или -NR<sup>a</sup>-, где R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^b$  представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^b$  представляет собой -NH-. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^b$  представляет собой -NMe-.

[063] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор, -OH или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> собой фтор или -OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

[064] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>2</sup> представляет собой водород или фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>2</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>2</sup> представляет собой фтор.

[065] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> оба представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> оба представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -OH, и R<sup>2</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой фтор, и R<sup>2</sup> представляет собой водород.

[066] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  представляет собой водород;  $R^4$  представляет собой водород, фтор, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с образованием -CH<sub>2</sub>O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с образованием -CH<sub>2</sub>O-, где атом углерода группы -CH<sub>2</sub>O- непосредственно связан с атомом углерода, с которым непосредственно связан  $R^3$ .

[067] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  и  $R^4$  оба представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  представляет собой водород, и  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  представляет собой водород, и  $R^4$  представляет собой -ОН.

[068] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^5$  представляет собой водород или фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^5$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^5$  представляет собой фтор.

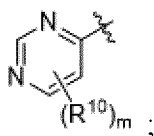
[069] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  все представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  представляет собой водород,  $R^4$  представляет собой фтор, и  $R^5$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  представляет собой водород,  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^5$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  представляет собой водород, и оба  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой фтор.

[070] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо А содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и причем Y<sup>b</sup> присоединен к атому углерода кольца А.

[071] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенное 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атомов N. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенное 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее один атом N, например пиридинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенное 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее два атома N, например пиридазинил, пиримидинил и пиазинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенное 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее три атома N, например 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, тиминил и урацил.

[072] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет

собой



где:

каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил,  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-NHR^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-C(O)NHR^{12}$ ;

$R^{11}$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил или  $C_3-C_6$ циклоалкил;

$R^{12}$  представляет собой водород,  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил или  $C_3-C_6$ циклоалкил; и

$m$  равно 0, 1 или 2.

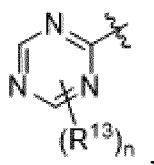
[073] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равен 0.

[074] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород, фтор, хлор,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-C(O)NH_2$ .

[075] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород, фтор, хлор,  $-CN$  или  $C_1-C_3$ алкил.

[076] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{10}$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{10}$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой  $-C(O)NH_2$ .

[077] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой



где:

каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил,  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-NHR^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-C(O)NHR^{12}$ ;

$R^{11}$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил или  $C_3-C_6$ циклоалкил;

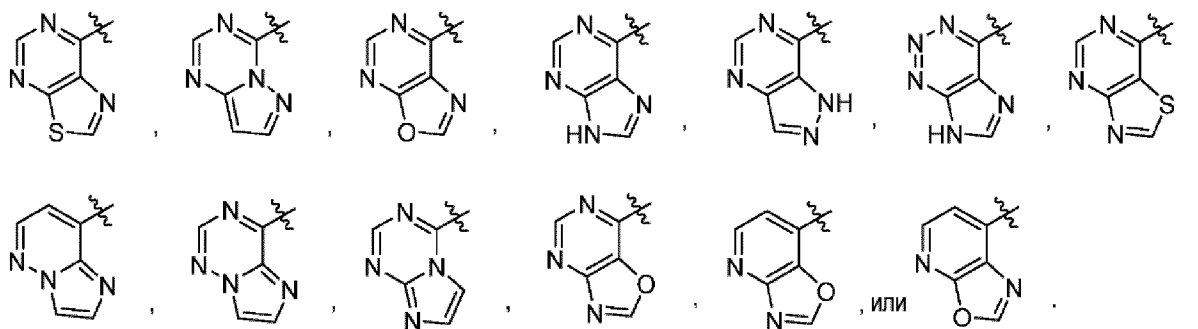
$R^{12}$  представляет собой водород,  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил или  $C_3-C_6$ циклоалкил; и

$n$  равно 0, 1 или 2.

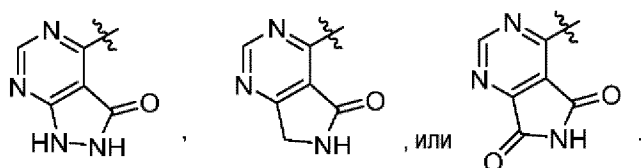
[078] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $n$  равно 0.

[079] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водород, фтор, хлор,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или





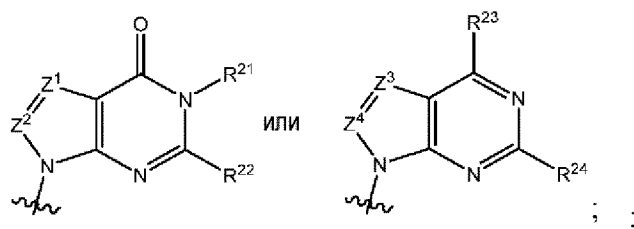
[085] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А может содержать 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо (например, пиримидиновое кольцо), конденсированное с неароматическим кольцом, таким как:



[086] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо В представляет собой необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо В содержит по меньшей мере два атома N в кольце. Например, WO2017/027645 и WO2017/027646 описывают разнообразные 9-членные бициклические гетероарильные кольца. WO2017/027645 и WO2017/027646 включены сюда посредством ссылок в полном объеме.

[087] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо В представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 3-5 атомов N; и Y<sup>a</sup>-содержащее 5-членное кольцо присоединено к атому азота кольца В.

[088] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо В представляет собой:



Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup>, каждый независимо, представляют собой N или CR<sup>20</sup>;

R<sup>21</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

R<sup>23</sup> представляет собой водород или -NH<sub>2</sub>; и

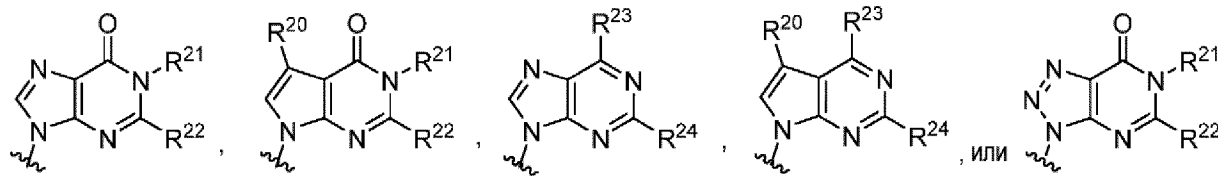
R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, и R<sup>24</sup>, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил.

[089] В некоторых вариантах осуществления изобретения Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup>, каждый

независимо, представляют собой N, CH или CF;

$R^{21}$  представляет собой водород или  $-CH_3$ ; и  $R^{22}$  и  $R^{24}$ , каждый независимо, выбирают из водорода,  $-NH_2$  или  $-CH_3$ .

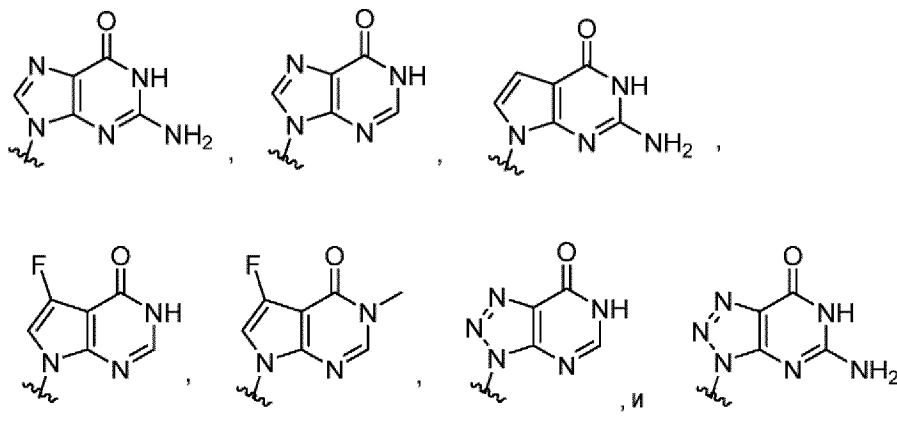
[090] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо В представляет собой 9-членное бициклическое гетероарильное кольцо, имеющее следующие структуры:



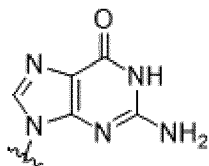
где  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$  имеют значения, описанные в данном документе.

[091] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{20}$  представляет собой водород или фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{21}$  представляет собой водород или  $-CH_3$ , и  $R^{22}$  представляет собой водород,  $-NH_2$  или  $-CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{23}$  представляет собой водород или  $-NH_2$ , и  $R^{24}$  представляет собой водород,  $-NH_2$  или  $-CH_3$ .

[092] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо В выбирают из:



[093] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо В представляет собой:



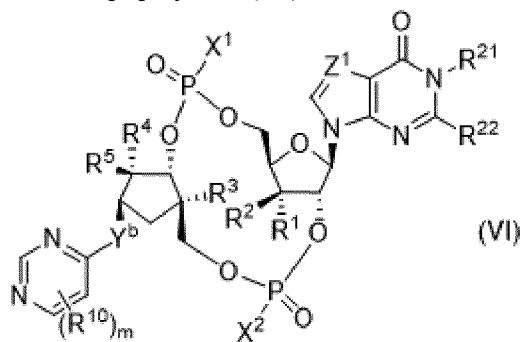
[094] Кольцо А и кольцо В в описанных в данном документе соединениях могут быть необязательно замещены. Когда кольцо А или кольцо В замещено, тогда заместитель представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)N(R^{12})_2$ , и  $-SO_2N(R^{12})_2$ ; или два соседних заместителя, взятые вместе с промежуточными кольцевыми атомами, образуют 4-8-членное кольцо; где  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; и  $R^{12}$  представляет собой водород,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил.

[095] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А и кольцо В может быть необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, -ОН, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub> или -C(O)NH<sub>2</sub>.

[096] В некоторых вариантах осуществления изобретения два соседних заместителя в кольце А или кольце В, взятые вместе с промежуточными атомами кольца, образуют 4-8-членное кольцо, где 4-8-членное кольцо может быть насыщенным или частично ненасыщенным, циклоалифатическим или гетероциклическим кольцами.

[097] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (VI):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>1</sup> представляет собой -SH или -ОН;

X<sup>2</sup> представляет собой -SH или -ОН;

Y<sup>b</sup> представляет собой -O-, -S-, -NH- или -NMe-;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор, -ОН или -OR<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>3</sup> представляет собой водород; R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор или -ОН; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> взяты вместе с образованием -CH<sub>2</sub>O-;

R<sup>5</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

каждый R<sup>10</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, -OR<sup>11</sup>, -NHR<sup>11</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub> или -C(O)NHR<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

R<sup>12</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

m равно 0, 1 или 2;

Z<sup>1</sup> представляет собой N, CH или CF;

R<sup>21</sup> представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>; и

R<sup>22</sup> представляет собой водород, -NH<sub>2</sub> или -CH<sub>3</sub>.

[098] В некоторых вариантах осуществления изобретения X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> представляют

собой -SH; и атом фосфора каждой фосфоротиоатной связи является хиральным и независимо представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

[0099] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -SH; и атом фосфора каждой фосфоротиоатной связи представляет собой  $R_p$ .

[0100] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -OH.

[0101] В некоторых вариантах осуществления изобретения один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой -OH, а другой представляет собой -SH; и атом фосфора фосфоротиоатной связи является хиральным и представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

[0102] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^b$  представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^b$  представляет собой -NH- или -NMe-.

[0103] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Z^1$  представляет собой N.

[0104] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -OH или  $-OCH_2CF_3$ , и  $R^2$  представляет собой водород или фтор.

[0105] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  представляет собой водород;  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -OH; и  $R^5$  представляет собой водород или фтор.

[0106] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с образованием  $-CH_2O-$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[0107] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  представляют собой водород.

[0108] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -OH или  $-OCH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор или -OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  собой фтор или -OH.

[0109] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^4$  представляет собой водород или фтор.

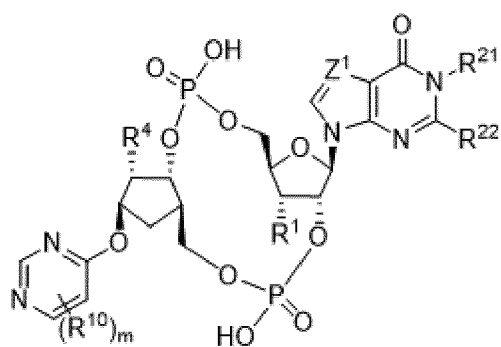
[0110] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равен 0.

[0111] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{21}$  представляет собой водород.

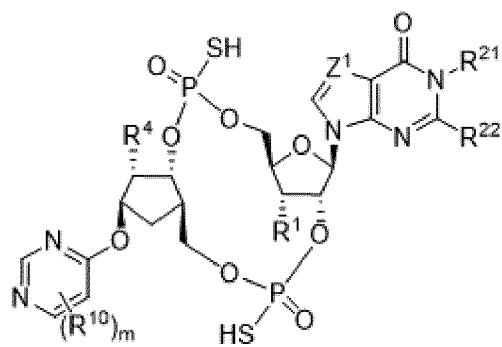
[0112] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{22}$  представляет собой  $-NH_2$ .

[0113] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулами от (VI-A) до (VI-D):

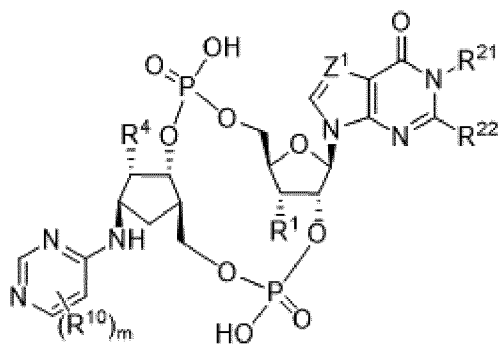




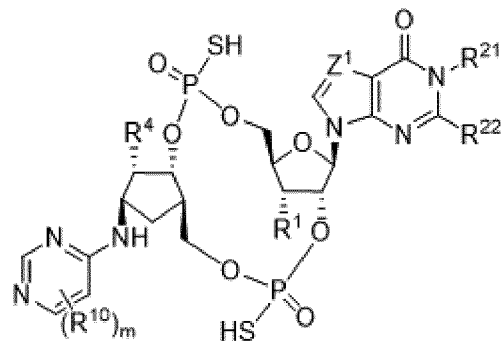
(VI-A)



(VI-B)



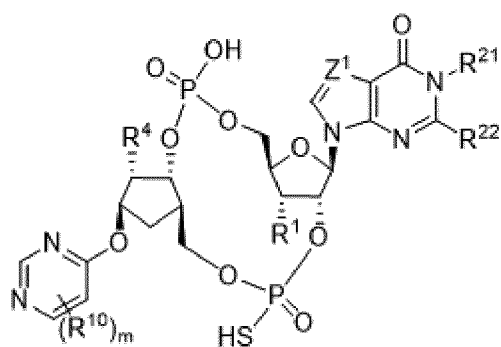
(VI-C)



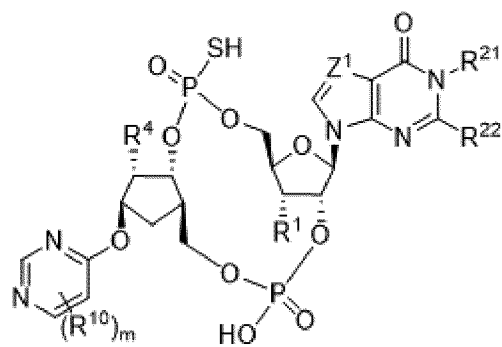
(VI-D)

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $Z^1$ , и  $m$  имеют значения, описанные в данном документе.

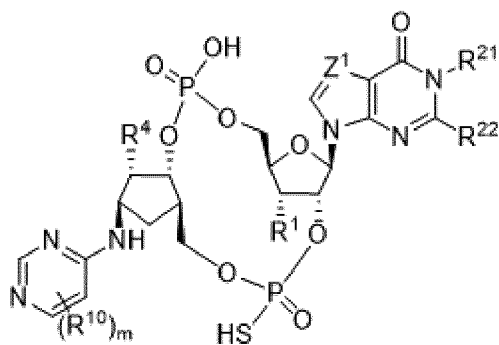
[0114] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулами от (VI-E) до (VI-H):



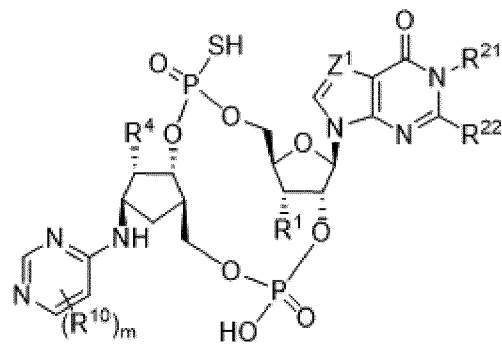
(VI-E)



(VI-F)



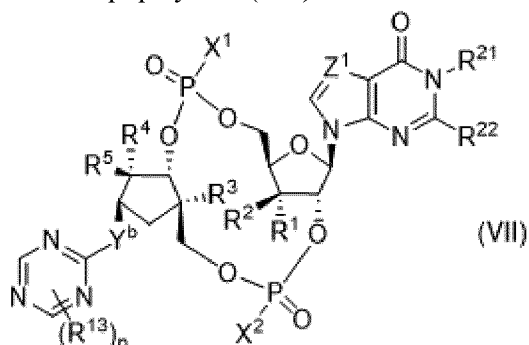
(VI-G)



(VI-H)

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $Z^1$ , и  $m$  имеют значения, описанные в данном документе.

[0115] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (VII):



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$X^1$  представляет собой -SH или -OH;

$X^2$  представляет собой -SH или -OH;

$Y^b$  представляет собой -NH- или -NMe-;

$R^1$  представляет собой водород, фтор, -OH или -OR<sup>b</sup>;

$R^2$  представляет собой водород или фтор;

$R^3$  представляет собой водород;  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -OH; или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с образованием -CH<sub>2</sub>O-;

$R^5$  представляет собой водород или фтор;

$R^b$  представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил,  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-NHR^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-C(O)NHR^{12}$ ;

$R^{11}$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил или  $C_3-C_6$ циклоалкил;

$R^{12}$  представляет собой водород,  $C_1-C_6$ алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил или  $C_3-C_6$ циклоалкил;

$n$  равно 0, 1 или 2;

$Z^1$  представляет собой  $N$ ,  $CH$  или  $CF$ ;

$R^{21}$  представляет собой водород или  $-CH_3$ ; и

$R^{22}$  представляет собой водород,  $-NH_2$  или  $-CH_3$ .

[0116] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $-SH$ ; и атом фосфора каждой фосфоротиоатной связи является хиральным и независимо представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

[0117] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $-SH$ ; и атом фосфора каждой фосфоротиоатной связи представляет собой  $R_p$ .

[0118] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $-OH$ .

[0119] В некоторых вариантах осуществления изобретения один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой  $-OH$ , а другой представляет собой  $-SH$ ; и атом фосфора фосфоротиоатной связи является хиральным и представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

[0120] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Y^b$  представляет собой  $-NH-$ .

[0121] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Z^1$  представляет собой  $N$ .

[0122] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор,  $-OH$  или  $-OCH_2CF_3$ , и  $R^2$  представляет собой водород или фтор.

[0123] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  представляет собой водород;  $R^4$  представляет собой водород, фтор или  $-OH$ ; и  $R^5$  представляет собой водород или фтор.

[0124] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с образованием  $-CH_2O-$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[0125] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  представляют собой водород.

[0126] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор,  $-OH$  или  $-OCH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой водород, фтор или  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  собой фтор или  $-OH$ .

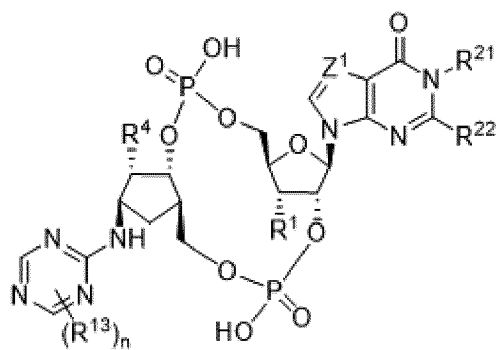
[0127] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^4$  представляет собой водород, фтор или  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^4$  представляет собой водород или фтор.

[0128] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $n$  равно 0.

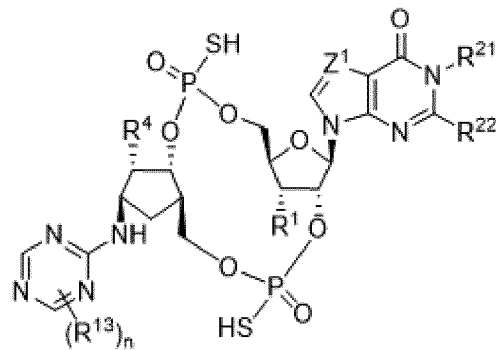
[0129] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{21}$  представляет собой водород.

[0130] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{22}$  представляет собой  $-NH_2$ .

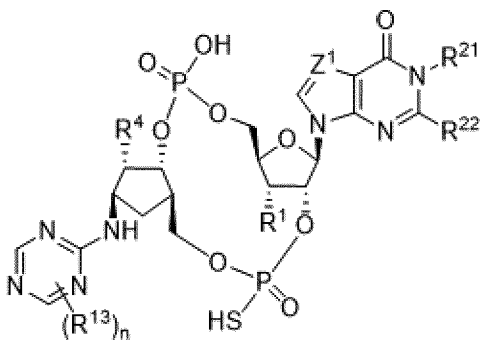
[0131] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представлено формулами от (VII-A) до (VII-D):



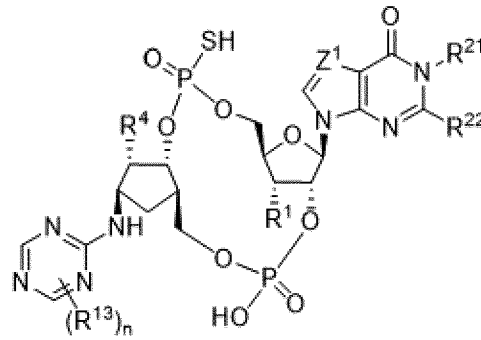
(VII-A)



(VII-B)



(VII-C)

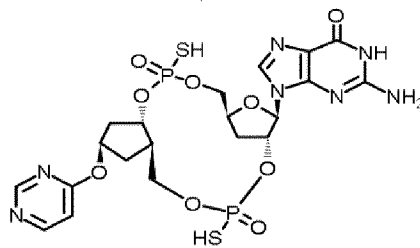


(VII-D)

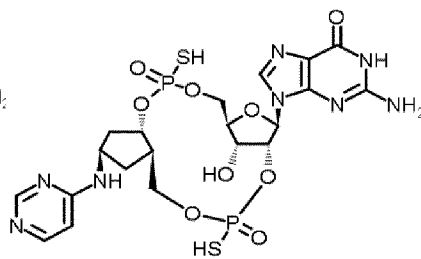
или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $Z^1$ , и  $n$  имеют значения, описанные в данном документе.

[0132] Типичные примеры соединений формулы (I) проиллюстрированы в Таблице 1.

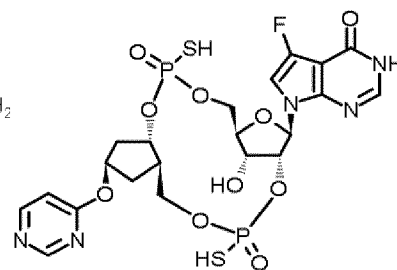
Таблица 1



I-1a



I-2a



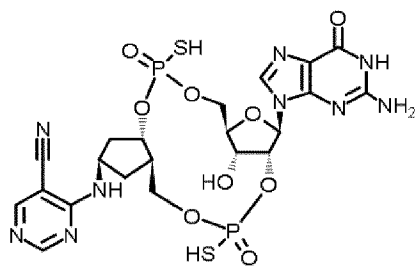
I-3a

I-1b

I-2b

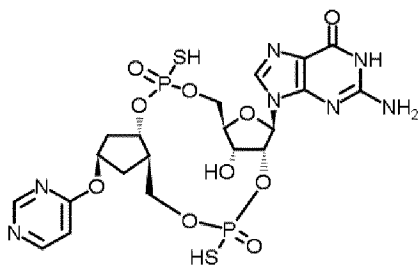
I-3b

I-1c



I-4a

I-4b

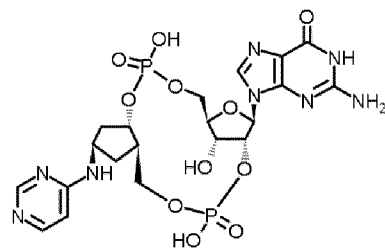


I-5a

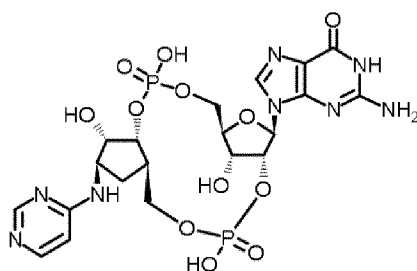
I-5b

I-5c

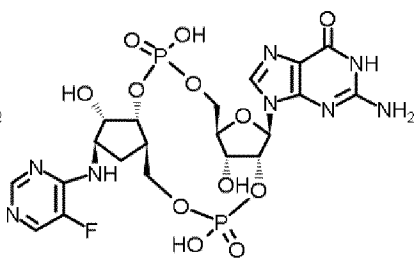
I-5d



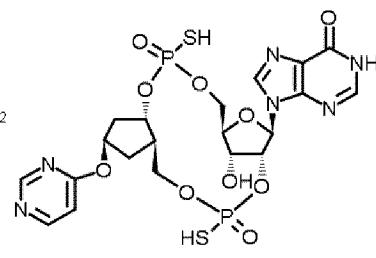
I-6



I-7



I-8

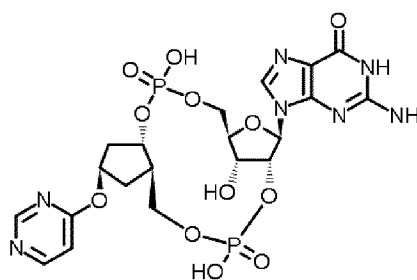


I-9a

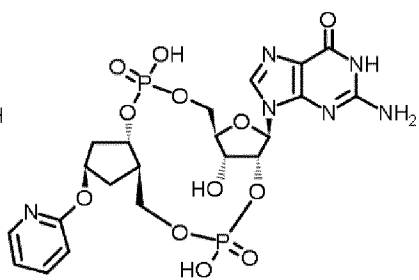
I-9b

I-9c

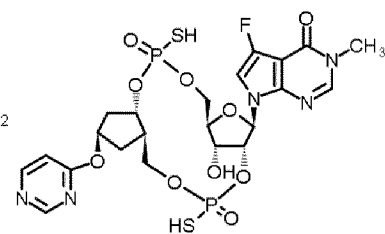
I-9d



I-10

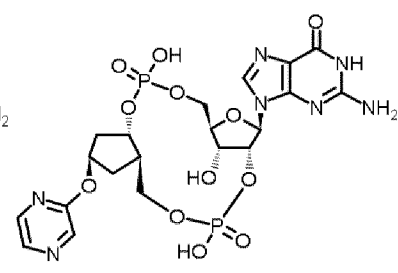
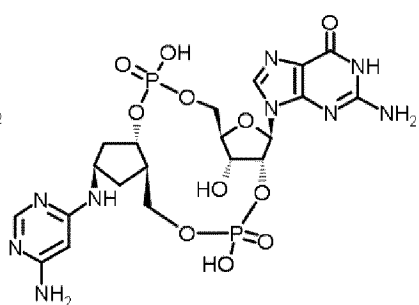
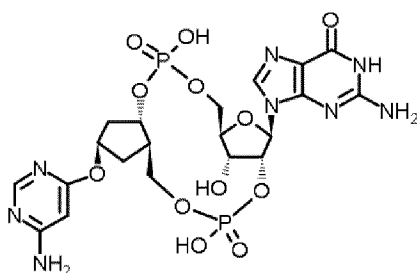


I-11

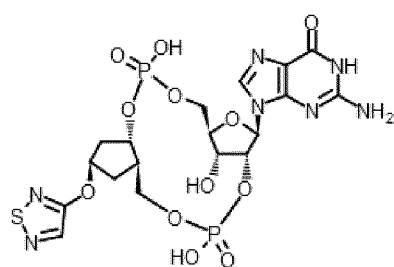


I-12a

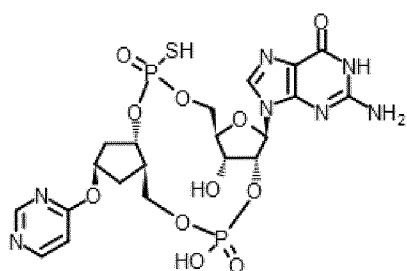
I-12b



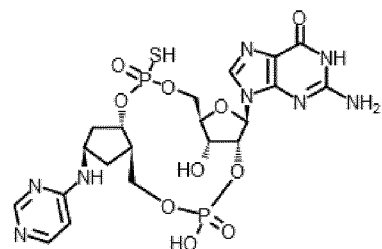
I-13



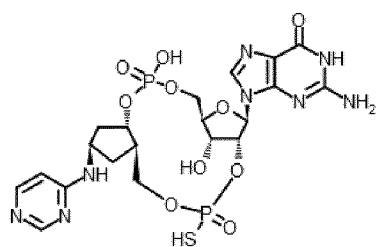
I-14



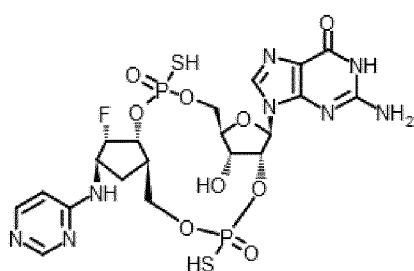
I-15



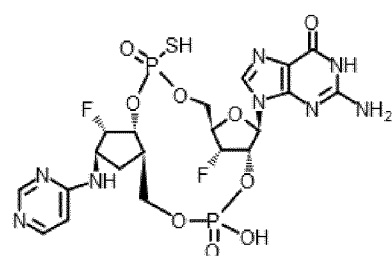
I-16



I-17



I-18



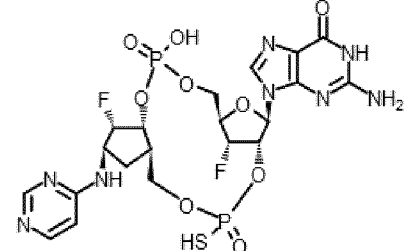
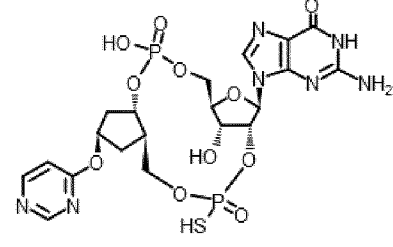
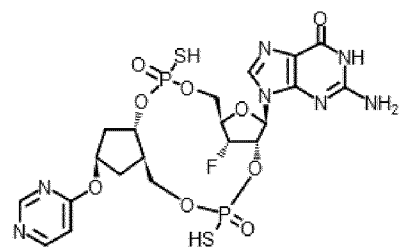
I-19a

I-20a

I-21

I-19b

I-20b



I-22a

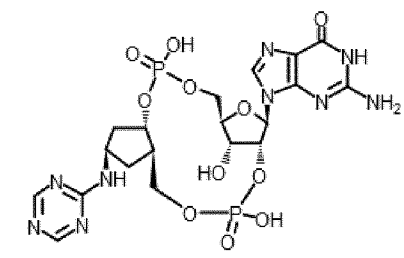
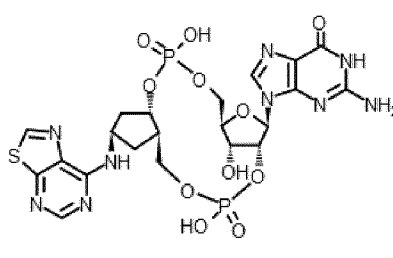
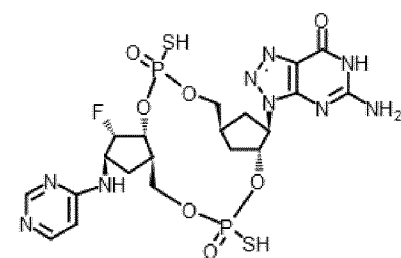
I-23a

I-24a

I-22b

I-23b

I-24b

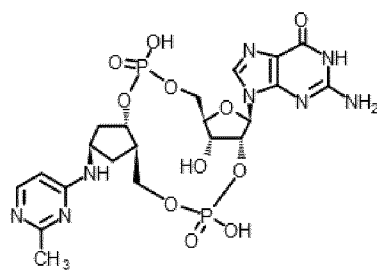


I-25a

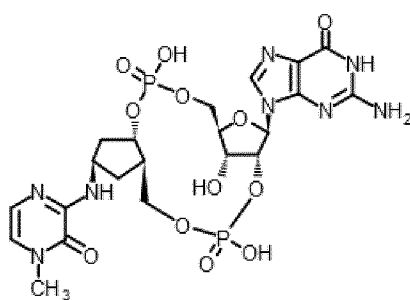
I-26

I-27

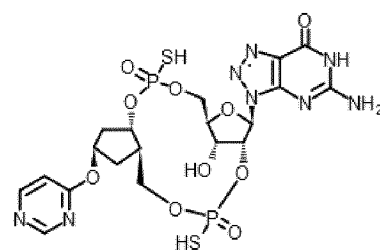
I-25b



I-28



I-29

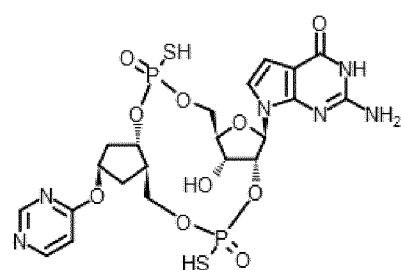


I-30a

I-30b

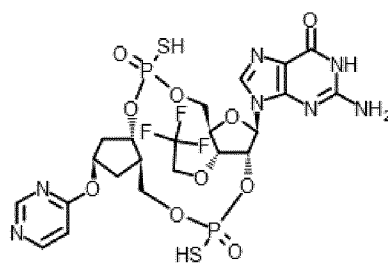
I-30c

I-30d



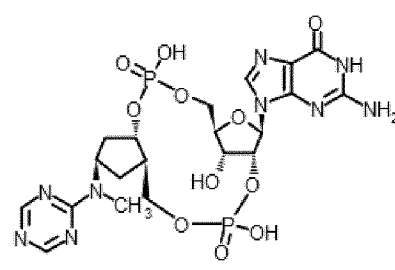
I-31a

I-31b

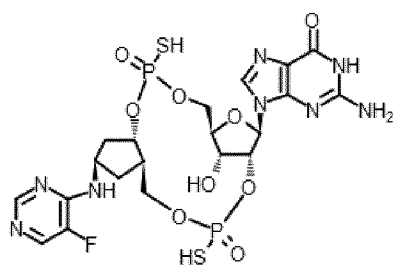


I-32a

I-32b

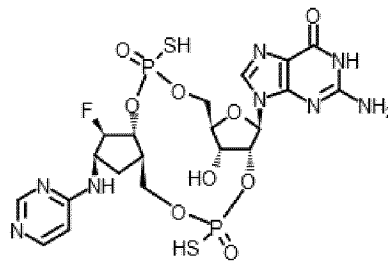


I-33



I-34a

I-34b

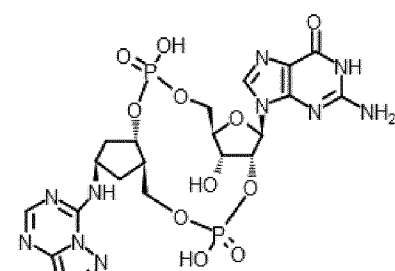


I-35a

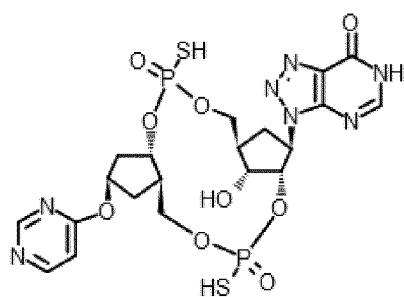
I-35b

I-35c

I-35d



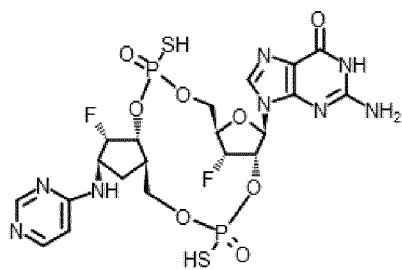
I-36



I-37a

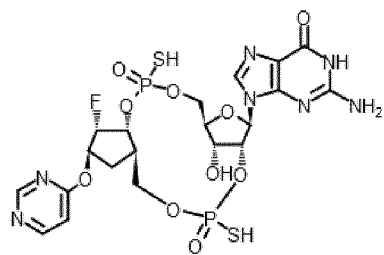
I-37b

I-37c



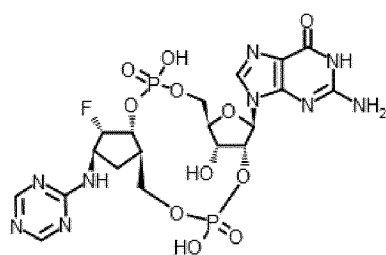
I-38a

I-38b

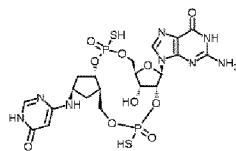


I-39a

I-39b

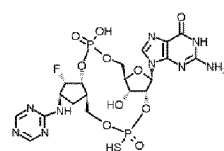


I-40

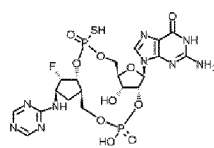


I-41a

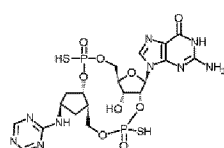
I-41b



I-42

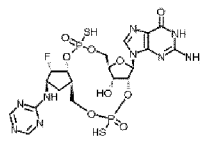


I-43

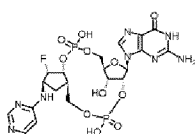


I-44a

I-44b



I-45



I-46



[0133] В Таблице 1 некоторые структуры соответствуют более чем одному соединению. В данных случаях соединения являются диастереоизомерами друг друга.

[0134] Соединения в Таблице 1 также могут быть идентифицированы следующими химическими названиями:

| Соединение  | Название                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-1a</b> | 2-амино-9-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 2-амино-9-[(2R,5S, 7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 2-амино-9-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR, 14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 2-амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10- диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |
| <b>I-1b</b> | 2-амино-9-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пента оксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 2-амино-9- [(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или 2-амино-9-[(2S,5S,7R, 8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или 2-амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-                                                                                                  |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>I-1c</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-2a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-</p>                                                                       |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]<br>]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>I-2b</b> | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-<br>14-(пиримидин-4-<br>иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,<br>9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-<br>14-(пиримидин-4-<br>иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,<br>9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-<br>14-(пиримидин-4-<br>иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,<br>9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-<br>14-(пиримидин-4-<br>иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10<br>]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |
| <b>I-3a</b> | 5-фтор-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-1<br>4-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,<br>11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-он или<br>5-фтор-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-<br>гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или<br>5-фтор-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,<br>12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или 5-фтор-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>I-3b</b> | 5-фтор-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-он или 5-фтор-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или 5-фтор-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или 5-фтор-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-он |
| <b>I-4a</b> | 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил или                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | <p>4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил</p>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>I-4b</b> | <p>4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил или 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил</p> |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-5a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-5b</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-</p>                                                                                                                                          |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]п<br>ентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>I-5c</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-5d</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | 11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он,<br>или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-<br>14-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]п<br>ентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>I-6</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-<br>тригидрокси-2,10-диоксидо-14- (пиримидин-4-иламино)декагидро-<br>5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]<br>пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>I-7</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-<br>диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-<br>5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>I-8</b>  | 2-амино-9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)<br>амино]-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидодекагидро-<br>5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-<br>ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>I-9a</b> | 9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-<br>(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,<br>11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он<br>или 9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-<br>(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,<br>11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он,<br>или 9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-<br>(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,<br>11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он,<br>или 9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-<br>(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,<br>11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |



|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-9b</b> | <p>9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или 9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или 9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-9c</b> | <p>9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или 9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или 9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-9d</b> | <p>9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или 9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или 9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |
| <b>I-10</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>I-11</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиридин-2-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>I-12a</b> | 5-фтор-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или 5-фтор-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или 5-фтор-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-                                                                                                                                                                                                                |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]п<br>ентаоксидифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или<br>5-фтор-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-<br>14-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]п<br>ентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4Н-<br>пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>I-12b</b> | 5-фтор-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-1<br>4-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,<br>11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или<br>5-фтор-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-<br>16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или<br>5-фтор-7-[(2S,5R,7R,<br>8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]п<br>ентаоксидифосфациклотетрадецин-7-<br>ил]-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или<br>5-фтор-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-<br>14-(пиримидин-4-<br>илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]п<br>ентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4Н-<br>пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он |
| <b>I-13</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(6-аминопиримидин-4-<br>ил)окси]-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидодекагидро-<br>5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,<br>10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>I-14</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(6-аминопиримидин-4-<br>ил)амино]-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидодекагидро-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>I-15</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиразин-2-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>I-16</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(1,2,5-тиадиазол-3-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>I-17</b>  | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он     |
| <b>I-18</b>  | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он   |
| <b>I-19a</b> | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или 2-амино-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-19b</b> | <p>2-амино-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>I-20a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p> |
| <b>I-20b</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p> |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>I-21</b>  | 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>I-22a</b> | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |
| <b>I-22b</b> | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-<br>(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-<br>(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |
| <b>I-23a</b> | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-<br>диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-<br>диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                              |
| <b>I-23b</b> | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-<br>диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-<br>диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                              |
| <b>I-24a</b> | 2-амино-9-[(5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                    |
| <b>I-24b</b> | 2-амино-9-[(5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2-гидрокси-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>I-25a</b> | <p>5-амино-3-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он</p> |
| <b>I-25b</b> | <p>5-амино-3-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 |





|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>I-30b</b> | <p>5-амино-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он</p> |
| <b>I-30c</b> | <p>5-амино-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он</p> |
| <b>I-30d</b> | 5-амино-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или</p> <p>5-амино-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он</p>                                                                                                        |
| <b>I-31a</b> | <p>2-амино-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или</p> <p>2-амино-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или</p> <p>2-амино-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или</p> <p>2-амино-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он</p> |
| <b>I-31b</b> | <p>2-амино-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или</p> <p>2-амино-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или</p> <p>2-амино-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он или</p> <p>2-амино-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>I-32a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-32b</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>I-33</b>  | <p>2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-тригидрокси-14-[метил(1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2,10-диоксидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>I-34a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-34b</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br/> 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br/> 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>I-35a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br/> 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br/> 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br/> 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-35b</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br/> 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br/> 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>I-35c</b> | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |
| <b>I-35d</b> | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-<br>2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-<br>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-<br>1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-                                                                                                                                                                                     |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>I-36</b>  | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>I-37a</b> | 3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или<br>3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или<br>3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или<br>3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он |
| <b>I-37b</b> | 3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или<br>3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или<br>3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или                                                                                                                                                                                                                                                        |



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>I-37c</b> | 3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или<br>3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или<br>3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или<br>3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4Н-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он |
| <b>I-38a</b> | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                             |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>I-38b</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>                         |
| <b>I-39a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-39b</b> | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>                                                                             |
| <b>I-40</b>  | <p>2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>I-41a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-[(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)амино]-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-[(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)амино]-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-[(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)амино]-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-[(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)амино]-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-</p> |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>I-41b</b> | <p>2-амино-9-{(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-[(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)амино]-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-{(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-[(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)амино]-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-{(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-[(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)амино]-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-{(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-[(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)амино]-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-42</b>  | <p>2-амино-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>I-43</b>  | <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>I-44a</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-44b</b> | <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или</p> <p>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> |
| <b>I-45</b>  | 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | 2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или<br>2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанил-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он |
| <b>I-46</b> | 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

[0135] Когда соединение формулы (I) включает две фосфоротиоатные связи, каждый атом фосфора может быть  $R_p$  или  $S_p$ . Таким образом, существует четыре диастереомера для соединения по отношению к хиральным атомам фосфора  $R_pS_p$ ,  $R_pR_p$ ,  $S_pS_p$  и  $S_pR_p$ . Каждый номер соединения, указанный в Таблице 1 (например, I-1a, I-1b или I-1c), относится к одному диастереомеру. Абсолютная стереохимия фосфоротиоатных связей в соединениях не была определена, и номер соединения относится к одному из четырех возможных диастереомеров.

[0136] Когда соединение (I) находится в форме соли, типично соль представляет собой фармакологически приемлемую соль. Примеры включают соли с неорганическим основанием, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой и соли с основной или кислой аминокислотой.

[0137] Подходящие примеры солей с неорганическим основанием включают соли щелочных металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль и т. п.; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и т. п.; соль алюминия и соль аммония.

[0138] Подходящие примеры солей с органическим основанием включают соли триметиламина, триэтиламина, пиридина, пиколина, этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina, трометаминa [трис (гидроксиметил)метиламина], трет-бутиламина,

циклогексиламина, бензиламина, дициклогексиламина и N, N-дибензилэтилендиамина.

[0139] Подходящие примеры соли с неорганической кислотой включают соли с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой и фосфорной кислотой.

[0140] Подходящие примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой и п-толуолсульфоновой кислотой.

[0141] Подходящие примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином и орнитином.

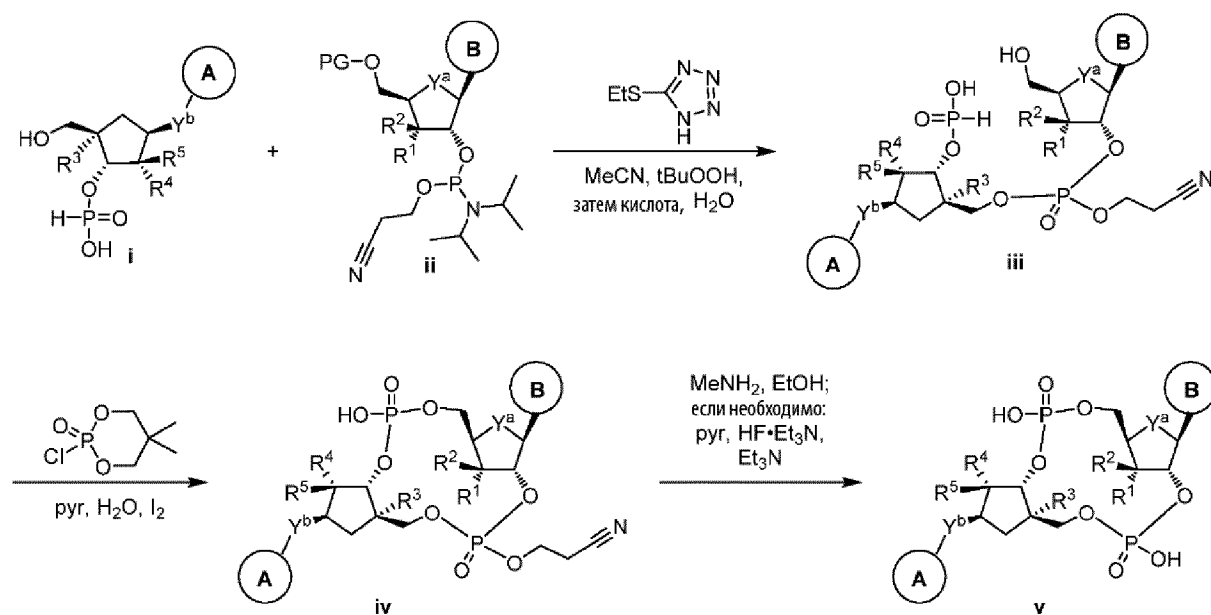
[0142] Подходящие примеры солей с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой и глутаминовой кислотой.

[0143] Когда соединение формулы (I) находится в форме соли, в одном варианте осуществления изобретения, соль представляет собой соль с триэтиламином или натрием. В некоторых вариантах осуществления изобретения соль представляет собой натриевую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения соль представляет собой триэтиламиную соль.

#### Общие синтетические способы и промежуточные соединения

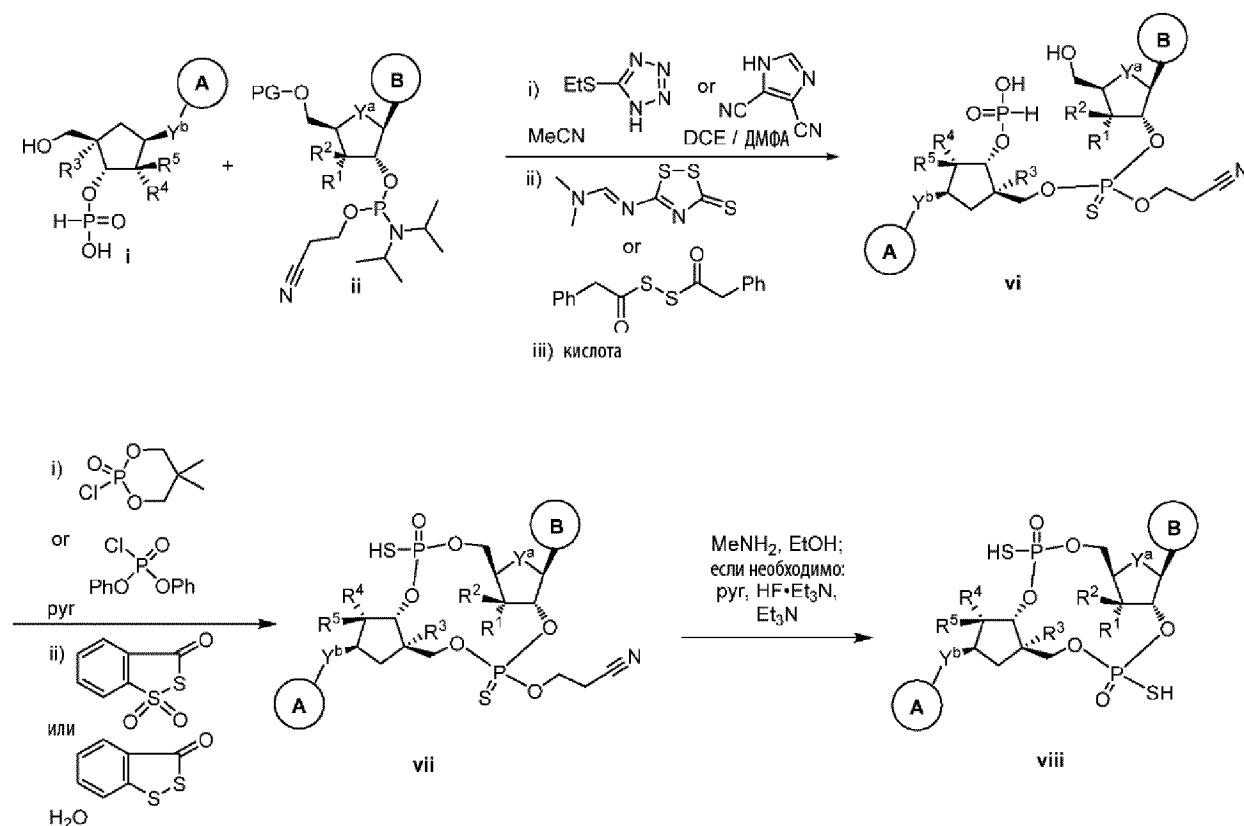
[0144] Соединения по данному изобретению могут быть получены спос обоими, известными специалисту в данной области техники и/или со ссылкой на схемы, проиллюстрированные ниже, и синтетические примеры. См. например, Org. Lett., 2010, 12 (14), стр. 3269-3271; WO 2017/075477 (A1). Исходные материалы и промежуточные продукты приобретают из коммерческих источников, получены с помощью опубликованных методик или иллюстрированных ниже. Иллюстративные синтетические пути приведены на схемах ниже и в Примерах.

Схема 1: Общий путь получения циклических дифосфатов



[0145] На Схеме 1 проиллюстрирован общий путь получения соединений формулы **v** из производного цикlopентана и соответствующим образом защищенного Н-фосфоната **i** (где  $R^4$  представляет собой защищенный силилом гидроксил, водород, фтор или взят вместе с  $R^3$  с образованием  $OCH_2$ ,  $R_3$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой водород или фтор), который сочетают с соответствующим образом защищенным соединением **ii** с фосфорамидитной функциональной группой в положении 2' в присутствии слабой кислоты, такой как этилтиотетразол. Полученный фосфитный эфир окисляется трет-бутилпероксидом водорода или другим окислителем. Удаление защитной группы на кислороде 5' с помощью  $AcOH$ /воды, если защитная группа представляет собой диметокситритиловый эфир, или с ТФУ/водой, если защитная группа на основе силила (где  $R^1$  и OPG соединены с помощью  $OSi(iPr)_2OSi(iPr)_2O$ ) дает фосфатный эфир **iii**. Обработка соединения **iii** 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксидом или другим сочетающим агентом с последующим окислением йодом или другим мягким окислителем дает защищенный циклический дифосфат **iv**. Удаление защитных групп из фосфата и колец A и B осуществляют путем обработки метиламином в этаноле. Удаление любых защитных групп на основе силила осуществляют с помощью фтористого водорода-триэтиламина и приводит к получению полностью незащищенного циклического дифосфатного соединения **v**.

Схема 2: Общий путь получения циклических дифосфоротиоатов



[0146] На Схеме 2 проиллюстрирован общий путь получения дифосфоротиоатных соединений формулы **viii** из производного цикlopентана и соответствующим образом защищенного Н-фосфоната **i** (где  $R^4$  представляет собой защищенный силилом гидроксил,



ix + x  $\xrightarrow[\text{iii) кислота}]{\text{i) EtS-N}_3, \text{ii) MeCN, tBuOOH (X}^1\text{=O)}}$  xi

ii)  $\text{O}=\text{P}(\text{Cl})_2$  или  $\text{O}=\text{P}(\text{Cl})_2$  : ii)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{I}_2$  ( $\text{X}^2\text{=OH}$ )  
 или  
 ii)  $\text{O}=\text{P}(\text{Cl})_2$  или  $\text{O}=\text{P}(\text{Cl})_2$  : ii)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{I}_2$  ( $\text{X}^2\text{=SH}$ )

xii  $\xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}]{\text{MeNH}_2, \text{EtOH}; \text{Если необходимо: руг, HF}}$  II

X<sup>1</sup> = O или S  
 X<sup>2</sup> = OH или SH

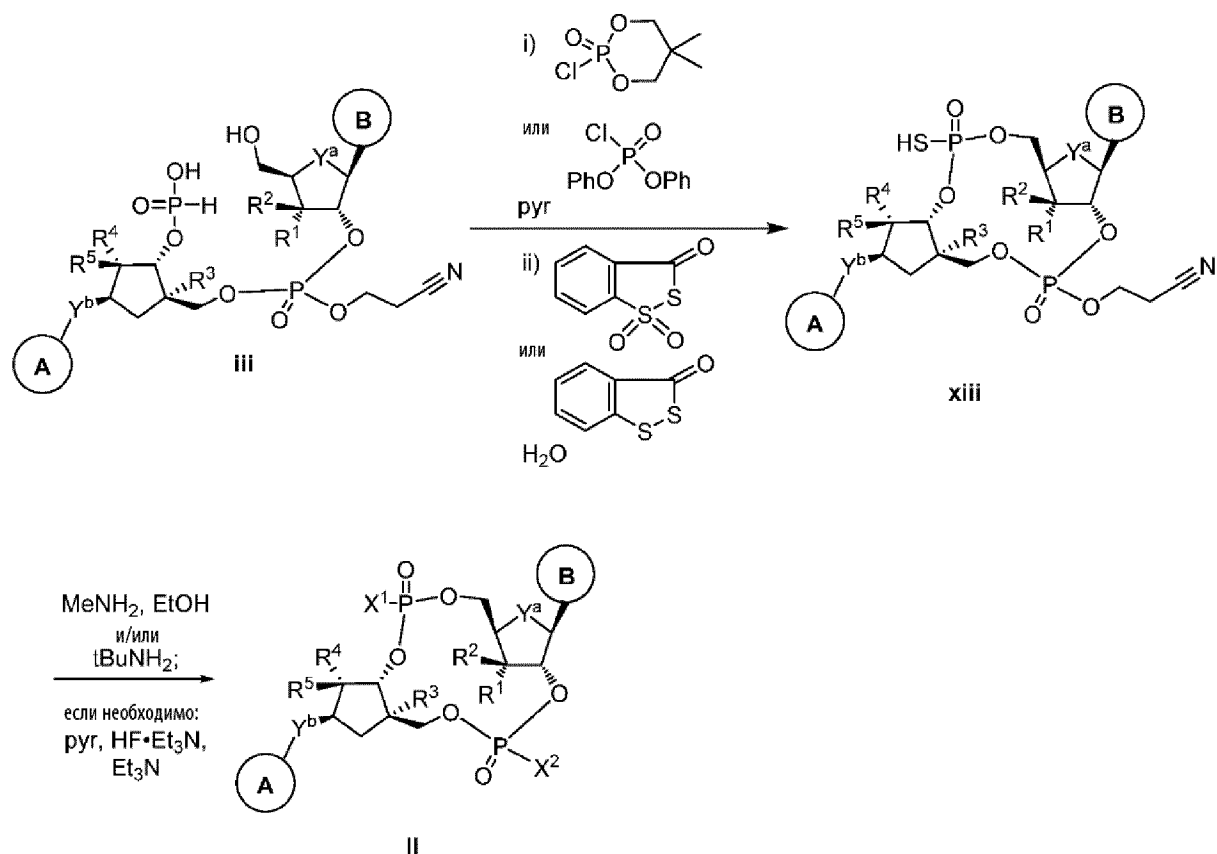
X<sup>1</sup> = OH или SH  
 X<sup>2</sup> = OH или SH

[0147] На Схеме 3 проиллюстрирован альтернативный путь получения соединений формулы **II**. Когда  $X^1$  и  $X^2$  оба представляют собой ОН, Н-фосфонат **ix** сочетают с полученным из цикlopентана и соответствующим образом защищенным фосфорамидитом **x** (где  $R^4$  представляет собой защищенный силилом гидроксил, водород, фтор, или взят вместе с  $R^3$  с образованием  $OCH_2$ ,  $R^3$  представляет собой Н) в присутствии мягкой кислоты, такой как этилтиотетразол. Полученный фосфитный эфир окисляется трет-бутилпероксидом водорода или другим окислителем. Удаление защитной группы на

кислороде 5' с помощью  $\text{AcOH}$ /воды, если защитная группа представляет собой диметокситритиловый эфир, или с ТФУ/водой, если защитная группа на основе силила дает фосфатный эфир **xi**. Обработка соединения **xi** 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксидом или другим сочетающим агентом с последующим окислением йодом или другим мягким окислителем дает защищенный циклический дифосфат **xii**. Удаление защитных групп из фосфата и колец А и В осуществляют путем обработки метиламином в этаноле. Удаление любых защитных групп на основе силила осуществляется с помощью фтористого водорода-триэтиламина и приводит к получению полностью незащищенного циклического дифосфатного соединения **II**, где  $\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  оба представляют собой  $\text{OH}$ .

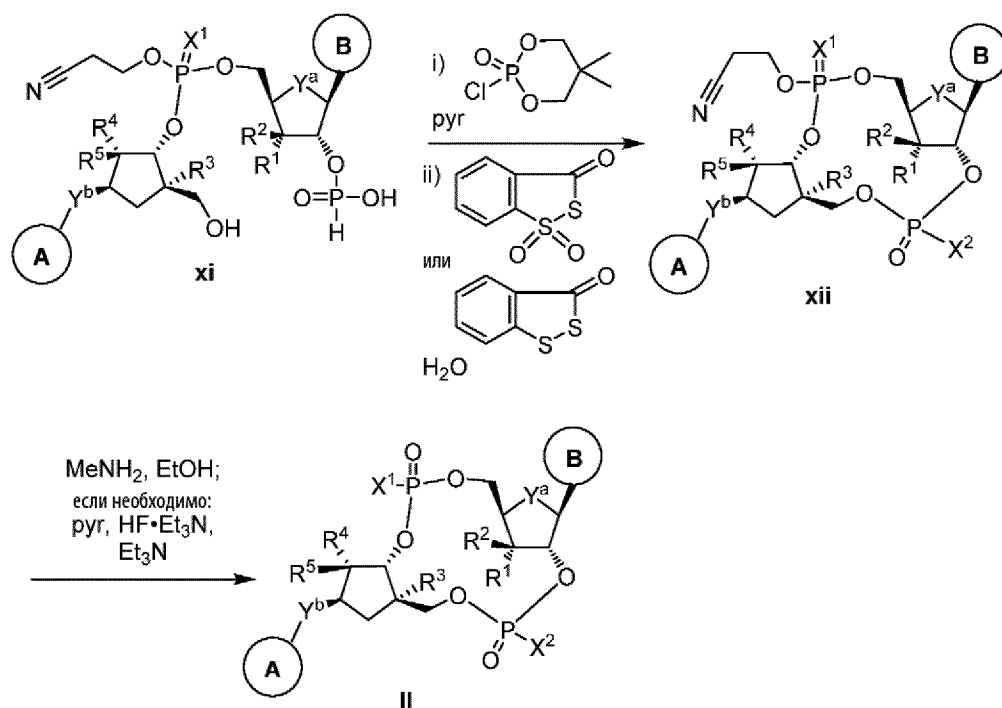
[0148] Соединения формулы **II**, где  $\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  представляют собой  $\text{SH}$ , могут быть получены аналогичным способом. Н-фосфонат **ix** сочетают с полученным из цикlopentана и соответствующим образом защищенным фосфорамидитом **x** (где  $\text{R}^4$  представляет собой защищенный силилом гидроксил, водород, фтор, или взят вместе с  $\text{R}^3$  с образованием  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{H}$ ) в присутствии мягкой кислоты, такой как этилтиотетразол. Полученный фосфитный эфир окисляют до фосфоротиоата с использованием реагента для переноса серы (такого как ((диметиламинометилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион). Удаление защитной группы на кислороде 5' с помощью  $\text{AcOH}$ /воды, если защитная группа представляет собой диметокситритиловый эфир, или с ТФУ/водой, если защитная группа на основе силила дает фосфоротиоат **xi**. Обработка соединения **xi** 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксидом или другим сочетающим агентом с последующей обработкой реагентом для переноса серы (таким как 3Н-1,2-бензодитиол-3-1,1-диоксид или 3Н-1,2-бензодитиол-3-он) дает циклический дифосфоротиоат **xii**. Удаление защитных групп из фосфоротиоата и колец А и В осуществляют путем обработки метиламином в этаноле. Удаление любых защитных групп на основе силила осуществляется с помощью фтористого водорода-триэтиламина и приводит к получению полностью незащищенного циклического дифосфоротиоатного соединения **II**, где  $\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  оба представляют собой  $\text{SH}$ .

Схема 4: Путь получения циклических монофосфоротиоатов



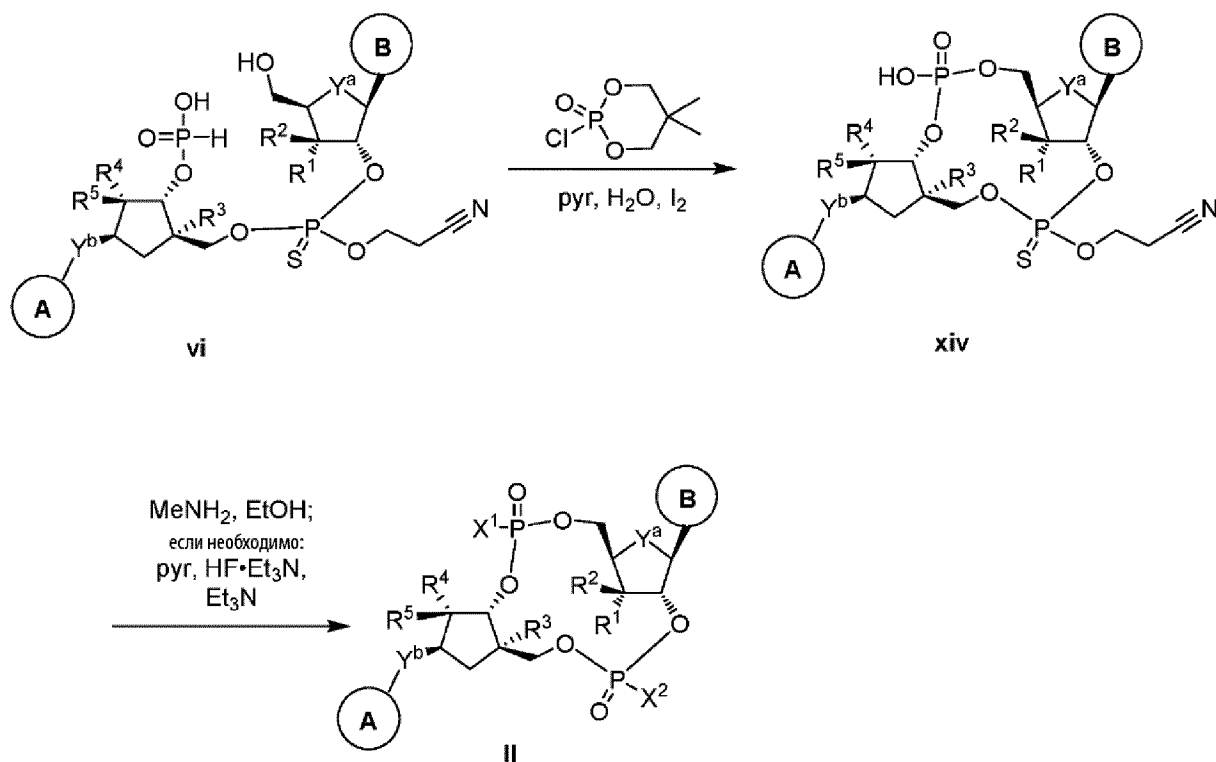
[0149] На Схеме 4 проиллюстрирован синтез монофосфоротиаата (соединение **II**, где  $\text{X}^1$  представляет собой SH, и  $\text{X}^2$  представляет собой OH). Обработка соединения **iii** 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксидом или дифенилхлорфосфатом с последующей обработкой реагентом для переноса серы (таким как 3Н-1,2-бензодитиол-3-1,1-диоксид или 3Н-1,2-бензодитиол-3-он) дает циклический монофосфоротиаат **xiii**. Удаление защитных групп из фосфата и колец А и В осуществляют путем обработки метиламином в этаноле и/или трет-бутиламином. Удаление любых защитных групп на основе силила осуществляют с помощью фтористого водорода-триэтиламина и приводит к получению полностью незащищенного циклического монофосфоротиаатного соединения **II**, где  $\text{X}^1$  представляет собой SH, и  $\text{X}^2$  представляет собой OH.

Схема 5: Альтернативный путь получения циклических монофосфоротиаатов



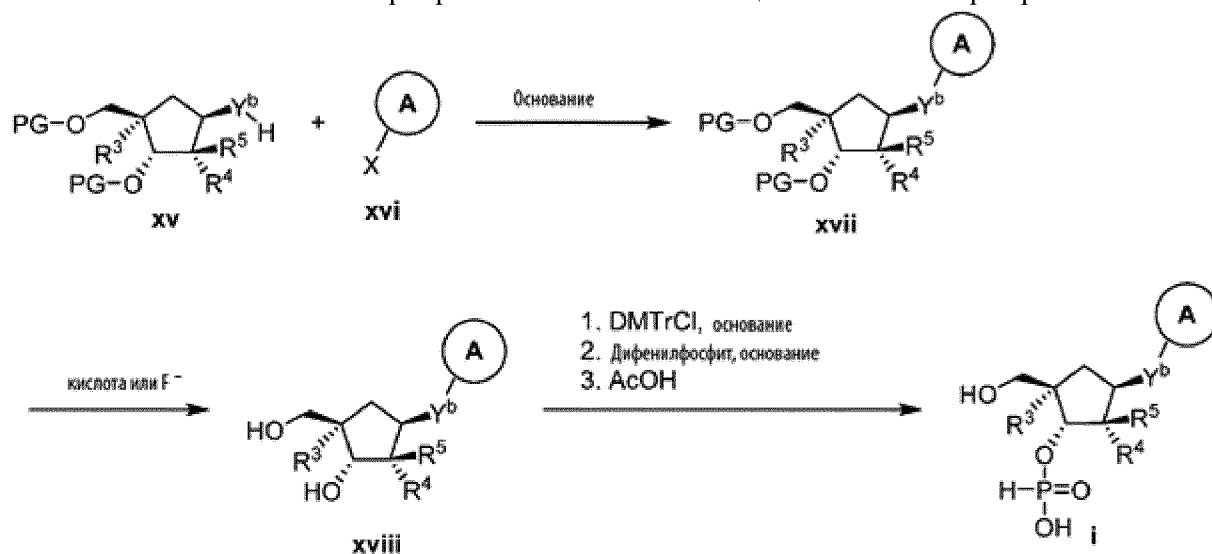
[0150] На Схеме 5 проиллюстрирован синтез монофосфоротиоата (соединение **II**, где X<sup>1</sup> представляет собой OH, и X<sup>2</sup> представляет собой SH). Обработка соединения **xi**, где X<sup>1</sup> представляет собой O, 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксидом или другим сочетающим агентом с последующей обработкой реагентом для переноса серы (таким как 3H-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксид или 3H-1,2-бензодитиол-3-он) дает циклический монофосфоротиоат **xii** (X<sup>2</sup> представляет собой SH). Удаление защитных групп из фосфата и колец A и B осуществляют путем обработки метиламином в этаноле. Удаление любых защитных групп на основе силила осуществляют с помощью фтористого водорода-триэтиламина и приводит к получению полностью незащищенного циклического монофосфоротиоатного соединения **II**, где X<sup>1</sup> представляет собой OH и X<sup>2</sup> представляет собой SH.

Схема 6: Другой способ получения циклических монофосфоротиоатов



[0151] На Схеме 6 проиллюстрирован синтез монофосфотиоата (соединение II, где  $X^1$  представляет собой OH, и  $X^2$  представляет собой SH). Обработка соединения vi 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксидом или другим сочетающим агентом с последующим окислением йодом или другим мягким окислителем дает циклический монофосфотиоат xiv. Удаление защитных групп из тиофосфата и колец A и B осуществляют путем обработки метиламином в этаноле. Удаление любых защитных групп на основе силила осуществляют с помощью фтористого водорода-триэтиламина и приводит к получению полностью незащищенного циклического монофосфотиоатного соединения II, где  $X^1$  представляет собой OH и  $X^2$  представляет собой SH.

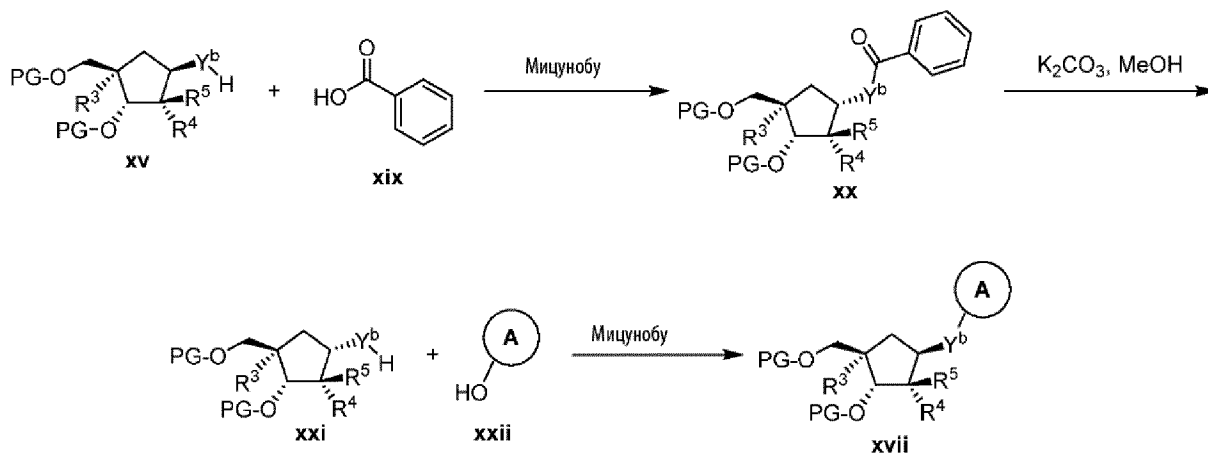
Схема 7: Синтез гетероарил N- и O-связанных цикlopentan-H-фосфонатов



[0152] На Схеме 7 проиллюстрирован общий путь получения промежуточного

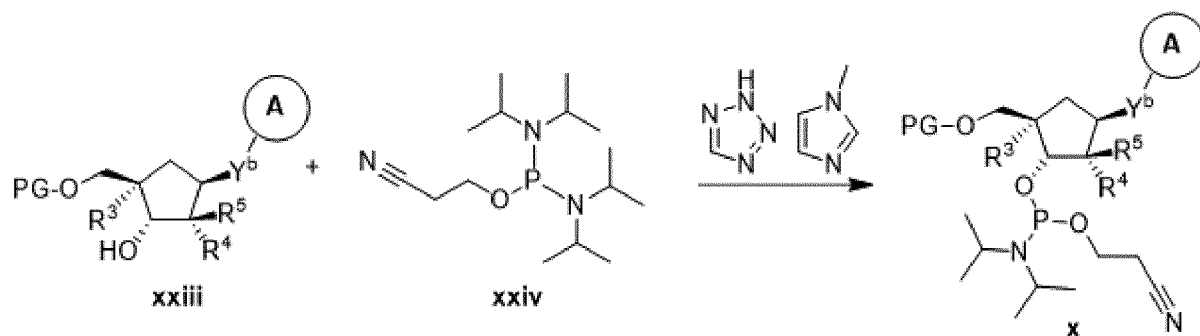
циклопентан Н-фосфоната **i** (где  $R^4$  представляет собой защищенный силилом гидроксил, водород, фтор, или взят вместе с  $R^3$  с образованием  $OCH_2$ ,  $R^3$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой водород или фтор). Циклопентан **xv** (где PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как производное третила, бензила или силила) вступает в реакцию с гетероциклическим галогенидом **xvi** в основных условиях (с использованием основания, такого как ЛДА, DIPEA,  $K_2CO_3$  или KOtBu) с получением промежуточного соединения **xvii**. В некоторых примерах гетероцикл A в промежуточном соединении **xvii** может быть замещен хлором, который восстанавливается с использованием гидрирования с палладием на угле или  $Pd(OH)_2$ . В некоторых примерах где  $Y^b$  представляет собой NH,  $Y^b$  могут быть алкилированы с использованием алкилгалогенида, такого как MeI, и основания, такого как NaN. Защитные группы для спиртов затем удаляют, используя кислоту (такую как ТФУ или HCl) или источник фторида (такой как TBAF), чтобы получить диол **xviii**. Затем первичный спирт временно защищают диметокситритильной группой в присутствии основания (такого как DBU,  $NEt_3$  или pyr), Н-фосфонат устанавливают с использованием дифенилфосфита и основания (такого как  $Et_3N$  или pyr), и диметокситритильную группу удаляют, используя мягкую кислоту (такую как AcOH или DCA) с получением соединения **i**. В примерах, где первичный спирт защищен бензильной группой, снятие защиты проводят с использованием трихлорида бора с получением соединения **i**.

Схема 8: Альтернативный синтез гетероарил O-связанных цикlopentanовых промежуточных соединений



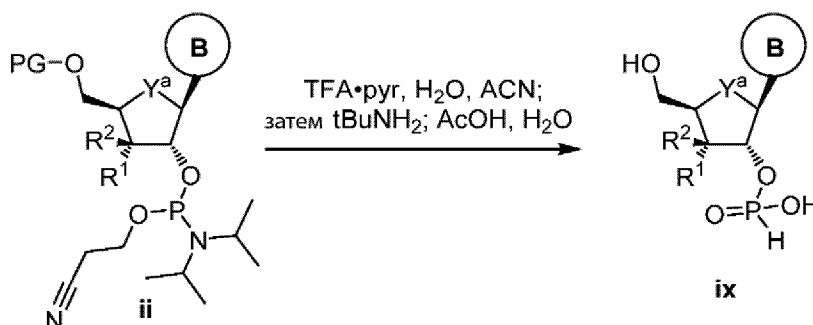
[0153] На Схеме 8 проиллюстрирован альтернативный общий способ получения **xvii**, когда  $Y^b$  представляет собой O. Циклопентан **xv**, где  $Y^b$  представляет собой O, обрабатывают в условиях инверсии Мицунобу, таких как бензойная кислота, трифенилфосфин и DIAD. Бензоатную группу удаляют в мягких основных условиях, таких как карбонат калия, чтобы провести инверсию в спирте **xxi**. Последующая реакция Мицунобу с гетероароматическим спиртом **xxii** в стандартных условиях с использованием трифенилфосфина и диазодикарбоксилатного реагента (такого как DEAD, DIAD или DBAD) с получением соединения **xvii**.

Схема 9: Синтез цикlopentanфосфорамидитов



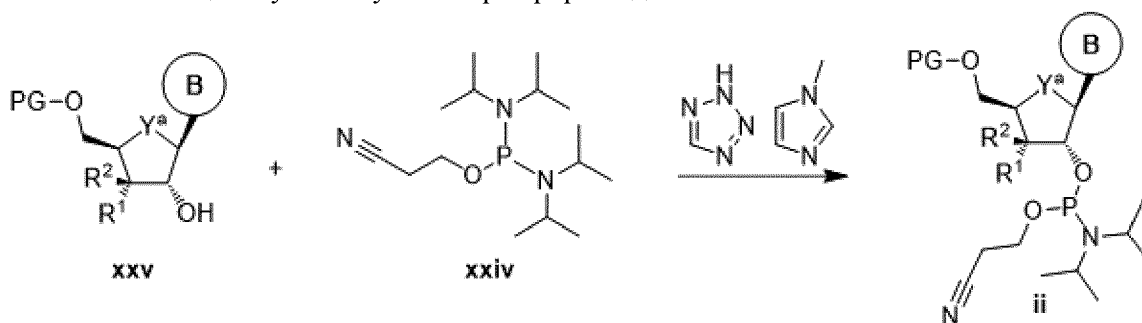
[0154] На Схеме 9 изображена общая схема получения циклопентан фосфорамидитов **x**. Циклопентан **xxiii** и 2-цианоэтил-*N,N,N',N'*-тетраизопропилфосфородиамидит **xxiv** объединяют в таких условиях, как тетразол и *N*-метилимидазол.

Схема 10: Синтетический путь получения Н-фосфонатов



[0155] На Схеме 10 проиллюстрирован путь получения соединений формулы **ix** из соединения **ii** с фосфорамидитной функциональной группой в положении 2', которое превращают в Н-фосфонат в присутствии водного раствора ТФУ/пиридин с последующей обработкой основанием, таким как трет-бутиламин. Затем с первичного спирта снимают защиту в умеренно кислых условиях, таких как АсОН.

Схема 11: Общий путь получения фосфорамидитов



[0156] На Схеме 11 проиллюстрирован общий путь получения промежуточного фосфорамидита **ii** (где PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как тритил или где R<sup>1</sup> и OPG соединены с помощью OSi(iPr)<sub>2</sub>OSi(iPr)<sub>2</sub>O). Спирт **xxv** и 2-цианоэтил-*N,N,N',N'*-тетраизопропилфосфородиамидит **xxiv** объединяют в таких условиях, как тетразол и *N*-метилимидазол.

Способ применения соединений формулы (I)

[0157] Соединения по данному изобретению показывают STING модулирующую/агонистическую активность. Определенные соединения по данному изобретению могут являться превосходными с точки зрения экспрессии эффективности, фармакокинетики (например, абсорбции, распределения, метаболизма, выделения), растворимости (например, растворимости в воде), взаимодействия с другими лекарственными средствами (например, ингибирующее действие при метаболизировании лекарственного средства), безопасности (например, острая токсичность, хроническая токсичность, генетическая токсичность, репродуктивная токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность, центральная токсичность) и стабильности (например, химическая стабильность, стабильность к ферменту), и могут быть пригодны в качестве лекарственного средства.

[0158] Соединение по данному изобретению может применяться для повышения активности STING у млекопитающего (например, мыши, крысы, хомяка, кролика, кошки, собаки, коровы, овцы, обезьяны, человека).

[0159] Соединение по данному изобретению может применяться в качестве лекарственного средства, такого как средство для профилактики или лечения заболеваний, на которые может оказывать влияние STING (в данном описании иногда сокращается как «заболевания, связанные с STING»), например, рак например, разные виды рака толстой и прямой кишок (например, рак толстой и прямой кишок, рак прямой кишки, рак ануса, семейный рак толстой и прямой кишок, наследственный неполипозный рак толстой и прямой кишок, гастроинтестинальная стромальная опухоль), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественная мезотелиома), мезотелиома, рак поджелудочной железы (например, протоковая карцинома поджелудочной железы, эндокринная опухоль поджелудочной железы), рак глотки, рак гортани, рак пищевода, рак желудка (например, папиллярная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак), рак двенадцатиперстной кишки, рак тонкой кишки, рак молочной железы (например, инвазивная протоковая карцинома, неинвазивная протоковая карцинома, воспалительный рак молочной железы), рак яичников (например, рак эпителия яичников, опухоль внегонадных зародышевых клеток, опухоль яичниковых зародышевых клеток, опухоль яичника с низким злокачественным потенциалом), опухоль яичка, рак предстательной железы (например, гормонозависимый рак предстательной железы, негормонозависимый рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, рак внепеченочных желчных протоков), рак щитовидной железы (например, медуллярная карцинома щитовидной железы), рак почки (например, почечно-клеточный рак (например, светлоклеточный почечно-клеточный рак), переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника), рак матки (например, рак шейки матки, рак тела матки, саркома матки), гестационная хориокарцинома, опухоли головного мозга (например, медуллобластома, глиома, опухоли шишковидной железы, пилоцитарная астроцитома, диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома, аденома гипофиза),



ретинобластома, рак кожи (например, базалиома, злокачественная меланома), саркомы (например, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, саркома мягких тканей, саркома веретенообразных клеток), злокачественная опухоль кости, рак мочевого пузыря, рак крови (например, множественная миелома, лейкоз (например, острый миелогенный лейкоз), злокачественная лимфома, болезнь Ходжкина, хроническая миелопролиферативная болезнь), первичный рак неизвестного происхождения; ингибитор роста рака; ингибитор метастазирования рака; стимулятор апоптоза; средство для лечения предраковых поражений (например, миелодиспластические синдромы); и т. п.

[0160] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению может применяться в качестве лекарственного средства для лечения рака толстой и прямой кишок, рака молочной железы, рака кожи, злокачественной лимфомы или рака легкого.

[0161] Соединение по данному изобретению могут вводить млекопитающему (типично людям) перорально или парентерально, как есть, или в смеси с фармакологически приемлемым носителем в качестве лекарственного средства.

[0162] Лекарственное средство, содержащее соединение по данному изобретению (в дальнейшем иногда его сокращают как «лекарственное средство по данному изобретению»), подробно поясняется ниже. Примеры лекарственной формы лекарственного средства по данному изобретению включают пероральные препараты, такие как таблетка (например, таблетка с сахарным покрытием, таблетка с пленочным покрытием, подъязычная таблетка, защечная, распадающаяся во рту таблетка), пилюля, гранула, порошок, капсула (например, мягкая капсула, микрокапсула), сироп, эмульсия, суспензия, пленки (например, перорально распадающиеся пленки, пленка, связывающаяся со слизистой оболочкой полости рта) и т. п. Кроме того, примеры лекарственной формы лекарственного средства по данному изобретению включают препараты для парентерального введения, такие как инъекция, капельная инфузия, препарат трансдермального абсорбционного типа (например, препарат трансдермального абсорбционного типа для ионтофореза), суппозиторий, мазь, назальный препарат, легочный препарат, глазные капли и т. п. Кроме того, лекарственное средство по данному изобретению может представлять собой препарат с контролируемым высвобождением, такой как препарат с немедленным высвобождением, препарат с замедленным высвобождением (например, микрокапсула с замедленным высвобождением) и т. п.

[0163] В качестве лекарственной формы лекарственного средства по данному изобретению также можно применять препарат наночастиц и препарат с использованием мембраны, полученной из бактерий.

[0164] Лекарственное средство по данному изобретению может быть приготовлено в соответствии со способом, известным *per se* (например, способом, описанным в Фармакопее США и т. д.), обычно используемым в области приготовления. Кроме того, лекарственное средство по данному изобретению может содержать подходящее количество добавки, такой как эксципиент, связующее вещество, разрыхлитель, смазывающее

вещество, подсластитель, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, эмульгатор, краситель, консервант, ароматизатор, корректирующее вещество, стабилизатор, загуститель и т. п., обычно используемые в области приготовления при необходимости. Примеры фармакологически приемлемого носителя включают данные добавки.

[0165] Например, таблетка может быть приготовлена с использованием эксципиента, связующего вещества, разрыхлителя, смазывающего вещества и т. п., а таблетка или гранула может быть приготовлена с использованием эксципиента, связующего вещества и разрыхлителя. Порошок или капсула может быть приготовлена с использованием эксципиента и т. п., сироп может быть приготовлен с использованием подсластителя и т. п., а эмульсия или суспензия может быть приготовлена с использованием суспендирующего агента, поверхностно-активного вещества, эмульгатора и т. п.

[0166] Примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал, сахарозу, кристаллическую целлюлозу, порошкообразный корень солодки, маннит, гидрокарбонат натрия, фосфат кальция и сульфат кальция.

[0167] Примеры подходящих связующих средств содержат от 5 до 10% масс. жидкой пасты из крахмала, от 10 до 20% масс. раствора гуммиарабика или раствора желатина, от 1 до 5% масс. раствора трагаканта, раствора карбоксиметилцеллюлозы, раствора альгината натрия и глицерина.

[0168] Примеры подходящих разрыхлителей включают крахмал и карбонат кальция.

[0169] Примеры подходящих смазывающих веществ включают стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарат кальция и очищенный тальк.

[0170] Примеры подходящих подсластителей включают глюкозу, фруктозу, инвертный сахар, сорбит, ксилит, глицерин и простой сироп.

[0171] Примеры подходящих поверхностно-активных веществ включают лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, сложный эфир сорбитана и моно-жирной кислоты и стеарат полиоксида 40.

[0172] Примеры подходящих суспендирующих агентов включают гуммиарабик, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу и бентонит.

[0173] Примеры подходящих эмульгаторов включают гуммиарабик, трагакант, желатин и полисорбат 80.

[0174] Например, когда лекарственное средство по данному изобретению представляет собой таблетку, например, эксципиент (например, лактозу, сахарозу, крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбонат кальция), связующее вещество (например, крахмал, гуммиарабик, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза) или смазывающее вещество (например, тальк, стеарат магния, полиэтиленгликоль 6000) добавляют к соединению по данному изобретению, и смесь подвергают формованию прессованием в соответствии со способом, известным per se, и затем, при необходимости, на формованный продукт наносят покрытие в соответствии со способом, известным с целью маскировки вкуса, энтеросолюбильности или долговечности, с получением таблетки. В качестве покрывающего агента для нанесения покрытия можно

использовать, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, полиоксиэтиленгликоль, твин 80, плуроник F68, ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксиметилцеллюлозы, Eudragit (сополимер метакриловой кислоты и акриловой кислоты, производства Rohm, Германия) и пигмент (например, красный оксид железа, диоксид титана).

[0175] Примеры инъекций включают внутривенную инъекцию, а также подкожную инъекцию, внутрикожную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутрибрюшинную инъекцию, капельную инъекцию, внутриопухолевую инъекцию и т. п.

[0176] Такие инъекции получают в соответствии со способом, известным *per se*, или путем растворения, суспендирования или эмульгирования соединения по данному изобретению в стерилизованной водной или масляной жидкости. Примеры водной жидкости включают физиологический раствор, изотонические растворы, содержащие глюкозу или другие вспомогательные лекарственные средства (например, D-сорбит, D-маннит, хлорид натрия) и т. п. Водная жидкость может содержать подходящий солюбилизующий агент, такой как спирт (например, этанол), многоатомный спирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 80, HCO-50) и т. п. Примеры масляной жидкости включают кунжутное масло, соевое масло и т. п. Масляная жидкость может содержать солюбилизующий агент. Примеры солюбилизующего агента включают бензилбензоат, бензиловый спирт и т. п. Кроме того, инъекция может быть смешана с буфером (например, фосфатный буфер, натрий ацетатный буфер), успокаивающим агентом (например, хлорид бензалкония, гидрохлорид прокаина), стабилизатором (например, человеческий сывороточный альбумин, полиэтиленгликоль), консервантом (например, бензиловый спирт, фенол) и т. п. Полученная инъекция может быть, как правило, заполнена в ампулу.

[0177] Хотя содержание соединения по данному изобретению в лекарственном средстве по данному изобретению варьируется в зависимости от формы фармацевтического препарата, оно обычно составляет от около 0,01 до около 100% масс., типично, от около 2 до около 85% масс., или от около 5 до около 70% масс. по отношению ко всему препарату.

[0178] Хотя содержание добавки в лекарственном средстве по данному изобретению варьируется в зависимости от формы фармацевтического препарата, обычно оно составляет от около 1 до около 99,9% масс., типично от около 10 до около 90% масс., по отношению ко всему препарату.

[0179] Хотя суточная доза соединения по данному изобретению варьируется в зависимости от состояния и массы тела пациентов, вида соединения, пути введения и т. п., в случае, например, перорального введения пациентам для лечения рака дневная доза для взрослого (масса тела около 60 кг) составляет от около 1 до около 1000 мг, типично, от около 3 до около 300 мг, или, от около 10 до около 200 мг соединения по данному изобретению, которое может быть введено однократно или по 2 или 3 порции в день.

[0180] Когда соединение по данному изобретению вводят парентерально, его обычно вводят в форме жидкости (например, инъекция). Хотя доза соединения по данному изобретению варьируется в зависимости от субъекта введения, органа-мишени, симптома, способа введения и т. п., она составляет, например, от около 0,01 мг до около 100 мг, типично, от около 0,01 до около 50 мг, или, от около 0,01 до около 20 мг, по отношению к 1 кг массы тела, которую типично вводят путем внутривенной инъекции.

[0181] Данное изобретение также включает соединение по данному изобретению для применения (i) в, (ii) в качестве лекарственного средства или (iii) при приготовлении лекарственного средства для: (а) индукции иммунного ответа у пациента или (b) индукции STING-зависимой продукции цитокинов у пациента. В данных случаях применения соединения по данному изобретению необязательно могут применяться в комбинации с одним или более вторыми терапевтическими агентами.

[0182] В контексте данного документа термин «иммунный ответ» относится к любому одному или более из следующих: специфический иммунный ответ, неспецифический иммунный ответ, как специфический, так и неспецифический ответ, врожденный ответ, первичный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ, вторичный иммунный ответ, иммунологическая память, иммунная активация клеток, пролиферация иммунных клеток, дифференцировка иммунных клеток и экспрессия цитокинов.

[0183] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы (I), описание в данном документе, может применяться для индукции зависимой от STING продукции интерферона типа I у субъекта. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с помощью средства, которое вызывает приведение активного агента в контакт с участком действия агента. Они могут быть введены традиционными способами, доступными для использования в сочетании с фармацевтическими препаратами, либо в виде отдельных терапевтических агентов, либо в комбинации терапевтических агентов. Они могут быть введены отдельно, но типично их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

[0184] Соединения по данному изобретению могут также применяться в качестве адъювантов для улучшения иммунного ответа, вызванного любым данным антигеном, и/или снижения реактогенности/токсичности у пациента, особенно у пациента, нуждающегося в этом. Как таковое, соединения по данному изобретению могут применять в комбинации с вакцинными композициями для модификации, особенно для усиления, иммунного ответа, например, путем увеличения уровня или продолжительности защиты и/или обеспечения снижения антигенной дозы. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут применять в сочетании с одной или более вакцинами или иммуногенными антигенами, пригодными для профилактики или лечения вирусных инфекций.

[0185] В данном описании также предложена вакцинная композиция, содержащая антиген и соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль.

[0186] Соединение по данному изобретению может использоваться одновременно с другими лекарственными средствами. Конкретно, соединение по данному изобретению может использоваться вместе с лекарственными средствами, такими как гормональные терапевтические агенты, химиотерапевтические агенты, иммунотерапевтические агенты, медикаменты, ингибирующие действие факторов роста клеток или рецепторов факторов роста клеток и т. п. Далее лекарственные средства, которые можно использовать в комбинации с соединением по данному изобретению, сокращенно обозначают как сопутствующие лекарственные средства.

[0187] Примеры «гормональных терапевтических агентов» включают фосфестрол, диэтилстилбестрол, хлортианизен, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, хлормадинон ацетат, ципротерон ацетат, даназол, аллилэстронол, гестринон, мепартрицин, ралоксифен, ормелоксифен, левормелоксифен, антиэстрогены (например, тамоксифен цитрат, торемифен цитрат), препараты в виде пилюль, мепитиостан, тестролактон, амиглютетимид, агонисты LH-RH (например, гозерелин ацетат, бусерелин, лейпрорелин, лейпрорелин ацетат), дролоксифен, эпитиостанол, этинилэстрадиол сульфат, ингибиторы ароматазы (например, гидрохлорид фадрозол, анастрозол, ретрозол, экземестан, ворозол, форместан), антиандрогены (например, флутамид, бикартамид, нилутамид, энзалутамид), ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (например, финастерид, эпристерид, дутастерид), препараты гормонов коры надпочечников (например, дексаметазон, преднизолон, бетаметазон, триамцинолон), ингибиторы синтеза андрогена (например, абиратерон), ретиноид и препараты, которые замедляют метаболизм ретиноидов (например, лиарозол), гормон щитовидной железы и их препараты DDS (система доставки лекарств).

[0188] Примеры «химиотерапевтических агентов» включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, противораковые антибиотики и противораковые агенты растительного происхождения.

[0189] Примеры «алкилирующих агентов» включают азотистый иприт, азотистый иприт-N-оксид гидрохлорид, хлорамбутил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепа, карбоквон, импросульфат тозилат, бусульфат, гидрохлорид нимустина, митобронитол, мелфалан, дакарбазин, ранимустин, натрия эстрамустин фосфат, триэтиленмеламин, кармустин, ломустин, стрептозоцин, пипоброман, этоглюцид, карбоплатин, цисплатин, мибоплатин, недаплатин, оксалиплатин, альтретамин, амбамустин, гидрохлорид дибросидия, фотемустин, преднимустин, пумитэпа, рибомустин, темозоломид, треосульфат, трофосфамид, зиностатин стималамер, адозелезин, цистемустин, бизелезин и их препараты DDS.

[0190] Примеры «антиметаболитов» включают меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, тиоинозин, метотрексат, пеметрексед, эноцитабин, цитарабин, цитарабин оксфосфат, анцитабин гидрохлорид, лекарственные средства 5-FU (например, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, галоцитабин, эмитефур, капецитабин), аминоптерин, нельзарабин, лейковорин-кальций, таблоид, буюцин, фолинат кальция,

левофолинат кальция, кладрибин, эмитефур, флударабин, гемцитабин, гидроксикарбамид, пентостатин, пиритрексим, идоксуридин, митогуазон, тiazорфин, амбамустин, бендамустин, и их препараты DDS.

[0191] Примеры «противоопухолевых антибиотиков» включают актиномицин-D, актиномицин-C, митомицин-C, хромомицин-A3, блеомицин гидрохлорид, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, даунорубицин гидрохлорид, доксорубицин гидрохлорид, акларубицина гидрохлорид, пирарубицин гидрохлорид, эпирубицин гидрохлорид, неокарзиностатин, митрамицин, саркомицин, карцинофилин, митотан, зорубицин гидрохлорид, митоксантрон гидрохлорид, идарубицин гидрохлорид и их препараты DDS (например, включающую доксорубицин липосому ПЭГ).

[0192] Примеры «противоопухолевых агентов растительного происхождения» включают этопозид, этопозид фосфат, винбластин сульфат, винкристин сульфат, виндезин сульфат, тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винорелбин и их препараты DDS.

[0193] Примеры «иммунотерапевтических агентов (BRM)» включают в себя пицибанил, крестин, сизофиран, лентинан, убенимекс, интерфероны, интерлейкины, макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, лимфотоксин, вакцину БЦЖ, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полисахарид К, прокодазол, антитела анти-CTLA4 (например, ипилимумаб, тремелиумаб), антитела анти-PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб) и антитело анти-PD-L1.

[0194] Примеры «факторов роста клеток» в «лекарственных средствах, ингибирующих действие факторов роста клеток или рецепторов факторов роста клеток», включают любые вещества, способствующие пролиферации клеток, которые обычно представляют собой пептиды, имеющие молекулярных масс не более 20000, которые способны проявлять свою активность при низких концентрациях путем связывания с рецептором, в том числе (1) EGF (эпидермальный фактор роста) или вещества, обладающие по существу той же активностью, что и EGF [например, TGF $\alpha$ ], (2) инсулин или вещества, обладающие по существу той же активностью, что и инсулин [например, инсулин, IGF (инсулиноподобный фактор роста)-1, IGF-2], (3) FGF (фактор роста фибробластов) или вещества, обладающие по существу той же активностью, что и FGF [например, кислый FGF, основной FGF, KGF (фактор роста кератиноцитов), FGF-10] и (4) другие факторы роста клеток (например, CSF (колониестимулирующий фактор), EPO (эритропоэтин), IL-2 (интерлейкин-2), NGF (фактор роста нервов), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), TGF $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), HGF (фактор роста гепатоцитов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), херегулин, ангиопоэтин].

[0195] Примеры «рецепторов фактора роста клеток» включают любые рецепторы, способные связываться с вышеупомянутыми факторами роста клеток, включая рецептор EGF, рецептор херегулина (например, HER3), рецептор инсулина, рецептор IGF-1, рецептор IGF-2, рецептор FGF-1 или рецептор FGF-2, рецептор VEGF, рецептор

ангиопоэтина (например, Tie2), рецептор PDGF и т. п.

[0196] Примеры «лекарств, ингибирующих действие факторов роста клеток или рецепторов факторов роста клеток» включают ингибитор EGF, TGF $\alpha$  ингибитор, ингибитор херегулина, ингибитор инсулина, ингибитор IGF, ингибитор FGF, ингибитор KGF, ингибитор CSF, ингибитор EPO, ингибитор IL-2, ингибитор NGF, ингибитор PDGF, TGF $\beta$  ингибитор, ингибитор HGF, ингибитор VEGF, ингибитор ангиопоэтина, ингибитор рецептора EGF, ингибитор HER2, ингибитор HER4, рецептора инсулина, ингибитор рецептора IGF-1, ингибитор рецептора IGF-2, ингибитор рецептора1 FGF, ингибитор рецептора2 FGF, ингибитор рецептора3 FGF, ингибитор рецептора4 FGF, ингибитор рецептора VEGF, ингибитор Tie2, ингибитор рецептора PDGF, ингибитор Abl, ингибитор Raf, ингибитор FLT3, ингибитор c-Kit, ингибитор Src, ингибитор PKC, ингибитор Smo, ингибитор ALK, ингибитор ROR1, ингибитор Trk, ингибитор Ret, ингибитор mTOR, ингибитор Aurora, ингибитор PLK, ингибитор MEK (MEK1/2), ингибитор MET, ингибитор CDK, ингибитор Akt, ингибитор ERK, ингибитор PI3K и т. п. Более конкретно, антитело анти-VEGF (например, бевацизумаб, рамуцизумаб), антитело анти-HER2 (например, трастузумаб, пертузумаб), антитело анти-EGFR (например, цетуксимаб, панитумумаб, матузумаб, нимотузумаб), антитело анти-HGF, иматиниб, эрлотиниб, gefitinib, сорафениб, сунитиниб, дасатиниб, лапатиниб, ваталаниб, ибрутиниб, босутиниб, кабозантиниб, кризотиниб, алектиниб, висмодегиб, акситиниб, мотесаниб, нилотиниб, 6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-N-[1(R)-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE-788), вандетаниб, темсиролимус, эверолимус, энзастаурин, тозасертиб, 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфенил)карбамоилметил]-1H-пиразол-3-иламино]хиназолин-7-илокси]пропил]-N-этиламино]этил фосфат (AZD-1152), 4-[9-хлор7-(2,6-дифторфенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-иламино]бензойная кислота, натриевая соль N-[2-метокси-5-[(E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винилсульфонилметил]фенил]глицина (ON-1910Na), воласертиб, селуметиниб, траметиниб, N-[2(R),3-дигидроксипропокс]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-иодфениламино)бензамид (PD-0325901), босутиниб, регорафениб, афатиниб, иделалисиб, церитиниб, дабрафениб и т. п.

[0197] В дополнение к вышеупомянутым препаратам, L-аспарагиназа, L-аргиназа, аргининдеиминаза, ацеглатон, прокарбазин гидрохлорид, комплексная соль протопорфирина-к обальт, гематопорфирин ртутно-натрий, ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, индотекан, индимитекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, собузоксан), индукторы дифференцировки (например, ретиноид, витамин D), другие ингибиторы ангиогенеза (например, хумагиллин, экстракт акулы), COX-2 ингибитор),  $\alpha$ -блокаторы (например, тамсулозин гидрохлорид), бисфосфоновые кислоты (например, памидронат, золедронат), талидомид, леналидомид, помалидомид, азациитидин, децитабин, ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), ингибиторы NEDD8 (например, певонедистат), ингибиторы UAE, ингибиторы PARP (например, олапариб, нирапариб, велипариб), противоопухолевые антитела, такие как анти-CD20-антитела (например, ритуксимаб, обинутузумаб), анти-CCR4-антитела (например,

могамулизумаб) и т. п., конъюгаты антитело-лекарственное средство (например, трастузумаб эмтанзин, брентуксимаб ведотин) и т. п. также могут быть использованы в качестве сопутствующего лекарственного средства.

[0198] Объединяя соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство, может быть достигнут улучшенный эффект, такой как (1), доза может быть уменьшена по сравнению с однократным введением соединения по данному изобретению или сопутствующего лекарственного средства, (2) лекарственное средство, которое должно быть объединено с соединением по данному изобретению, может быть выбрано в соответствии с состоянием пациентов (легкий случай, тяжелый случай и т. п.), (3) период лечения может быть установлен дольше, (4) длительное лечение эффект может быть запланировано, (5) синергетический эффект может быть достигнут при комбинированном использовании соединения по данному изобретению и сопутствующего препарата.

[0199] В данном описании соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство, используемое в комбинации, называют «комбинированным агентом по данному изобретению».

[0200] Для применения комбинированного агента по данному изобретению время введения соединения по данному изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство могут быть введены субъекту введения одновременно или могут быть введены в разное время. При введении во временном интервале интервал различается в зависимости от эффективного компонента, который следует вводить, лекарственной формы и способа введения, и, например, когда сопутствующее лекарственное средство вводят первым, соединение по данному изобретению может быть введено в пределах временного диапазона. от 1 мин до 3 дней, типично, от 10 мин до 1 дня, или, от 15 мин до 1 ч после приема сопутствующего препарата. Когда соединение по данному изобретению вводят первым, сопутствующее лекарственное средство вводят в интервале времени от 1 мин до 1 дня, типично, от 10 мин до 6 ч, или, от 15 мин до 1 ч после введения соединения по данному изобретению. Дозировка сопутствующего лекарственного средства может быть определена в соответствии с клинически установленной дозой и может быть соответствующим образом выбрана в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания, комбинации и т. п.

[0201] Примеры способа введения для комбинированного применения соединения по данному изобретению и сопутствующего лекарственного средства включают следующие способы: (1) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство одновременно получают для получения одного препарата, который затем вводят. (2) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство получают отдельно, чтобы получить два вида препаратов, которые вводят одновременно одним и тем же путем введения. (3) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство получают отдельно, чтобы получить два вида



препаратов, которые вводят в разное время одним и тем же путем введения. (4) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство получают отдельно, чтобы получить два вида препаратов, которые вводят одновременно разными путями введения. (5) Соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство получают отдельно для получения двух видов препаратов, которые вводят разными путями введения в разное время (например, соединение по данному изобретению и сопутствующее лекарственное средство вводят в этом порядке или в обратном порядке).

[0202] Доза сопутствующего лекарственного средства может быть надлежащим образом определена в соответствии с его клинической дозой, и соотношение соединения по данному изобретению и сопутствующего лекарственного средства может быть надлежащим образом определено в зависимости от субъекта введения, пути введения, целевого заболевания, симптома, комбинации и т. п. Например, когда субъектом введения является человек, сопутствующее лекарственное средство применяют в количестве от 0,01 до 100 (массовых долей) относительно 1 массовой доли соединения по данному изобретению.

[0203] Кроме того, соединение по данному изобретению или комбинированный агент по данному изобретению можно использовать одновременно с немедикаментозной терапией. Чтобы быть точным, соединение по данному изобретению или комбинированный агент по данному изобретению можно комбинировать с немедикаментозной терапией, такой как (1) хирургическое вмешательство, (2) гипертоническая химиотерапия с использованием ангиотензина II и т. д., (3) генная терапия, (4) термотерапия, (5) криотерапия, (6) лазерная прижигание и (7) лучевая терапия.

[0204] Например, с применением соединения по данному изобретению или комбинированного агента по данному изобретению до или после вышеупомянутой операции и т. п., или до или после комбинированного лечения двух или трех его видов, такие эффекты, как предотвращение появления резистентности, продление безрецидивной выживаемости, подавление метастазирования или рецидива рака, продление жизни и т. п.

[0205] Кроме того, можно сочетать лечение соединением по данному изобретению или комбинированным агентом по данному изобретению с поддерживающей терапией: (i) введением антибиотика (например,  $\beta$ -лактамного типа такие как панспорин и т. п., макролидного типа, такого как кларитромицин и т. п.) для осложнений при различных инфекционных заболеваниях, (ii) введением высококалорийного переливания, препарата кислоты или общего витаминного препарата для улучшения недостаточности питания, (iii) введением морфина для уменьшения боли, (iv) введением фармацевтического средства для ослабления побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, анорексия, диарея, лейкопения, тромбоцитопения, снижение концентрации гемоглобина, выпадение волос, гепатопатия, ренопатия, ДВС-синдром, лихорадка и тому подобное (v) введением фармацевтического средства для подавления множественной лекарственной устойчивости рака и т. п.

[0206] В одном варианте осуществления данное изобретение относится к набору, содержащему две или более отдельных фармацевтических композиции, по меньшей мере

одна из которых содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Набор по данному изобретению может применяться для введения различных лекарственных форм, например, перорального и парентерального, для введения отдельных композиций с различными интервалами дозировки или для титрования отдельных композиций друг против друга. Для содействия приверженности лечению набор по данному описанию, как правило, содержит инструкции для введения.

#### ПРИМЕРЫ

#### ПОЯСНЕНИЕ ПРИМЕРАМИ

[0207] Как проиллюстрировано в примерах ниже, в некоторых иллюстративных примерах вариантов осуществления изобретения соединения получают в соответствии со следующими общими способами. Понятно, что, хотя общие способы изображают синтез некоторых соединений по данному изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, могут применяться ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в данном документе.

#### Определения

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| AA                  | Способ ЖХ-МС, используя ацетат аммония                  |
| Ac                  | Ацетат                                                  |
| ACN                 | Ацетонитрил                                             |
| атм                 | Атмосфера                                               |
| водн.               | Водный                                                  |
| BBN                 | борабицикло(3.3.1)нонан                                 |
| Bn                  | Бензил                                                  |
| Boc                 | <i>трет</i> -бутоксикарбонил                            |
| (Bpin) <sub>2</sub> | бис(пинаколато)дибор                                    |
| <i>t</i> Bu         | <i>трет</i> -бутил                                      |
| Bz                  | Бензоил                                                 |
| C                   | Цельсия                                                 |
| DBAD                | ди- <i>трет</i> -бутилазодикарбоксилат                  |
| DBU                 | 1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ендихлоруксусная кислота |
| DCA                 | дихлоруксусная кислота                                  |
| DCE                 | дихлорэтан                                              |
| ДХМ                 | Дихлорметан                                             |
| DEAD                | Диэтилазодикарбоксилат                                  |
| DIAD                | диизопропилазодикарбоксилат                             |
| DIPEA               | <i>N, N</i> -диизопропилэтиламин                        |
| DMAP                | 4-диметиламинопиридин                                   |

|                    |                                                                 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------|
| ДМФА               | <i>N, N</i> -диметилформаид                                     |
| ДМСО               | Диметилсульфоксид                                               |
| DMTr               | 4,4'-диметокситритил                                            |
| Et                 | Этил                                                            |
| EtOH               | Этанол                                                          |
| EtOAc              | Этилацетат                                                      |
| FA                 | Способ ЖХ-МС, используя муравьиную кислоту                      |
| ч                  | Часы                                                            |
| Int                | Промежуточное соединение                                        |
| ВЭЖХ               | высокоэффективная жидкостная хроматография                      |
| HRMS               | масс-спектрометрия высокого разрешения                          |
| IC <sub>50</sub>   | 50% ингибирующая концентрация                                   |
| ИПС                | изопропиловый спирт                                             |
| IPC                | Диизопинокамфеил                                                |
| ЖХ-МС              | жидкостная хроматография масс-спектрометрия                     |
| ЛДА                | диизопропиламид лития                                           |
| LHMDS              | бис(триметилсилил)амид лития                                    |
| <i>m/z</i>         | масса к заряду                                                  |
| МГц                | Мегагерц                                                        |
| Me                 | Метил                                                           |
| MeOH               | Метанол                                                         |
| мин                | Минуты                                                          |
| мл                 | Миллилитры                                                      |
| МС                 | масс-спектр                                                     |
| nBu                | н-бутан                                                         |
| NMP                | 1-метил-2-пирролидон                                            |
| ЯМР                | ядерный магнитный резонанс                                      |
| PE                 | петролейный эфир                                                |
| Ph                 | Фенил                                                           |
| фунтов на кв. дюйм | фунтов на квадратный дюйм                                       |
| руг                | Пиридин                                                         |
| комн. темп.        | комнатная температура                                           |
| SFC                | сверхкритическая жидкостная хроматография                       |
| ТЗР                | 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид |

|          |                                                                                     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| TDA-1    | <i>трис</i> [2-(2-метоксиэтокси)этил]амин                                           |
| TBAF     | фторид тетрабутиламмония                                                            |
| TBS      | <i>трет</i> -бутилдиметилсилил                                                      |
| TBTU     | <i>O</i> -(бензотриазол-1-ил)- <i>N, N, N', N'</i> -тетраметилурония тетрафторборат |
| TEA      | Триэтиламин                                                                         |
| ТФУ      | трифторуксусная кислота                                                             |
| TIDPSi   | 1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан                                                    |
| TIPS     | Триизопропилсилил                                                                   |
| ТГФ      | Тетрагидрофуран                                                                     |
| СВЭЖХ    | сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография                                     |
| Xantphos | 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен                                          |

#### Аналитические методы

##### Условия ЯМР:

[0208] Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записывали на спектрометре Bruker 400 МГц, если не указано иное. Спектры  $^{31}\text{P}$  ЯМР записывали на спектрометре Bruker 400 МГц и приобрели с декаплингом  $^1\text{H}$ , если не указано иное.

##### Условия ВЭЖХ:

[0209] Спектры ЖХ-МС регистрировали на системе ЖХ HewlettPackard HP1100 или Agilent 1100 Series, подключенной к масс-спектрометру Micromass с использованием колонок C18 с обращенной фазой. Разнообразные градиенты и время пробега были выбраны для того, чтобы наилучшим образом охарактеризовать соединения. Подвижные фазы готовили на основании градиентов ACN/воды или MeOH/воды и содержали либо 0,1% муравьиной кислоты (способы обозначены как **FA**), либо 10 мМ ацетата аммония (способы обозначены как **AA**). Один пример использованного градиента растворителя, который был использован, представлял собой от 100% подвижной фазы А (подвижная фаза А=99% воды+1% ACN+0,1% муравьиная кислота) до 100% подвижной фазы В (подвижная фаза В=95% ACN+5% воды+0,1% муравьиная кислота) при скорости потока 1 мл/мин в течение 16,5 мин прогона.

[0210] В некоторых случаях спектры ВЭЖХ записывали на системе UPLC Agilent 1290 Infinity, подключенной к масс-спектрометру Agilent 6130, системе UPLC Waters Acquity, подключенной к масс-спектрометру Waters Acquity SQ, или системе ВЭЖХ Agilent серии 1100, подключенной к масс-спектрометру Waters Micromass ZQ, с использованием колонок C18 с обращенной фазой. Разнообразные градиенты и время пробега были выбраны для того, чтобы наилучшим образом охарактеризовать соединения. Подвижные фазы готовили на основании градиентов ACN/воды или MeOH/воды и содержали либо 0,1% муравьиной кислоты (способы обозначены как **FA**), либо 10 мМ ацетата аммония (способы обозначены как **AA**). Один пример использованного градиента растворителя, который был использован, представлял собой от 95% подвижной фазы А (подвижная фаза А=99%

воды+1% ACN+0,1% муравьиная кислота) до 100% подвижной фазы В (подвижная фаза В=95% ACN+5% воды+0,1% муравьиная кислота) при скорости потока 0,5 мл/мин в течение 5 мин прогона.

Препаративная ВЭЖХ:

[0211] Препаративную ВЭЖХ проводят с использованием колонок Sunfire C-18 18×150 мм, элюируя градиентами воды-ACN, с использованием прибора Gilson, работающего от 322 насосов, у которых для сбора фракций, запускаемых детектором УФ/видимый 155, установлено значение от 200 нм до 400 нм. Отбор массовых фракций проводят на приборе Agilent 1100 LC/MSD.

[0212] Специалист в данной области техники поймет, что возможны модификации градиента, длины колонки и скорости потока и что некоторые условия могут быть более подходящими для характеристики соединения, чем другие, в зависимости от анализируемых химических веществ.

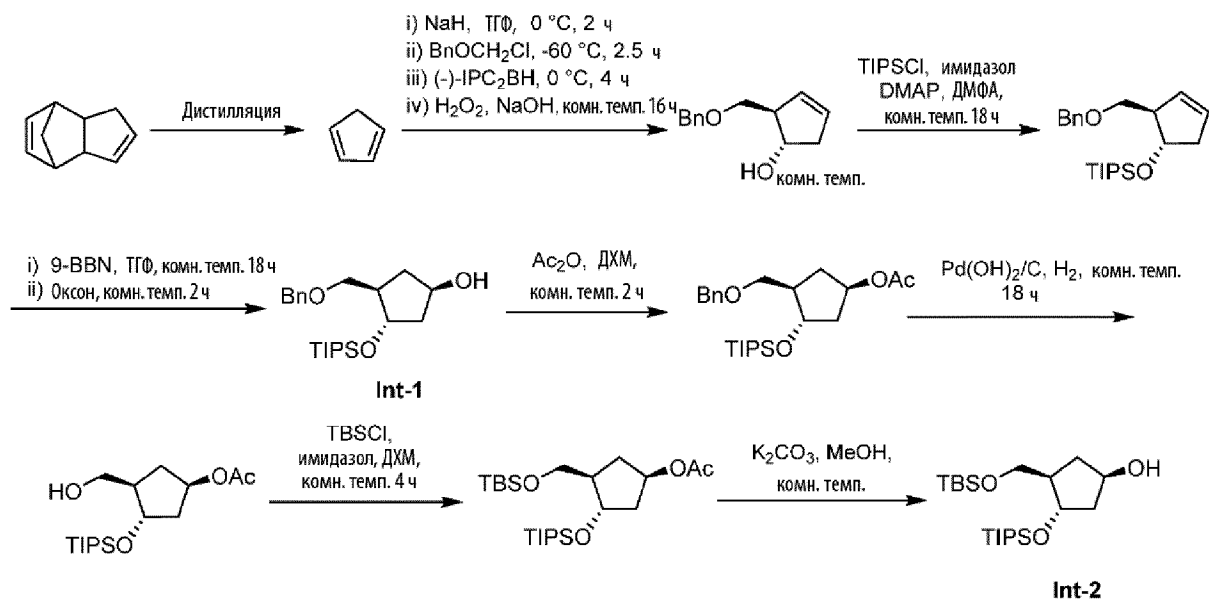
Препаративная SFC:

[0213] Препаративную SFC проводят с использованием колонок ChiralPak 10, 20 или 30 мм х 250 мм (типично IA, IB, IC, ID, IE и IF), колонок Phenomenex Lux Cellulose-4 или 2-этилпиридиновых колонок 10 или 20 мм х 250 мм, элюируя с соответствующим процентным содержанием диоксидом углерода в сверхкритическом состоянии и спиртом, содержащим 0,3% диэтиламина или 0,3% ТЕА или 0,3% муравьиной кислотой или без каких-либо кислотных или основных добавок. Типичными являются изократические условия со скоростями потока в диапазоне 10-100 мл/мин и температурой колонки 40 °С. Препаративную SFC проводят на системе предварительной очистки Jasco SFC со сбором фракций при нацеливании на ультрафиолетовый/видимый диапазон, установленным в диапазоне от 200 нм до 400 нм, и регулированием обратного давления, установленным на 10 МПа.

[0214] Специалист в данной области техники поймет, что возможны модификации градиента, длины колонки и скорости потока и что некоторые условия могут быть более подходящими для характеристики соединения, чем другие, в зависимости от анализируемых химических веществ.

Пример 1

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-триизопропилсилилокси-циклопентанол, Промежуточное соединение 2



### Стадия 1: цикlopента-1,3-диен

[0215] 3а,4,7,7а-Тетрагидро-1H-4,7-метаноинден (800 г, 6,05 ммоль) дистиллировали при 180 °С с получением цикlopента-1,3-диен (300 г, 75%) в виде белой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>Н ЯМР (хлороформ-*d*) δ 6,58 (д, *J*=4,4 Гц, 2 Н), 6,47 (д, *J*=4,4 Гц, 2 Н), 2,99 (с, 2 Н).

### Стадия 2: (1*S*,2*R*)-2-((бензилокси)метил)циклопент-3-енол

[0216] Раствор цикlopента-1,3-диена (100 г, 1,51 моль) в ТГФ (2,00 л) охладил до -5 °С. Порциями прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 50,3 г, 1,26 моль), и полученную смесь оставили перемешиваться при -5 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охладил до -60 °С и по каплям прибавляли ((хлорметокси)метил)бензол (236 г, 1,51 моль) в атмосфере азота. После перемешивания при -60 °С в течение 2,5 ч по каплям прибавляли бис((1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ил)боран (229 г, 799 ммоль) в ТГФ (500 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до 0 °С и перемешивали в течение 3,5 ч. Затем прибавляли NaOH (3,00 М в воде, 500 мл, 1,51 моль) с последующим прибавлением H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% в воде, 400 мл, 3,93 моль) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 16 ч при 20 °С. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1,00 л). Отделили органическую фазу, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2×1,00 л). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (3-10% EtOAc в PE) с получением желаемого продукта (1*S*,2*R*)-2-((бензилокси)метил)циклопент-3-енола (40,0 г, 13%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,39 (м, 5Н), 5,74 (дк, *J*=6,2, 2,3 Гц, 1Н), 5,56 (дк, *J*=6,2, 2,1 Гц, 1Н), 4,54 (с, 2Н), 4,32 (дт, *J*=7,0, 4,1 Гц, 1Н), 3,57 (дд, *J*=9,1, 5,3 Гц, 1Н), 3,30 (т, *J*=8,8 Гц, 1Н), 2,80-2,95 (м, 1Н), 2,64-2,76 (м, 1Н), 2,25-2,35 (м, 1Н), 1,87-1,98 (уш., 1Н).

Стадия 3: (((1*S*,2*R*)-2-((бензилокси)метил)циклопент-3-ен-1-ил)окси)триизопропилсилан

[0217] К раствору (1*S*,2*R*)-2-((бензилокси)метил)циклопент-3-енола (60,0 г, 293

ммоль) в ДМФА (600 мл) последовательно прибавляли TIPSCl (84,6 г, 439 ммоль), имидазол (79,6 г, 1,17 моль) и DMAP (1,78 г, 14,6 ммоль). Полученную смесь оставили перемешиваться при 20°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×250 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×250 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (100% PE) с получением желаемого продукта (((1*S*,2*R*)-2-((бензилокси)метил)циклопент-3-ен-1-ил)окси)триизопропилсилана (70,0 г, 66%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,38 (м, 5H), 5,68-5,77 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,40 (дт, *J*=6,7, 3,3 Гц, 1H), 3,43 (ддд, *J*=16,8, 9,2, 6,0 Гц, 2H), 2,86-2,93 (м, 1H), 2,69 (ддк, *J*=16,7, 6,4, 1,9 Гц, 1H), 2,33 (дсекст., *J*=16,7, 1,9 Гц, 1H), 1,05-1,08 (м, 21H).

Стадия

4:

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентан-1-ол,  
Промежуточное соединение 1

[0218] Раствор 9-BBN (0,500 М в ТГФ, 440 мл, 220 ммоль) по каплям прибавляли при -10°C в атмосфере азота к раствору (((1*S*,2*R*)-2-((бензилокси)метил)циклопент-3-ен-1-ил)окси)триизопропилсилана (40,0 г, 110 ммоль) в ТГФ (800 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться медленно до комн. темп. и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охладили до 0 °C, обрабатывали раствором оксона (338 г, 550 ммоль) в воде (3,50 л) и оставили перемешиваться в течение 2 ч. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×1,0 л), и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1,0 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 50/1/0,1 до 10/1/0,1 PE/EtOAc/NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) с получением (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентан-1-ола (**Промежуточное соединение 1**) (14,6 г, 35%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,39 (м, 5H), 4,51-4,62 (м, 2H), 4,42 (ддд, *J*=6,4, 4,4 Гц, 1H), 4,33 (септ., *J*=3,0 Гц, 1H), 3,59 (дд, *J*=8,9, 4,3 Гц, 1H), 3,51 (дд, *J*=8,9, 4,1 Гц, 1H), 2,36 (ддд, *J*=13,8, 10,0, 6,0 Гц, 1H), 2,13-2,24 (м, 1H), 1,97-2,06 (м, 1H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,64-1,77 (м, 1H), 1,41-1,62 (м, 1H), 1,02-1,08 (м, 21H).

Стадия 5:

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетат

[0219] К смеси (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентанола (18,0 г, 5,28 ммоль), TEA (7,92 мл, 56,9 ммоль) и DMAP (289 мг, 2,37 ммоль) в ДХМ (280 мл) по каплям прибавляли Ac<sub>2</sub>O (5,37 мл, 56,9 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставили нагреваться комн. темп. И перемешивали в течение 20 ч, а затем разбавляли ДХМ (500 мл) и промывали 1 М HCl (50 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (1-5% EtOAc в PE) с получением (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетата (17,1

г, 86%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,37 (м, 5H), 5,19-5,27 (м, 1H), 4,47-4,55 (м,  $J=2,4$  Гц, 2H), 4,29 (к,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,50 (дд,  $J=9,3$ , 5,6 Гц, 1H), 3,42 (дд,  $J=9,2$ , 6,7 Гц, 1H), 2,39 (дт,  $J=15,9$ , 8,2 Гц, 1H), 2,12-2,24 (м, 1H), 2,00-2,06 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,89-1,96 (м, 1H), 1,48-1,60 (м, 1H), 1,04 (с, 21H).

Стадия 6:

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетат

[0220] Смесь (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетата (17,1 г, 40,6 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (10% масс. на угле, 6,27 г, 4,06 ммоль) в MeOH (400 мл) оставили перемешиваться при 25°C под давлением водорода 40 фунтов на кв. дюйм в течение 18 ч. Реакционную смесь отфильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетата (13,1 г, 98%) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,25 (дддд,  $J=7,2$ , 4,8 Гц, 1H), 4,31 (к,  $J=6,2$  Гц, 1H), 3,64-3,75 (м, 2H), 2,39 (дт,  $J=14,3$ , 8,3 Гц, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,94-2,16 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,42 (ддд,  $J=13,7$ , 7,8, 4,8 Гц, 1H), 1,09 (с, 21H).

Стадия 7:

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетат

[0221] К раствору (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетата (12,7 г, 38,4 ммоль) в ДХМ (200 мл) последовательно прибавляли TBSCl (7,52 г, 49,9 ммоль) и имидазол (3,91 г, 57,5 ммоль). Полученную смесь оставили перемешиваться при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь погасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5% EtOAc в PE) с получением (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетата (15,6 г, 93%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,14-5,22 (м, 1H), 4,25 (к,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,49-3,58 (м, 2H), 2,27 (дт,  $J=14,2$ , 8,3 Гц, 1H), 1,97-2,01 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,78-1,91 (м, 1H), 1,39-1,53 (м, 1H), 1,34-1,48 (м, 1H), 1,01 (с, 21H), 0,86 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 8:

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентанол, Промежуточное соединение 2

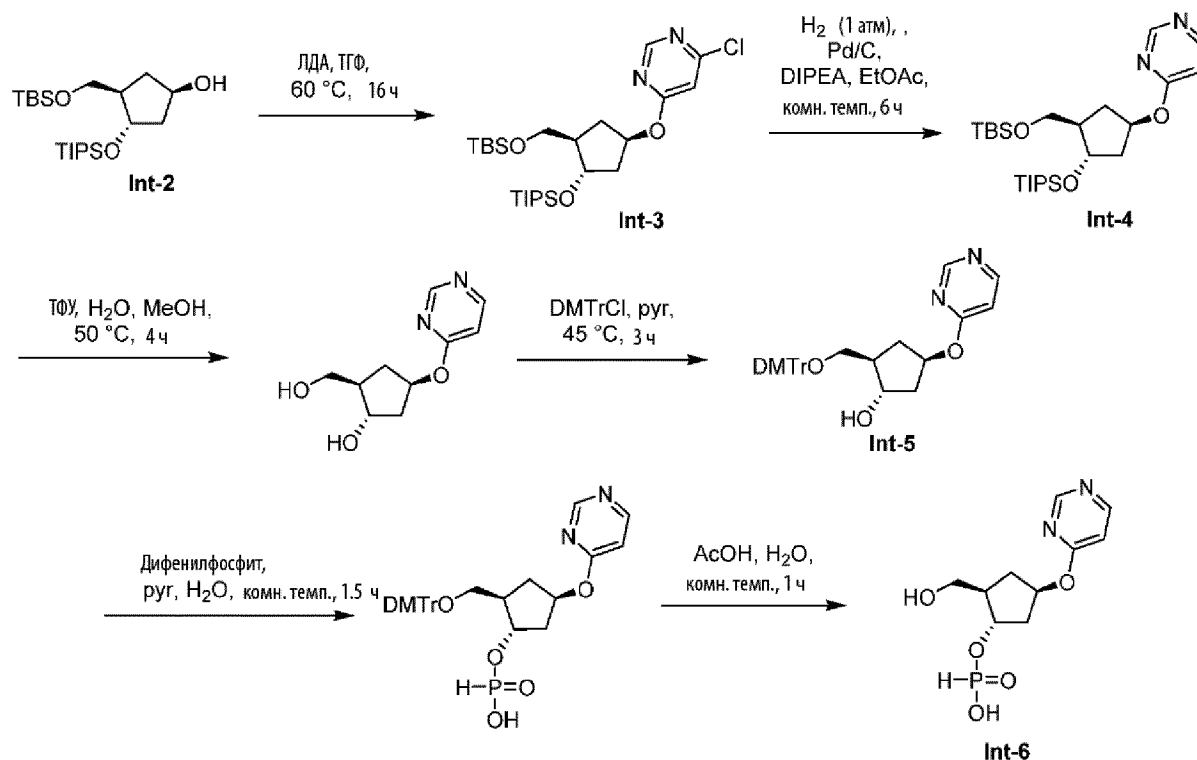
[0222] К раствору (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентилацетата (16,0 г, 35,9 ммоль), прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9,92 г, 71,8 ммоль) в MeOH (200 мл), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и прибавили воду (200 мл), а затем экстрагировали ДХМ (3x200 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на



силикагеле (2,5-5% EtOAc в PE) с получением (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентанола (**Промежуточное соединение 2**) (10,9 г, 67%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,31-4,37 (м, 1H), 4,17 (септ.,  $J=3,0$  Гц, 1H), 3,68 (дд,  $J=9,8$ , 3,8 Гц, 1H), 3,53 (дд,  $J=9,8$ , 3,8 Гц, 1H), 2,16-2,27 (м, 1H), 1,99-2,07 (м, 1H), 1,89-1,98 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,37 (дквинт.,  $J=13,8$ , 2,0 Гц, 1H), 0,97 (с, 21H), 0,82 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

### Пример 2

[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновая кислота, Промежуточное соединение 6



Стадия 1: *трет*-бутил-[[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)окси-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метокси]-диметил-силан, Промежуточное соединение 3

[0223] **Промежуточное соединение 2** (3,55 г, 8,81 ммоль) растворили в  $\text{TFA}$  (80,0 мл, 983 ммоль), затем прибавляли  $\text{LDA}$  (1,00 М в  $\text{TFA}$ /смесь гексанов, 12,3 мл, 12,3 ммоль) к раствору при перемешивании. Прибавляли в атмосфере аргона 4,6-дихлорпиримидин (1,51 г, 10,1 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 1 ч, а затем нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи. Раствор вылили в насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мл). Данную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-25%  $\text{EtOAc}$  в смеси гексанов) с получением *трет*-бутил-[[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)окси-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метокси]-диметил-силана (3,25 г, 72%) в виде бесцветного липкого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,44-5,58 (м, 1H), 4,33 (к,  $J=5,1$  Гц, 1H), 3,46-3,63 (м, 2H), 2,40 (дт,  $J=14,9$ , 7,9 Гц, 1H),

2,04-2,17 (м, 2H), 1,94-2,02 (м, 1H), 1,53 (дт,  $J=12,2$ , 5,5 Гц, 1H), 1,03 (с, 21H), 0,85 (с, 9H), -0,03-0,04 (м, 6H).

Стадия 2: *трет*-бутил-диметил-[[*(1R,2S,4R)*-4-пиримидин-4-илокси-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метокси]силан, Промежуточное соединение 4

[0224] **Промежуточное соединение 3** (3,25 г, 6,31 ммоль) растворили в DIPEA (2,25 мл, 12,6 ммоль) и этилацетате (40,0 мл). В данную реакционную смесь прибавляли палладий (10% масс. на угле, 335 мг, 0,316 ммоль). Присоединили баллон с водородом, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 6 ч. Реакционную смесь отфильтровали, и твердое вещество промывали метанолом. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (60 мл) и промывали водой (2 × 10 мл). Органическую фазу концентрировали с получением *трет*-бутил-диметил-[[*(1R,2S,4R)*-4-пиримидин-4-илокси-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метокси]силана (**Промежуточное соединение 4**) (2,93 г, 96%), который использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (с, 1H), 8,36 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 6,63 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 5,49-5,56 (м, 1H), 4,34 (к,  $J=5,0$  Гц, 1H), 3,58 (д,  $J=5,8$  Гц, 2H), 2,42 (дт,  $J=14,3$ , 8,0 Гц, 1H), 2,04-2,18 (м, 2H), 2,00 (дт,  $J=13,4$ , 5,5 Гц, 1H), 1,49-1,59 (м, 1H), 1,04 (с, 21H), 0,85 (с, 9H), -0,03-0,03 (м, 6H).

Стадия 3: *(1S,2R,4R)*-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентанол

[0225] **Промежуточное соединение 4** (2,92 г, 6,07 ммоль) растворили в смеси воды (10,0 мл) и метанола (10,0 мл). ТФУ (20,0 мл, 261 ммоль) прибавляли медленно к раствору при перемешивании при комн. темп. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-100% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой) с получением *(1S,2R,4R)*-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентанол (1,00 г, 78%) в виде липкого масла. ЖХ-МС (FA):  $m/z=211,1$  (M+H).

Стадия 4: *(1S,2R,4R)*-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-пиримидин-4-илокси-циклопентанол, Промежуточное соединение 5

[0226] *(1S,2R,4R)*-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентанол (779 мг, 3,71 ммоль) растворили в пиридине (20,6 мл, 254 ммоль), затем прибавляли DMTriCl (1,40 г, 4,08 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 45°C в течение 1 ч. Прибавляли дополнительную порцию DMTriCl (634 мг, 1,85 ммоль), и данную смесь нагревали в течение 3 ч. Прибавляли MeOH (5 мл), и смесь оставили перемешиваться в течение 10 мин. Смесь вылили в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси гексанов) с получением *(1S,2R,4R)*-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-пиримидин-4-илокси-циклопентанола (**Промежуточное соединение 5**) (1,37 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (FA):  $m/z=531,3$  (M+H).

Стадия 5: *[(1S,2R,4R)*-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-

циклопентокси]фосфиновая кислота

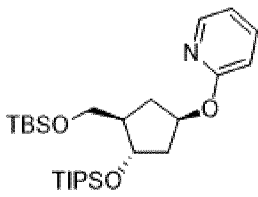
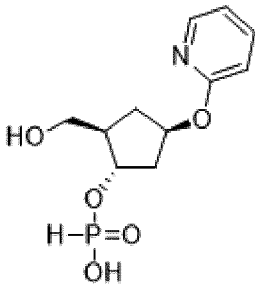
[0227] К раствору **Промежуточного соединения 5** (1,70 г, 3,31 ммоль) в пиридине (20,0 мл, 247 ммоль) прибавляли дифенилфосфит (1,27 мл, 6,62 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. Затем прибавляли воду (40,0 мл, 2,22 моль). Прозрачный раствор быстро становился молочным, и его оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, в результате чего получали прозрачный раствор. Реакционную смесь разбавили EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с использованием  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали досуха. Остаток концентрировали из толуола с получением [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновой кислоты (1,91 г, 100%), которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия 6: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновая кислота, Промежуточное соединение 6

[0228] К [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновой кислоте (1,91 г, 3,31 ммоль) прибавляли воду (2,0 мл, 110 ммоль) и уксусную кислоту (7,6 мл, 130 ммоль). Смесь обработали ультразвуком, и полученную ярко-оранжевую реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали из толуола. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ) с получением [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновой кислоты (**Промежуточное соединение 6**) (908 мг, 76%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=275,0$  (M+H),  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  8,84 (с, 1H), 8,49 (дд,  $J=6,2, 0,7$  Гц, 1H), 7,62 (с, 0,5 H) 6,98 (дд,  $J=6,2, 1,0$  Гц, 1H,) 5,99 (с, 0,5H), 5,65 (ддд,  $J=6,7, 4,8, 2,0$  Гц, 1H), 4,72 (дд,  $J=9,4, 6,2$  Гц, 1H), 3,58-3,69 (м, 2H), 2,44-2,59 (м, 1H), 2,23-2,37 (м, 3H,) 1,63-1,76 (м, 1H),  $^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  4,37 (с, 1P).

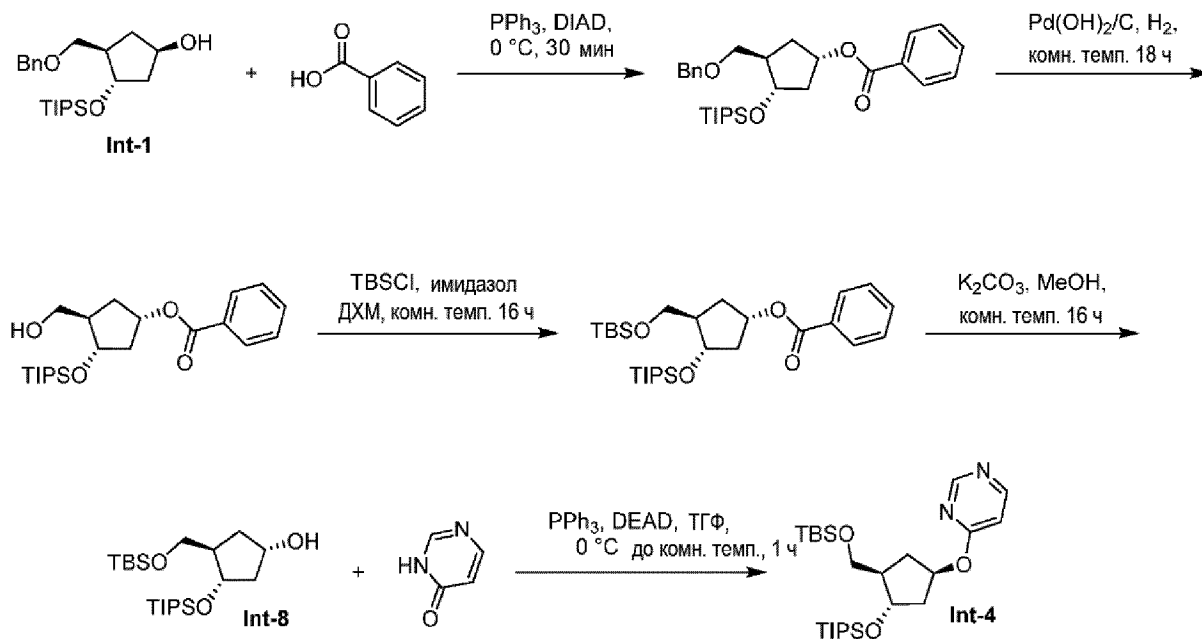
### Пример 3

[0229] Перечисленное ниже соединение (**Промежуточное соединение 7**) получали, как описано в Примере 2, начиная со стадии 3, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице (**Промежуточное соединение 9**, который получали, как описано в Примере 5), **Промежуточным соединением 4**.

| Исходный материал                                                                                 | Промежуточное соединение                                                                          | Данные ЖХ-МС                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <br><b>Int-9</b> | <br><b>Int-7</b> | ЖХ-МС (FA): $m/z=274,1$ (M+H) |

## Пример 4

Альтернативный способ получения *трет*-бутил-диметил-[[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-пиримидин-4-илокси-2-триизопропилсилилокси-циклопентил] метокси]силана, Промежуточного соединения 4



## Стадия 1:

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-[(бензилокси)метил]-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоа

Т

[0230] К смеси **Промежуточного соединения 1** (25,0 г, 66,0 ммоль), бензойной кислоты (9,70 г, 79,2 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (20,7 г, 79,2 ммоль) в ТГФ (250 мл) по каплям прибавляли DIAD (16,0 г, 79,2 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °C в течение 30 мин. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (350 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×150 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (1-10% EtOAc в PE) с получением

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-[(бензилокси)метил]-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоата (28 г, 88%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,53 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,40 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,35-7,20 (м, 5H), 5,34 (септ., *J*=3,6 Гц, 1H), 4,51 (д, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,22 (к, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,50 (ддд, *J*=5,2, 9,6, 26,4 Гц, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,00 (м, 21 H).

Стадия 2:

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоат

[0231] К раствору (1*S*,3*R*,4*S*)-3-[(бензилокси)метил]-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоата (28,0 г, 58,0 ммоль) в MeOH (560 мл) прибавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20% масс./масс., 4,10 г, 5,80 ммоль). Полученную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. под давлением 40 фунтов на кв. дюйм водорода 18 ч. Реакционную смесь отфильтровали через целит и промывали MeOH (3×150 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоата (22,0 г, 97%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3:

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоат

[0232] К раствору (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоата (44,0 г, 112 ммоль) в ДХМ (600 мл) прибавляли TBSCl (21,8 г, 145 ммоль) и имидазол (11,4 г, 168 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ (2×600 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (800 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-30% EtOAc в PE) с получением (1*S*,3*R*,4*S*)-3-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоата (50 г, 88%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00-7,94 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 5,26 (тт, *J*=7,0, 3,7 Гц, 1H), 4,23-4,14 (м, 1H), 3,62-3,46 (м, 2H), 2,35 (дт, *J*=13,9, 6,8 Гц, 1H), 2,21 (тт, *J*=9,8, 4,9 Гц, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,91-1,76 (м, 2H), 0,97 (д, *J*=1,9 Гц, 21H), 0,81 (с, 9H), -0,04 (д, *J*=1,0 Гц, 6H).

Стадия 4:

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанол, Промежуточное соединение 8

[0233] К раствору (1*S*,3*R*,4*S*)-3-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентилбензоата (50,0 г, 98,6 ммоль) в MeOH (650 мл) прибавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,3 г, 147 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (600 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×600 мл), и объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-5% EtOAc в PE) с

получением

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-

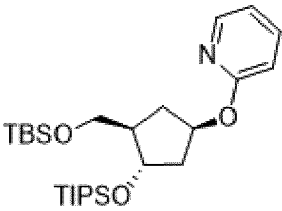
({[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанола (**Промежуточное соединение 8**) (25,2 г, 63%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (FA):  $m/z=403,5$  (M+H).

Стадия 5: *трет*-бутил-диметил-[[*(1R,2S,4R)*-4-пиримидин-4-илокси-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метокси]силан, Промежуточное соединение 4

[0234] **Промежуточное соединение 8** (5,00 г, 12,4 ммоль), PPh<sub>3</sub> (3,74 г, 14,3 ммоль) и 4(3*H*)-пиримидон (1,46 г, 14,9 ммоль) растворили в ТГФ (100 мл) в атмосфере аргона. Раствор охладили до 0 °С. Прибавляли DEAD (2,15 мл, 13,7 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc в смеси гексанов) с получением *трет*-бутил-диметил-[[*(1R,2S,4R)*-4-пиримидин-4-илокси-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метокси]силана (**Промежуточное соединение 4**) (5,18 г, 83%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=481,3$  (M+H), <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,75 (с, 1H,) 8,48 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H,) 6,85 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 5,46 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 3,58 (м, 2H), 2,31-2,44 (м, 1H), 1,94-2,11 (м, 3H,) 1,44-1,53 (м, 1H), 1,04 (с, 21H) 0,84 (с, 9H,) 0,00 (д,  $J=3,1$  Гц, 6H).

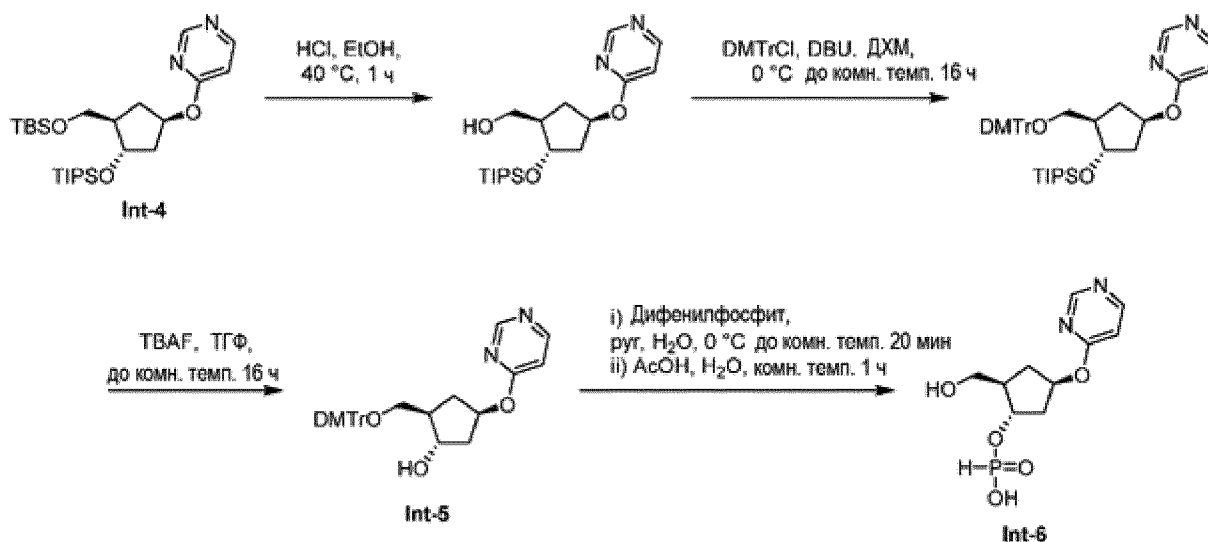
#### Пример 5

[0235] Перечисленное ниже соединение (**Промежуточное соединение 9**) получали, как описано в Примере 4, начиная со стадии 5, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, 4(3*H*)-пиримидоном.

| Исходный материал                                                                   | Промежуточное соединение                                                                            | Данные ЖХ-МС                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  | <br><b>Int-9</b> | ЖХ-МС (FA): $m/z=480,4$ (M+H) |

#### Пример 6

Альтернативный способ получения [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновой кислоты, Промежуточного соединения 6



Стадия 1:  $\{(1R,2S,4R)\text{-4-(пиридин-4-илокси)-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}\}$  метанол

[0236] **Промежуточное соединение 4** (5,98 г, 12,4 ммоль) переносили в EtOH (50,0 мл). Прибавляли раствор HCl (12,0 моль/л, 2,07 мл, 24,9 ммоль) в EtOH (50,0 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 40 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и концентрировали для удаления EtOH. Водный остаток экстрагировали EtOAc, и объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc в смеси гексанов) с получением  $\{(1R,2S,4R)\text{-4-(пиридин-4-илокси)-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}\}$  метанола (3,03 г, 66%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=367,2$  (M+H).

Стадия 2: 4-((1R,3R,4S)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}окси)пиридин

[0237] К раствору  $\{(1R,2S,4R)\text{-4-(пиридин-4-илокси)-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}\}$  метанола (3,03 г, 8,26 ммоль) в DXM (100 мл) прибавляли DBU (3,70 мл, 24,8 ммоль). Реакционную смесь охладдили до 0 °C и прибавляли DMTrCl (5,60 г, 16,5 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до комн. темп. и оставили перемешиваться в течение ночи. Прибавляли воду, и данную смесь экстрагировали DXM. Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси гексанов) с получением 4-((1R,3R,4S)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}окси)пиримидина (5,30 г, 96%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=669,4$  (M+H).

Стадия 3: (1S,2R,4R)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиридин-4-илокси)циклопентанол, Промежуточное соединение 5

[0238] К раствору 4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}окси)пиримидина (5,30 г, 7,90 ммоль) в ТГФ (25 мл) прибавляли TBAF (1,00 моль/л, 9,50 мл, 9,50 ммоль) при комн. темп., Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Прибавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия, и данную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-70% EtOAc в смеси гексанов) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентанола (2,80 г, 69%). ЖХ-МС (FA):  $m/z$ =513,3 (M+H).

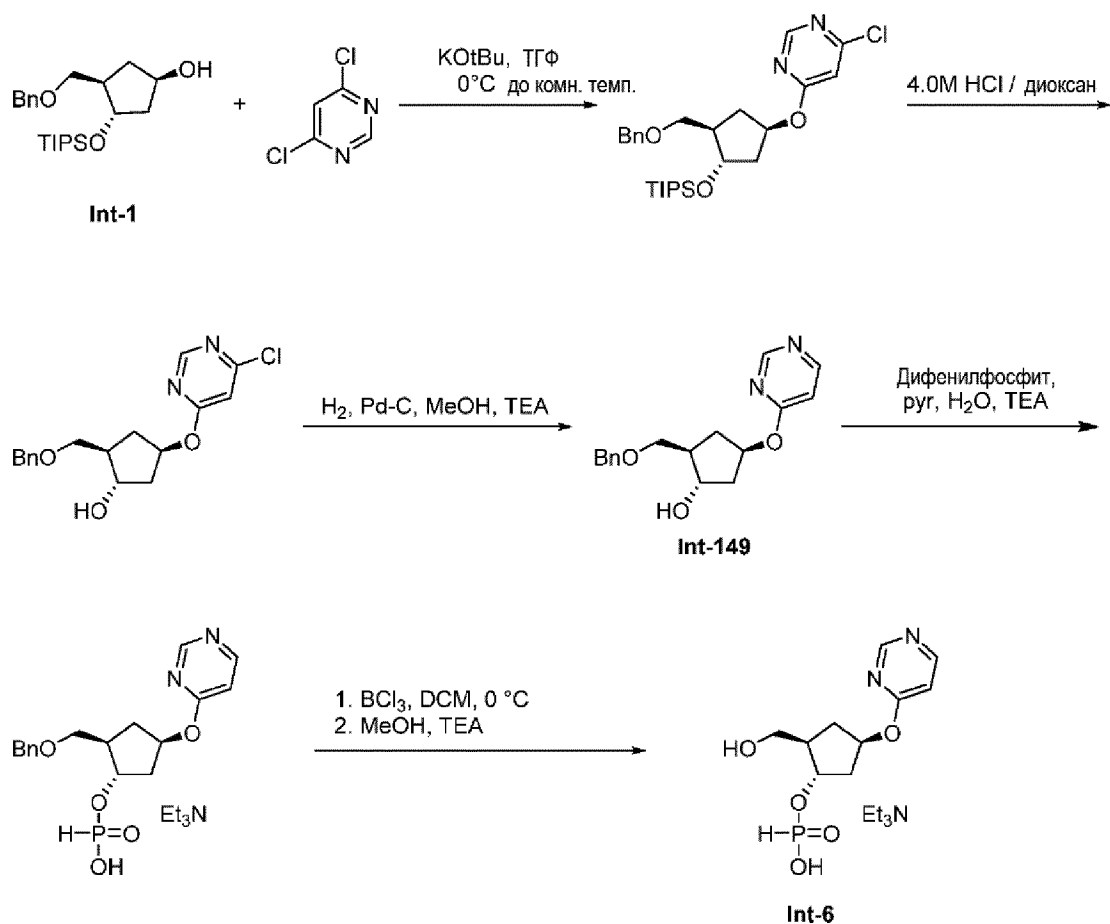
Стадия 4 [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновая кислота, Промежуточное соединение 6

[0239] **Промежуточное соединение 5** (1,44 г, 2,81 ммоль) растворили в пиридине (12,0 мл). Раствор охладили до 0°C и медленно прибавляли дифенилфосфит (1,08 мл, 5,62 ммоль) в течение 1 мин. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и оставили перемешиваться в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали обратно до 0°C и прибавляли воду (2,77 мл, 154 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и оставили перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и концентрировали из толуола (2×50 мл). Остаток переносили в уксусной кислоте (6,45 мл, 112 ммоль) и воду (1,70 мл), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ) с получением [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновой кислоты (**Промежуточное соединение 6**) (600 мг, 78%). ЖХ-МС (FA):  $m/z$ =275,2 (M+H), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, Н), 8,49 (дд,  $J$ =6,24, 0,7 Гц, 1Н), 7,62 (с, 0,5Н), 6,98 (дд,  $J$ =6,2, 1,0 Гц, 1Н), 5,99 (с, 0,5Н), 5,65 (ддд,  $J$ =6,7, 4,8, 2,0 Гц, 1Н), 4,72 (дд,  $J$ =9,4, 6,2 Гц, 1Н), 3,58-3,69 (м, 2Н), 2,44-2,59 (м, 1Н), 2,23-2,37 (м, 3Н), 1,63-1,76 (м, 1Н). <sup>31</sup>P ЯМР (MeOD) δ 4,37 (с, 1P).

#### Пример 6А

Альтернативный способ получения [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси] фосфиновой кислоты; N, N-диэтилэтанаминовой соли, Промежуточного соединения 6





Стадия 1: 4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)окси)-6-хлорпиримидин

[0240] **Промежуточное соединение 1** (4,00 г, 10,6 ммоль) растворили в ТГФ (80,0 мл), и данную реакционную смесь охладили до 0 °С. Прибавляли трет-бутоксид калия (2,25 г, 19,0 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°С в течение 10 мин. К раствору прибавляли 4,6-дихлорпиримидин (2,52 г, 16,9 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°С в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили HCl (0,2М, 80 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)окси)-6-хлорпиримидина в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((бензилокси)метил)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)циклопентан-1-ол

[0241] К неочищенному 4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бензилокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)окси)-6-хлорпиримидину прибавляли раствор HCl (4,0 М в диоксане, 30,0 мл, 120 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 ч. Растворители полностью выпарили и остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 20 до 83,3% EtOAc:смеси гексанов) с получением

указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,32 г, 66%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=335,1$  (M+H).

Стадия 3: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((бензилокси)метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентан-1-ол, Промежуточное соединение 149

[0242] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((бензилокси)метил)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)циклопентан-1-ол (1,21 г, 3,62 ммоль,) и TEA (1,47 г, 14,5 ммоль) растворили в MeOH (40,0 мл). Прибавляли палладий (10% на угле, количество 192 мг), и данную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровали и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали, растворили в EtOAc и промывали водой (2×10 мл). Органическую фазу сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,04 г, 96%). ЖХ-МС (AA):  $m/z=301,2$  (M+H).

Стадия 4: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(бензилоксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновая кислота; N, N-диэтилэтанами́н

[0243] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((бензилокси)метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентан-1-ол (1,03 г, 3,42 ммоль) растворили в пиридине (15,0 мл) и прибавляли дифенилфосфит (1,31 мл, 6,85 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавляли воду (5,00 мл) и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Растворители выпарили, и остаток растворили в смеси метанола (20 мл) и TEA (5 мл). Растворители выпарили, и остаток сушили в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 60% MeOH/ДХМ) с получением [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(бензилоксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновой кислоты; N, N-диэтилэтанаминовой соли (1,63 г, 84%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=165,2$  (M+H).

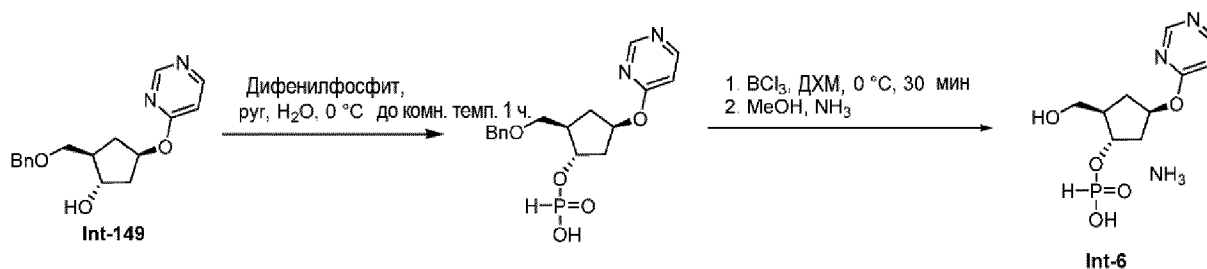
Стадия 5: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновая кислота; N, N-диэтилэтанами́н, Промежуточное соединение 6

[0244] [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(бензилоксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновую кислоту; N, N-диэтилэтанаминую соль (1,50 г, 3,22 ммоль) растворили в ДХМ (20 мл), и данную смесь охладил до 0 °С. По каплям прибавляли трихлорид бора через шприцевой насос (1,0 М в ДХМ, 12,9 мл, 12,9 ммоль) при 0 °С. Смесь оставили перемешиваться при 0 °С в течение 30 мин, а затем погасили MeOH (10 мл) при 0 °С. Растворители выпарили, и остаток концентрировали из толуола. MeOH (15 мл) и TEA (5 мл) прибавляли к остатку и после перемешивания в течение 5 мин растворители полностью выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 10 до 50% MeOH/ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 6** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. (699 мг, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,42 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 0,5H), 6,86 (дд, *J*=6,0, 1,0 Гц, 1H), 6,01 (с, 0,5H), 5,54-5,62 (м, 1H), 4,49-4,68 (м, 1H), 3,63-3,72 (м, 1H), 3,55-3,63 (м, 1H), 3,20 (д, *J*=7,4 Гц, 6H), 2,42-2,58 (м, 1H), 2,16-2,33 (м, 3H), 1,59-1,74 (м, 1H), 1,31 (т, *J*=7,34 Гц, 9H). <sup>31</sup>P ЯМР (MeOD) δ 3,52 (с, 1 P).

Пример 6В

Альтернативный синтез [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-

илокси-циклопентоксид] фосфиновой кислоты; аммониевой соли, Промежуточного соединения 6



Стадия 1: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(бензилоксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентоксид]фосфиновая кислота

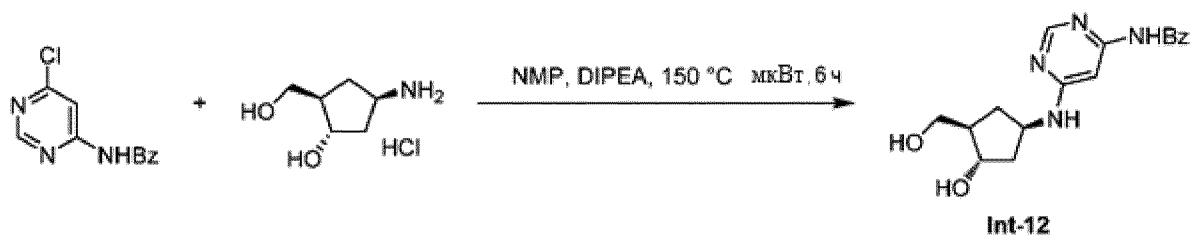
[0245] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((бензилокси)метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентан-1-ол, (**Промежуточное соединение 149**) (5,14 г, 17,1 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3 x ~50 мл). Прибавляли пиридин (70,0 мл), и реакционную смесь охладил до 0 °C в атмосфере азота. По каплям прибавляли дифенилфосфит (4,91 мл, 25,7 ммоль), и реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и оставили перемешиваться в течение 40 мин. Прибавляли воду (8,0 мл), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Растворители выпарили, и остаток концентрировали из толуола (2 x ~10 мл). Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 60% MeOH/ДХМ) с получением [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(бензилоксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентоксид]фосфиновой кислоты (5,26 г, 71%). ЖХ-МС (ФА):  $m/z=365,2$  (M+H).

Стадия 2: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентоксид] фосфиновая кислота; аммониевая соль, Промежуточное соединение 6

[0246] Раствор [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(бензилоксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентоксид]фосфиновой кислоты (5,21 г, 13,0 ммоль) в ДХМ (80,0 мл) охладил до 0 °C. Медленно прибавляли трихлорид бора (1,0 М в ДХМ, 52,0 мл, 52,0 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °C в течение 30 мин. Прибавляли этанол (18,9 мл 325 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °C в течение 5 мин. Растворители выпарили, и остаток растворили в метаноле (10 мл). Прибавляли аммиак (7,0 М в метаноле, 22,0 мл, 156 ммоль) и растворители выпарили. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 75% MeOH/ДХМ) с последующей дополнительной очисткой хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc/ДХМ) с получением [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентоксид] фосфиновой кислоты; аммониевой соли, **аммониевой соли Промежуточного соединения 6** (2,60 г, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 7,32 (уш. с, 4,5H), 6,89 (дд,  $J=1,1, 5,9$  Гц, 1H), 5,87 (с, 0,5H), 5,44-5,36 (м, 1H), 4,38 (кд,  $J=6,8, 10,5$  Гц, 1H), 4,12 (уш. с, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 2,32 (ддд,  $J=7,2, 8,4, 13,8$  Гц, 1H), 2,10-1,95 (м, 3H), 1,38 (ддд,  $J=5,1, 8,7, 13,8$  Гц, 1H).

#### Пример 7

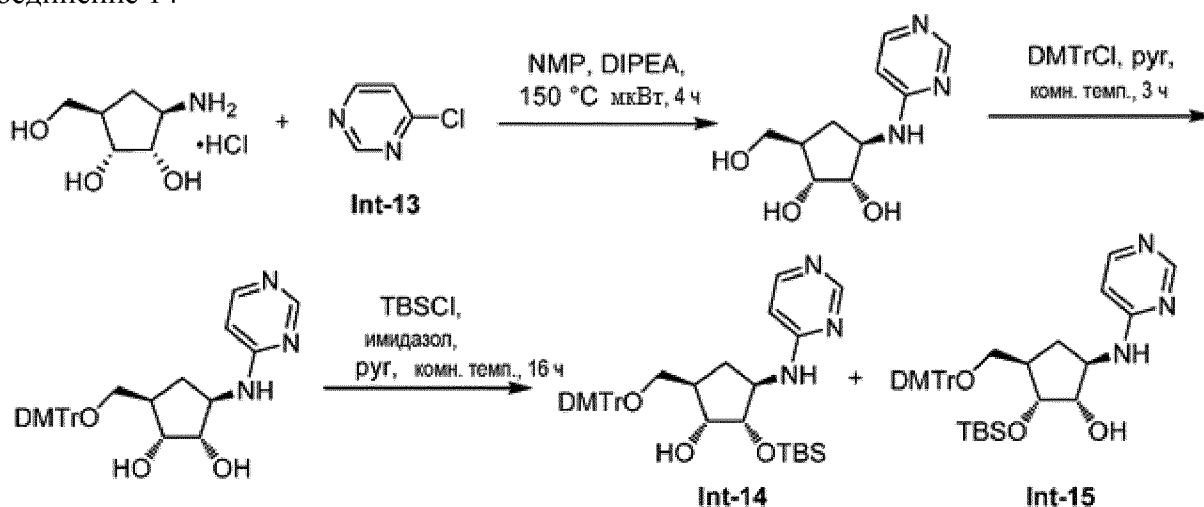
*N*-(6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]амино} пиримидин-4-ил)бензамид, Промежуточное соединение 12



[0247] *N*-(6-хлор-4-пиримидинил)-бензамид (2,10 г, 9,01 ммоль) растворили в NMP (10 мл). Прибавляли DIPEA (6,75 мл, 38,7 ммоль) с последующим прибавлением (1*S*,2*R*,4*R*)-4-амино-2-(гидроксиметил)циклопентанола гидрохлорида (1,30 г, 7,76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при облучении микроволновым излучением при 150°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и концентрировали с получением *N*-(6-[[*(1R,3S,4R)*]-3-гидрокси-4-(гидроксиметил) циклопентил]амино}пиримидин-4-ил)бензамида (**Промежуточное соединение 12**, 2,50 г, 98%), которое использовали без дополнительной очистки.

#### Пример 8

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-2-{[*трет*-бутил (диметил)силил]окси}-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентанол, Промежуточное соединение 14



Стадия 1: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-5-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диол

[0248] 4-Хлорпиримидин (572 мг, 4,79 ммоль) растворили в смеси NMP (10 мл) и DIPEA (3,04 мл, 17,4 ммоль). Прибавляли (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1-аминоциклопентан гидрохлорид (800 мг, 4,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C при облучении микроволновым излучением в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и концентрировали с получением (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-5-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диола, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-5-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диол

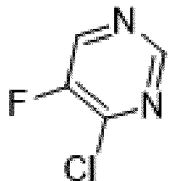
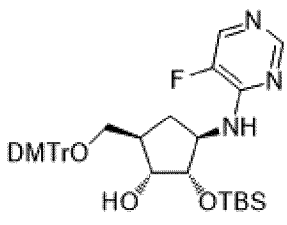
[0249] (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-5-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диол (1,96 г, 8,70 ммоль) концентрировали из сухого пиридина (~20 мл), затем растворили в пиридине (30,0 мл). Прибавляли DMTrCl (4,47 г, 13,1 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc, а затем органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси гексанов с последующим прибавлением 0-20% MeOH в EtOAc) с получением (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-5-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диола (1,10 г, 24%). ЖХ-МС (FA):  $m/z$ =528,3 (M+H).

Стадия 3: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-2-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентанол и (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1-ол, Промежуточное соединение 14

[0250] (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-5-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диол (1,11 г, 2,10 ммоль) концентрировали из толуола (3×50 мл), а затем переносили в пиридин (50,0 мл) при комн. темп. Прибавляли TBSCl (1,60 г, 10,5 ммоль) и имидазол (578 мг, 8,40 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (40-80% EtOAc в смеси гексанов) с получением **Промежуточного соединения 14** (339 мг, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,32 (с, 1H), 7,97 (уш. д,  $J$ =5,4 Гц, 1H), 7,34-7,42 (м, 2H), 7,26-7,32 (м, 3H), 7,17-7,26 (м, 6H), 6,87 (д,  $J$ =8,7 Гц, 4H), 6,40 (уш. д,  $J$ =4,6 Гц, 1H), 4,11 (уш. д,  $J$ =4,8 Гц, 1H), 3,76 (т,  $J$ =5,0 Гц, 1H), 3,72 (с, 6H), 3,64 (к,  $J$ =5,0 Гц, 1H), 3,03 (дд,  $J$ =8,8, 5,1 Гц, 1H), 2,93 (дд,  $J$ =8,9, 6,0 Гц, 1H), 2,03-2,21 (м, 2H), 1,22 (м, 1H), 0,79 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,05 (с, 3H) в виде первого элюируемого пика и региоизомера **Промежуточного соединения 15** (422 мг, 31%) <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (с, 1H), 8,01 (уш. с, 1H), 7,19-7,40 (м, 10H), 6,85-6,91 (м, 4H), 6,45 (уш. д,  $J$ =5,6 Гц, 1H), 4,42 (уш. д,  $J$ =5,8 Гц, 1H), 3,97-4,23 (уш. с, 1H), 3,79 (т,  $J$ =5,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 6H), 3,61 (к,  $J$ =5,9 Гц, 1H), 3,06 (дд,  $J$ =8,9, 5,3 Гц, 1H), 2,90 (дд,  $J$ =8,8, 7,1 Гц, 1H), 2,28-2,40 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,02-1,21 (м, 1H), 0,78 (с, 9H), -0,02 (с, 3H), -0,07 (с, 3H) в виде второго элюируемого пика.

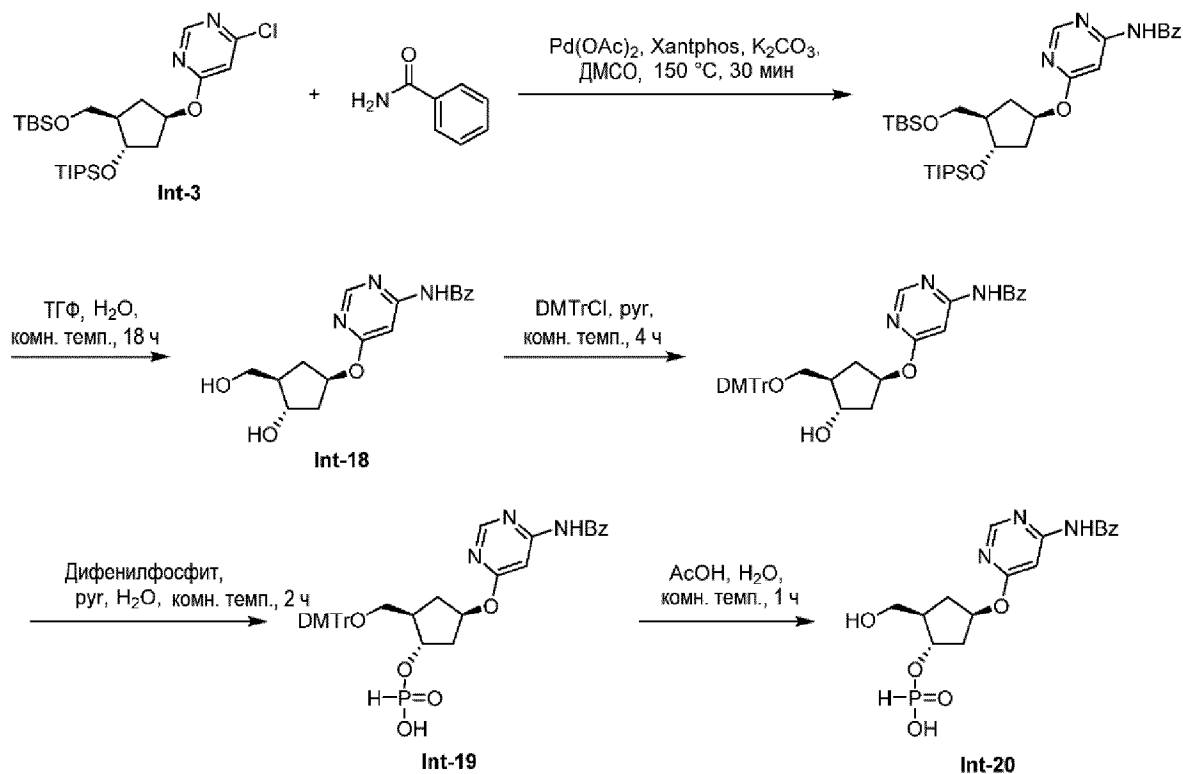
#### Пример 9

[0251] Перечисленное ниже соединение (**Промежуточное соединение 16**) получали, как описано в Примере 8, начиная со стадии 1, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 13**.

| Исходный материал                                                                 | Промежуточное соединение                                                                           | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <br><b>Int-16</b> | <sup>1</sup> H ЯМР (MeOD) δ 8,24 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,98 (уш. д, <i>J</i> =3,5 Гц, 1H), 7,39 - 7,48 (м, 2H), 7,13 - 7,36 (м, 7H), 6,84 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 4H), 4,61 (с, 1H), 4,46 (к, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 3,94 - 4,02 (м, 1H), 3,86 (дд, <i>J</i> =7,2, 5,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 6H), 3,22 (дд, <i>J</i> =9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,07 (дд, <i>J</i> =9,0, 6,4 Гц, 1H), 2,42 (дт, <i>J</i> =13,0, 8,4 Гц, 1H), 2,19 - 2,32 (м, 1H), 1,38 (дт, <i>J</i> =13,0, 9,0 Гц, 1H), 0,87 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,00 (с, 3H). |

Пример 10

(1*S*,2*R*,4*R*)-4-{[6-(бензоиламино)пиримидин-4-ил]окси}-2-(гидроксиметил)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 20



Стадия 1: *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-триизопропилсилилокси-циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамид

[0252] **Промежуточное соединение 3** (2,90 г, 5,23 ммоль), бензамид (1,58 г, 13,07 ммоль), ацетат палладия (II) (58,7 мг, 0,261 ммоль) и Xantphos (302 мг, 0,523 ммоль) растворили в ДМСО (30,0 мл), затем прибавляли карбонат калия (1,63 г, 10,5 ммоль). Реакционную смесь герметично закрыли в атмосфере аргона и нагревали при 150°C в

течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь вылили в воду (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×120 мл). Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-35% EtOAc в гексане) с получением *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-триизопропилсилилокси-циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамида (2,62 г, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (уш. с, 1H), 8,43 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,84-7,89 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,56 (тт, *J*=7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 5,50 (дддд, *J*=7,2, 5,2 Гц, 1H), 4,33 (к, *J*=5,1 Гц, 1H), 3,52-3,64 (м, 2H), 2,42 (дт, *J*=14,6, 8,0 Гц, 1H), 2,02-2,18 (м, 3H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,03 (с, 21H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия

2:

*N*-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамид [0253]

*N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-триизопропилсилилокси-циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамид (2,92 г, 4,87 ммоль) растворили в воде (10,0 мл) и ТФУ (20,0 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи, а затем концентрировали. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водн. муравьиной кислоте (0,1%)) с получением *N*-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамида (1,28 г, 80%). ЖХ-МС (FA): *m/z*=330,2 (M+H).

Стадия 3: *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-гидрокси-циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамид

[0254] *N*-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамид (1,28 г, 3,89 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха, а затем перенесли в пиридин (25 мл). Прибавляли DMTrCl (1,33 г, 3,89 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавляли дополнительную порцию DMTrCl (666 мг, 1,95 ммоль), и перемешивание продолжили в течение 3 ч. Прибавляли MeOH (5 мл), и смесь оставили перемешиваться в течение 10 мин, а затем вылили в воду (80 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc в смеси гексанов) с получением *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-гидрокси-циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамида (1,73 г, 70%). ЖХ-МС (FA): *m/z*=632,4 (M+H).

Стадия

4:

[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(6-бензамидопиримидин-4-ил)окси-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]циклопентокси]фосфиновая кислота, Промежуточное соединение 19

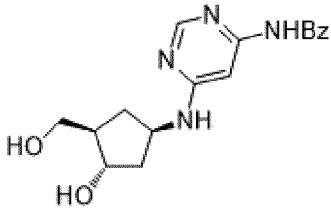
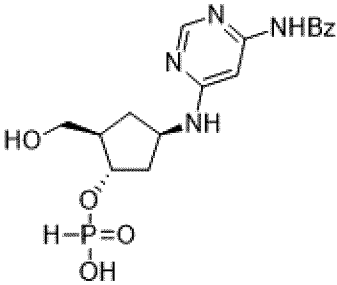
[0255] К раствору *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-гидрокси-циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамида (1,00 г, 1,58 ммоль) в пиридине (14,9 мл) прибавляли дифенилфосфит (0,609 мл, 3,17 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере аргона в течение 2 ч. Прибавляли

воду (29,9 мл), желтую реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. ACN (15 мл) прибавляли для растворения мелких частиц и перемешивание продолжали в течение 5 мин. Прибавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл), и данную смесь экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (3 × 10 мл) и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

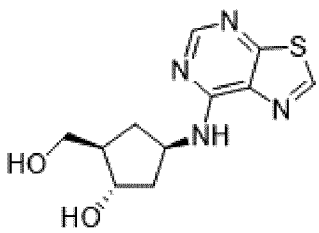
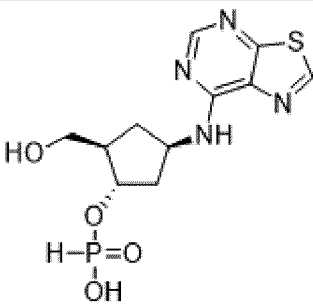
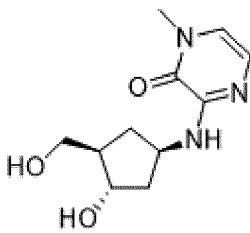
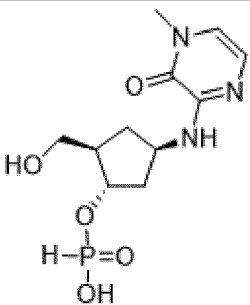
Стадия 5: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-{[6-(бензоиламино)пиримидин-4-ил]окси}-2-(гидроксиметил) циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 20 [0256] [(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(6-бензамидопиримидин-4-ил)окси-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]циклопентокси]фосфиновая кислота (1,06 г, 1,52 ммоль) переносили в воду (1,42 мл) и уксусную кислоту (5,70 мл, 99,40 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 1 мин, и полученный ярко-оранжевый раствор оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали из толуола (2×10 мл). Остаток затем адсорбировали на целит и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% MeOH в ДХМ) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-4-{[6-(бензоиламино)пиримидин-4-ил]окси}-2-(гидроксиметил)циклопентилгидрофосфата (**Промежуточное соединение 20**, 630 мг, 71%). ЖХ-МС (ФА):  $m/z$ =394,1 (M+H), <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,07 (уш. с, 1H), 8,58 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,31 (с, 0,5H), 5,92-5,85 (м, 1,5H), 5,43-5,34 (м, 1H), 4,43-4,33 (м, 1H), 3,46-3,35 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,09-1,95 (м, 3H), 1,42-1,31 (м, 1H) <sup>31</sup>P ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 1,53 (с, 1P).

#### Пример 11

[0257] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 10, начиная со стадии 3, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 18**.

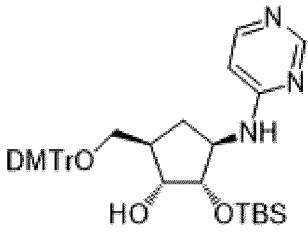
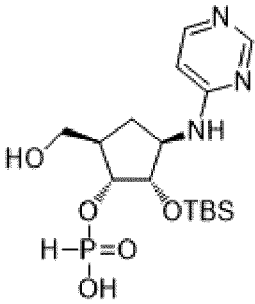
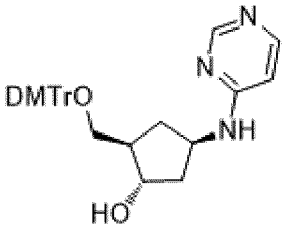
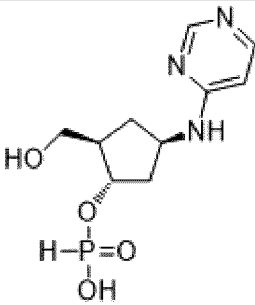
| Исходный материал                                                                                        | Промежуточное соединение                                                                                 | Данные ЖХ-МС                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|  <p><b>Int-12</b></p> |  <p><b>Int-21</b></p> | ЖХ-МС (ФА): $m/z$ =393,1 (M+H). |

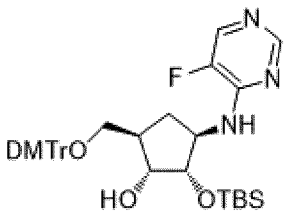
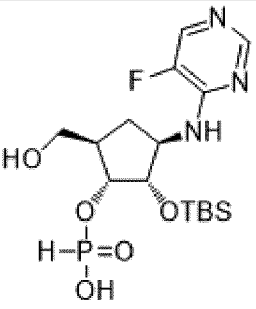


|                                                                                                        |                                                                                                        |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  <p><b>Int-65</b></p> |  <p><b>Int-66</b></p> | ЖХ-МС (АА): $m/z=331,1$ (M+H). |
|  <p><b>Int-67</b></p> |  <p><b>Int-68</b></p> | ЖХ-МС (АА): $m/z=304,1$ (M+H). |

## Пример 12

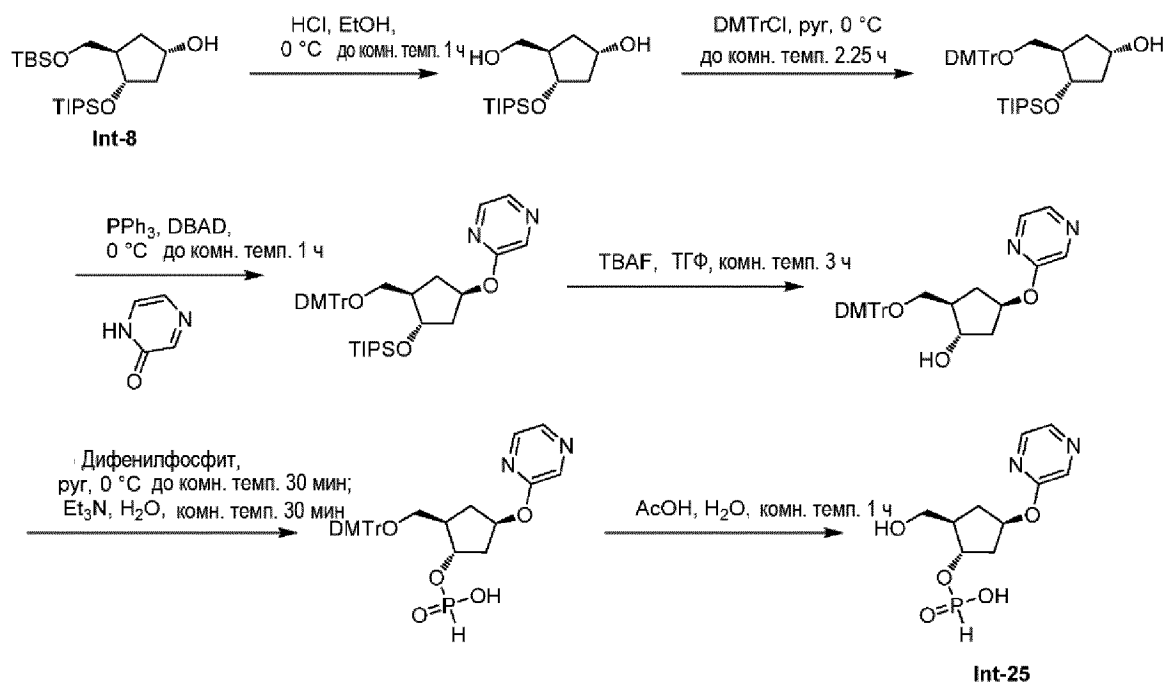
[0258] Соединения, перечисленные ниже, были получены, как описано в Примере 10, начиная со стадии 4, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-гидрокси-циклопентокси]пиримидин-4-ил]бензамидом.

| Исходный материал                                                                                        | Промежуточное соединение                                                                                 | Данные ЖХ-МС                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  <p><b>Int-14</b></p> |  <p><b>Int-22</b></p> | ЖХ-МС (FA): $m/z=404,2$ (M+H) |
|  <p><b>Int-30</b></p> |  <p><b>Int-23</b></p> | ЖХ-МС (АА): $m/z=274,1$ (M+H) |

|                                                                                                        |                                                                                                        |                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-16</b></p> |  <p><b>Int-24</b></p> | <p>ЖХ-МС (АА): <math>m/z=422,2</math> (M+H)</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|

## Пример 13

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиразин-2-илокси)циклопентилгидрофосфат,  
Промежуточное соединение 25



## Стадия

1:

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанол

[0259] Раствор HCl (12,0 М в воде, 0,750 мл, 9,00 ммоль) в EtOH (70,0 мл) охладил до 0 °С, и медленно прибавляли раствор **Промежуточного соединения 8** (1,65 г, 4,10 ммоль) в EtOH (70,0 мл). Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и оставили перемешиваться в течение 1 ч. Прибавляли воду (10,0 мл) и гидрокарбонат натрия (1,80 г, 21,4 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 5 мин. Смесь концентрировали и концентрировали из толуола. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-95% MeOH в ДХМ) с получением (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанола (870 мг, 74%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=289,2$  (M+H).

## Стадия

2:

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанол

[0260] (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанол

(865 мг, 3,00 ммоль) переносили в пиридин (20,0 мл) и охлаждали до 0 °С. Прибавляли раствор DMTrCl (1,13 г, 3,17 ммоль) в пиридине (10,0 мл), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °С в течение 2 ч. Прибавляли дополнительную порцию DMTrCl (150 мг, 0,421 ммоль), и реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 15 мин. Прибавляли MeOH (20,0 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (2×50 мл) и адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc в смеси гексанов) с получением (1*S*,3*R*,4*S*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанола (1,77 г, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,36 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,30 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,21 (д, *J*=8,8 Гц, 5H), 6,88 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 4,52 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,03-4,08 (м, 1H), 3,87 (к, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 6H), 3,14 (дд, *J*=8,7, 4,3 Гц, 1H), 2,83 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 2,20 (квин, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,87 (ддд, *J*=12,1, 7,8, 3,2 Гц, 1H), 1,64 (ддд, *J*=13,3, 8,9, 6,6 Гц, 1H), 1,42 (квин, *J*=5,8 Гц, 1H), 0,82-0,96 (м, 21H).

Стадия 3: 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}окси)пиразин

[0261] (1*S*,3*R*,4*S*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанол (1,35 г, 2,28 ммоль), 2-гидроксипиразин (330 мг, 3,43 ммоль) и трифенилфосфин (752 мг, 2,87 ммоль) перенесли в ТГФ (22,8 мл). Реакционную смесь охладили до 0 °С и прибавляли DBAD (660 мг, 2,87 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Прибавляли MeOH (10,0 мл), и данную смесь концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле [0-90% EtOAc в смеси гексанов (с 0,5% TEA)) с получением 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}окси)пиразина (1,53 г, 85%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=669,4 (M+H).

Стадия 4: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиразин-2-илокси)циклопентанол

[0262] К раствору 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}окси)пиразина (2,40 г, 3,59 ммоль) в ТГФ (29,0 мл) прибавляли TBAF (1,00 М в ТГФ, 4,50 мл, 4,50 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,25 ч. Прибавляли дополнительную порцию TBAF (1,00 М в ТГФ, 4,00 мл, 4,00 ммоль), и перемешивание продолжили в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ (с 0,5% TEA)) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиразин-2-илокси)циклопентанола (1,68 г, 91%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=513,3 (M+H).

Стадия 5: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиразин-2-илокси)циклопентилгидрофосфат

[0263] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиразин-2-илокси)циклопентанол (1,04 г, 2,03 ммоль) переносили в пиридин (8,90 мл) и охлаждали до

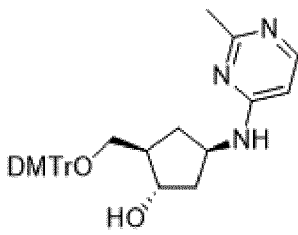
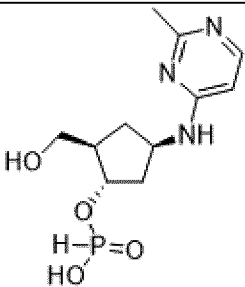
0 °С. Дифенилфосфит (0,796 мл, 4,14 ммоль) медленно прибавляли в течение 1 мин. Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охладили до 0°С и прибавляли ТЕА (2,00 мл, 14,2 ммоль) с последующим прибавлением воды (2,00 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (2×50 мл). Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле [0-5% MeOH в ДХМ (с 0,5% ТЕА))] с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиразин-2-илокси)циклопентилгидрофосфата (985 мг, 72%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=575,2$  (M-H).

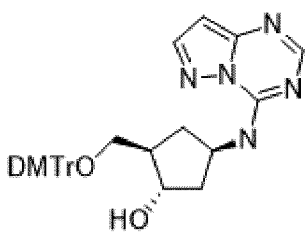
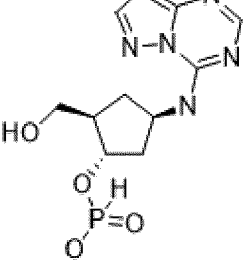
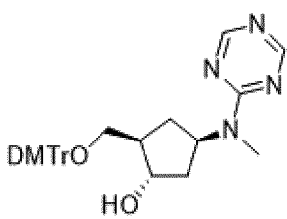
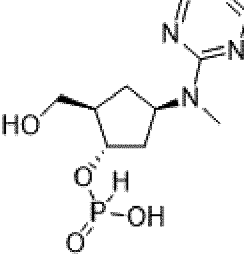
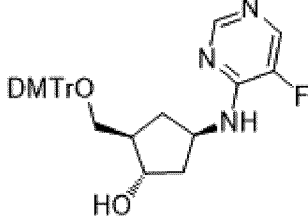
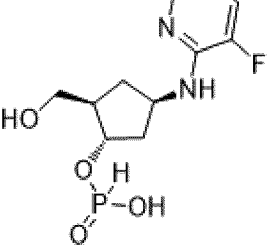
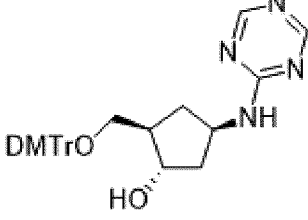
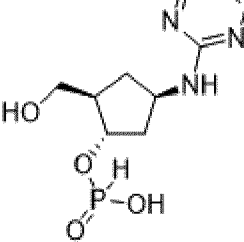
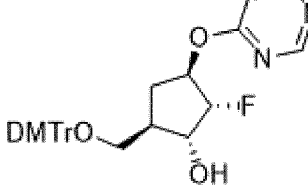
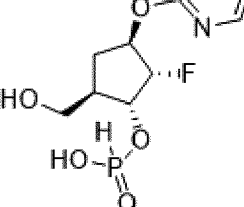
Стадия 6: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиразин-2-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 25

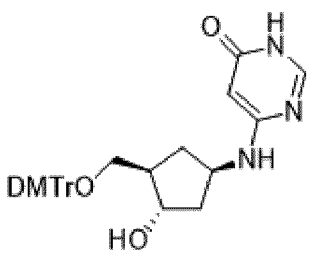
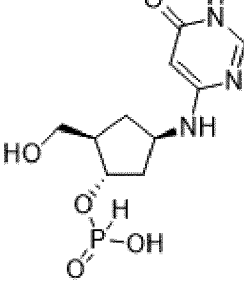
[0264] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиразин-2-илокси)циклопентилгидрофосфат (988 мг, 1,46 ммоль) переносили в воду (1,2 мл) и уксусную кислоту (5,6 мл). Реакционную смесь обработали ультразвуком в течение 2 мин, а затем данную реакцию смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток концентрировали из толуола и сушили в вакууме в течение 1 ч. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (10-80% MeOH в ДХМ) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиразин-2-илокси)циклопентилгидрофосфата (**Промежуточное соединение 25**, 348 мг, 64%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=275,1$  (M+H), <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,52 (уш. с, 1H), 8,24 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 8,13-8,20 (м, 2H), 7,35 (с, 0,5H), 5,88 (с, 0,5H), 5,29-5,37 (м, 1H), 4,42 (дк,  $J=10,4, 6,7$  Гц, 1H), 3,36-3,48 (м, 2H), 3,03 (к,  $J=7,2$  Гц, 6H), 2,28-2,37 (м, 1H), 1,97-2,11 (м, 3H), 1,40 (м, 1H), 1,18 (т,  $J=7,27$  Гц, 9H). <sup>31</sup>P ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 1,41 (с, 1P).

#### Пример 13А

[0265] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 13, начиная со стадии 5, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиразин-2-илокси)циклопентанолом в Примере 13.

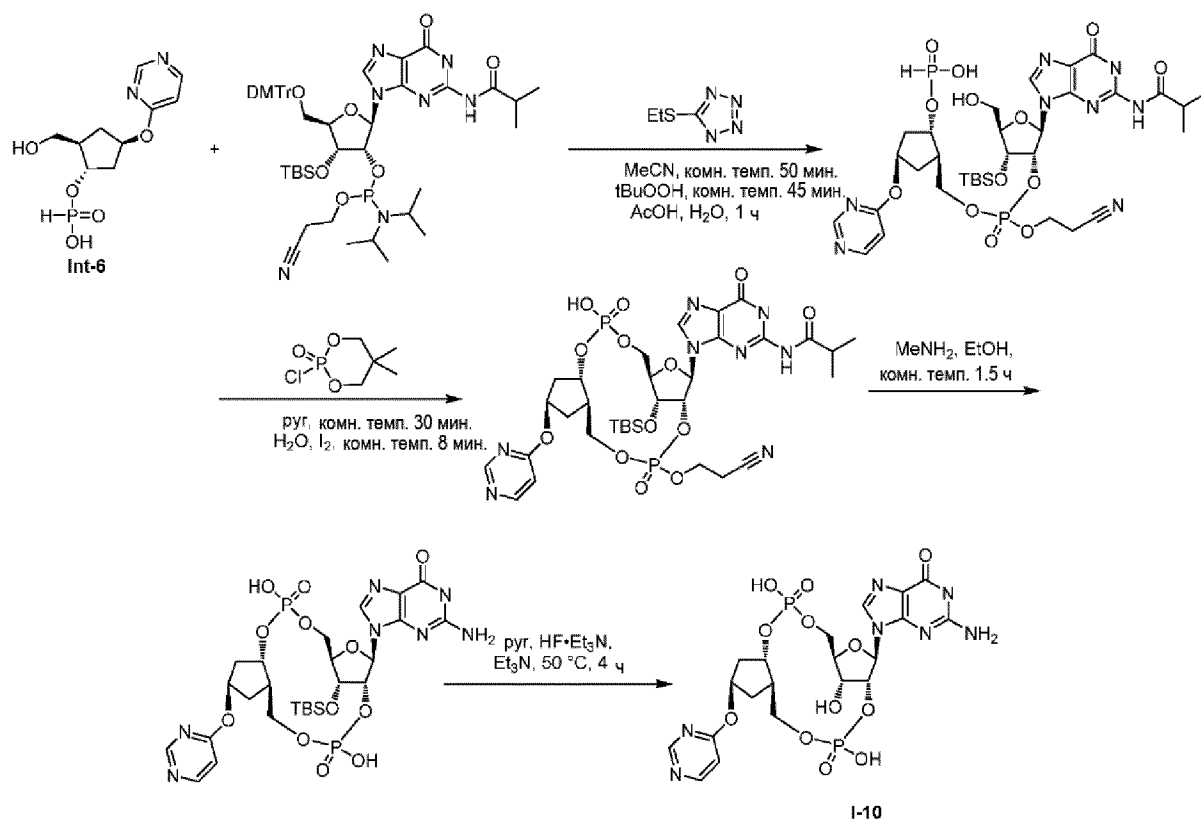
| Исходный материал                                                                                        | Промежуточное соединение                                                                                 | Данные ЖХ-МС                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  <p><b>Int-71</b></p> |  <p><b>Int-72</b></p> | ЖХ-МС (АА): $m/z=288,2$ (M+H) |

|                                                                                                           |                                                                                                           |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-73</b></p>    |  <p><b>Int-74</b></p>    | <p>ЖХ-MC (FA): <math>m/z=314,1</math> (M+H)</p> |
|  <p><b>Int-76</b></p>    |  <p><b>Int-77</b></p>    | <p>ЖХ-MC (AA): <math>m/z=289,1</math> (M+H)</p> |
|  <p><b>Int-69</b></p>   |  <p><b>Int-70</b></p>   | <p>ЖХ-MC (FA): <math>m/z=292,1</math> (M+H)</p> |
|  <p><b>Int-78</b></p>  |  <p><b>Int-79</b></p>  | <p>ЖХ-MC (AA): <math>m/z=275,1</math> (M+H)</p> |
|  <p><b>Int-150</b></p> |  <p><b>Int-151</b></p> | <p>ЖХ-MC (FA): <math>m/z=293,0</math> (M+H)</p> |

|                                                                                                         |                                                                                                         |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-157</b></p> |  <p><b>Int-158</b></p> | <p>ЖХ-МС (FA): <math>m/z=289,9</math> (M+H)</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|

## Пример 14

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиридин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Соединение I-10



Стадия 1: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)-2-[2-(2-метилпропаноиламино)-6-оксо-1*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил]окси-(2-цианоэтоксифосфорил)оксиметил]-4-пиридин-4-илокси-циклопентоксифосфиновая кислота

[0266] Смесь **Промежуточного соединения 6** (175 мг, 0,638 ммоль) и *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-[2-цианоэтоксидиизопропиламино)фосфанил]окситетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метилпропанамида (743 мг, 0,766 ммоль) концентрировали из сухого ACN (3×15 мл). Остаток затем суспендировали в ACN (2,34 мл) в атмосфере

аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (249 мг, 1,91 ммоль) концентрировали из сухого ACN (3×10 мл), растворили в ACN (1,06 мл) и прибавляли к реакционной смеси в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 50 мин. Прибавляли *трет*-бутилгидропероксид (5,5 М в нонане, 0,35 мл, 1,91 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь погасили прибавлением тиосульфата натрия (353 мг, 2,23 ммоль) в воде (0,353 мл). Растворители выпарили, а затем поместили под вакуум на 2 мин. Остаток растворили в смеси уксусной кислоты (2,53 мл, 44,2 ммоль) и воды (0,63 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч, затем концентрировали из толуола и концентрировали. Остаток снова концентрировали из толуола, а затем очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)-2-[2-(2-метилпропаноиламино)-6-оксо-1*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил]окси-(2-цианоэтокси)фосфорил]оксиметил]-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновой кислоты (372 мг, 65%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=857,3$  (M+H).

Стадия

2:

*N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид

[0267] [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)-2-[2-(2-метилпропаноиламино)-6-оксо-1*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил]окси-(2-цианоэтокси)фосфорил]оксиметил]-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси]фосфиновую кислоту (370 мг, 0,432 ммоль) концентрировали из сухого ACN (3×15 мл), затем поместили под вакуум на 15 мин. Остаток растворили в пиридине (8,64 мл) в атмосфере аргона. Затем прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (291 мг, 1,51 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавляли воду (0,272 мл) с последующим прибавлением йода (143 мг, 0,561 ммоль). Смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере аргона в течение 8 мин. Прибавляли тиосульфат натрия (91,5 мг, 0,561 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 10 мин. Прибавляли сухой толуол (15 мл) и концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (2×15 мл). Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением *N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид (366 мг, 99%). ЖХ-МС (FA):

$m/z=855,3$  (M+H).

Стадия

3:

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он

[0268]

*N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид (366 мг, 0,428 ммоль) переносили в метиламин (33% в EtOH, 12,8 мл, 103 ммоль), и данную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали. Остаток затем загрузили на силикагель и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% MeOH в ДХМ) с получением 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она (159 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (FA):  $m/z=732,3$  (M+H).

Стадия

4:

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он - *N*, *N*-диэтилэтанамин (1:2), соединение I-10

[0269] К суспензии 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-

илокси)декагидро-

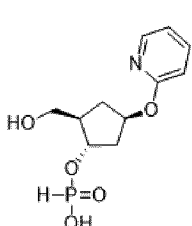
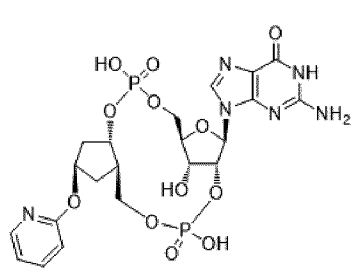
5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она (159 мг, 0,217 ммоль) в пиридине (1,09 мл) прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,175 мл, 1,09 ммоль), затем ТЕА (2,72 мл, 19,3 ммоль). Реакционную смесь герметично закрыли в пропиленовой пробирке и энергично перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп. Реакционную смесь разбавляли водой (6,4 мл), затем прибавляли CaCl<sub>2</sub> (0,339 М в воде, 6,4 мл, 2,17 ммоль). Мутную белую смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Суспензию отфильтровали через целит, и целит промывали водой (5×5 мл). Прозрачный водный фильтрат концентрировали до твердого остатка. HF не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенный остаток суспендировали в банке (25 мл), а затем адсорбировали на целите. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с

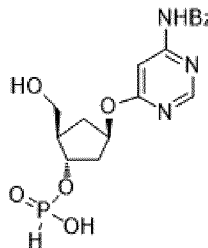
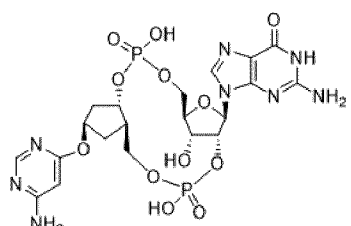


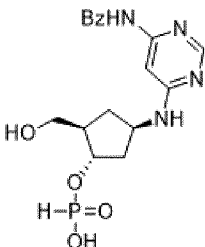
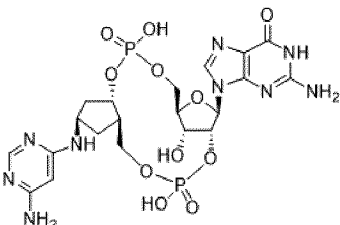
получением 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*, 16*R*)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфатотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он - N, N-диэтилэтанамина (**I-10**) (70 мг, 39%). ЖХ-МС (ФА):  $m/z=618,1$  (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,63 (с, 1H), 8,40 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,78 (дд,  $J=6,1$ , 1,1 Гц, 1H), 5,99 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,31-5,43 (м, 2H), 4,77-4,87 (м, 1H), 4,62 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 4,38 (к,  $J=2,3$  Гц, 1H), 4,14-4,19 (м, 2H), 3,95 (дт,  $J=10,6$ , 3,4 Гц, 1H), 3,82 (дт,  $J=10,6$ , 6,5 Гц, 1H), 3,15 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,33-2,56 (м, 3H), 2,20-2,31 (м, 1H), 1,54-1,68 (м, 1H), 1,23 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -0,57 (с, 1P), -0,65 (с, 1P).

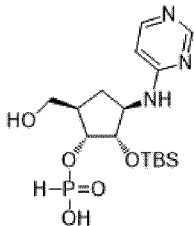
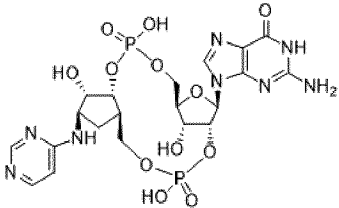
#### Пример 15

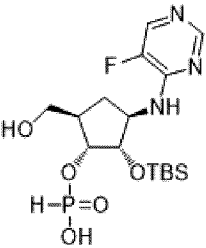
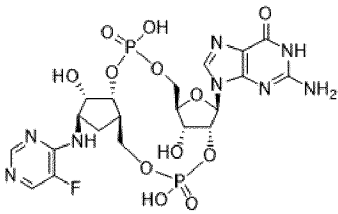
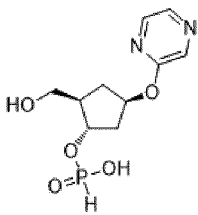
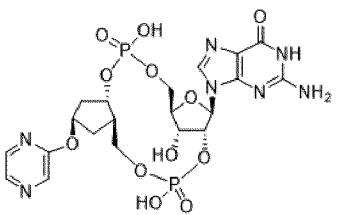
[0270] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 14, начиная со стадии 1, замещая Н-фосфонат, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 6**. Если не указано иное, соединения представляют собой N, N-диэтилэтанаминовую соль.

| Соединение  | Форма соли            | Н-фосфонат                                                                                          | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                  | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-11</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <br><b>Int-7</b> | <br>ЖХ-МС (АА): $m/z=617,2$ (M+H) | $^1\text{H}$ ЯМР (MeOD) $\delta$ 8,03 (с, 1H), 7,98 (дд, $J=5,0$ , 1,1 Гц, 1H), 7,53 (ддд, $J=8,7$ , 7,2, 1,9 Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=6,4$ , 5,5 Гц, 1H), 6,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,28-5,40 (м, 2H), 4,85 (квин, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,17-4,23 (м, 2H), |

|              |                       |                                                                                                          |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                       |                                                                                                          |                                                                                                                                      | <p>4,00-4,10 (м, 1H), 3,92-4,00 (м, 1H), 3,64-3,78 (м, 1H), 3,03 (д, <math>J=7,4</math> Гц, 12H), 2,24-2,45 (м, 4H), 1,37-1,49 (м, 1H), 1,16 (т, <math>J=7,3</math> Гц, 18H); <math>^{31}\text{P}</math> ЯМР (MeOD) <math>\delta</math> -0,42 (с, 1P), -0,56 (с, 1P).</p>                                                                                                                                                           |
| <b>I-13*</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ |  <p><b>Int-20</b></p> |  <p>ЖХ-МС (АА): <math>m/z=633,2</math> (M+H)</p> | <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{D}_2\text{O}</math>) <math>\delta</math> 8,14 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,03 (д, <math>J=8,3</math> Гц, 1H), 5,91-5,87 (м, 1H), 5,41 (дт, <math>J=4,1</math>, 8,4 Гц, 1H), 5,24-5,16 (м, 1H), 4,84 (квин, <math>J=6,3</math> Гц, 1H), 4,66 (д, <math>J=4,2</math> Гц, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,25-4,18 (м, 2H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,19 (к, <math>J=7,3</math> Гц,</p> |

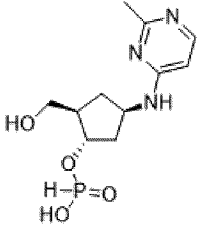
|               |                       |                                                                                                          |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                       |                                                                                                          |                                                                                                                                                                        | 10H), 2,55-2,36 (м, 3H), 2,30-2,19 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,27 (т, $J=7,3$ Гц, 15H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ -0,61 (с, 1P), -0,67 (с, 1P).                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>I-14**</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ |  <p><b>Int-21</b></p> |  <p><b>ЖХ-МС (АА):</b> <math>m/z=632,2</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)</p> | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 7,99 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,39 (тд, $J=8,6, 4,2$ Гц, 1H), 4,72-4,80 (м, 1H), 4,60 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,38 (к, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,03-4,22 (м, 3H), 3,94 (дт, $J=10,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,74-3,83 (м, 1H), 3,15 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,33-2,47 (м, 2H), 2,12-2,21 (м, 2H), 1,28-1,36 (м, 1H), 1,23 (т, |

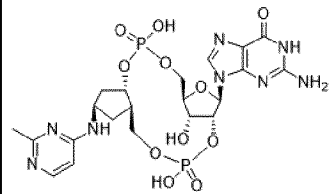
|        |          |                                                                                                          |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |          |                                                                                                          |                                                                                                                                      | $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ -0,77 (с, 1P), -0,83 (с, 1P).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| I-7*** | исходное |  <p><b>Int-22</b></p> |  <p>ЖХ-МС (АА): <math>m/z=633,0</math> (M+H)</p> | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,43 - 8,57 (м, 1 H), 7,95 - 8,01 (м, 1 H), 7,93 (с, 1 H), 6,45 - 6,58 (м, 1 H), 5,94 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 5,44 (тд, $J=8,8$ , 4,2 Гц, 1 H), 4,62-4,67 (м, 1H), 4,58 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,38 (уш. с, 1 H), 4,27 - 4,30 (м, 1 H), 4,21 (ддд, $J=11,7$ , 5,1, 2,8 Гц, 2H), 4,09 - 4,15 (м, 1 H), 3,86 - 3,97 (м, 2 H), 2,43 - 2,56 (м, 2 H), 1,41 - 1,54 (м, 1H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ -0,86 (с, 1P), -1,10 (с, 1P). |

|               |                   |                                                                                                         |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-8***</b> | Et <sub>3</sub> N |  <p><b>Int-24</b></p> |  <p><b>ЖХ-МС (AA):</b> <math>m/z=651,0</math> (M+H)</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 8,23 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,43 (дт, $J=4,0$ , 7,9 Гц, 1H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,64 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 4,30 (т, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,25-4,19 (м, 2H), 4,17-4,12 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,15 (к, $J=6,8$ Гц, 6H), 2,60-2,47 (м, 2H), 1,54-1,47 (м, 1H), 1,23 (уш. т, $J=6,6$ Гц, 9H). <sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ -0,84 (с, 1P), -1,31 (с, 1P). |
| <b>I-15</b>   | Et <sub>3</sub> N |                      |                                                        | <sup>1</sup> H ЯМР (MeOD) δ 8,02 (дд, $J=2,8$ , 1,3 Гц, 1H), 7,99-8,01 (м,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|  |  |               |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|--|---------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <b>Int-25</b> | ЖХ-МС (АА): $m/z=618,2$<br>(M+H) | 2H), 7,95 (д,<br>$J=2,8$ Гц, 1H),<br>5,93 (д, $J=8,4$<br>Гц, 1H),<br>5,37-5,46 (м,<br>1H), 5,33 (ддд,<br>$J=8,8$ , 5,4, 4,5<br>Гц, 1H), 4,84<br>(квин, $J=5,8$<br>Гц, 1H), 4,58<br>(д, $J=4,2$ Гц,<br>1H), 4,11-4,21<br>(м, 2H), 4,03<br>(ддд, $J=11,2$ ,<br>8,1, 2,2 Гц,<br>1H), 3,96 (ддд,<br>$J=10,5$ , 5,9, 3,1<br>Гц, 1H), 3,71<br>(ддд, $J=10,8$ ,<br>8,4 Гц, 1H),<br>3,02 (к, $J=7,3$<br>Гц, 15H),<br>2,33-2,46 (м,<br>3H), 2,28 (дт,<br>$J=14,4$ , 5,5 Гц,<br>1H), 1,44 (ддд,<br>$J=17,6$ , 10,4,<br>4,8 Гц, 1H),<br>1,15 (т, $J=7,3$<br>Гц, 23H); $^{31}\text{P}$<br>ЯМР (MeOD)<br>$\delta$ -0,42 (с, 1P),<br>-0,58 (с, 1P) |
|--|--|---------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

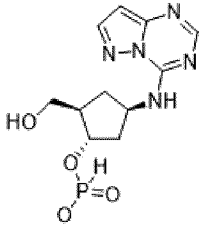
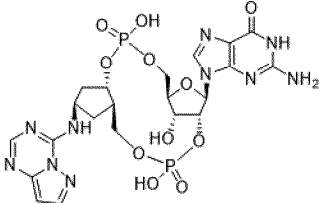
|                        |             |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>I-26****</b></p> | <p>AcOH</p> | <div data-bbox="560 734 759 920"> </div> <p><b>Int-66</b></p> | <div data-bbox="850 701 1171 904"> </div> <p>ЖХ-МС (АА): <math>m/z=674,1</math> (M+H)</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{D}_2\text{O}</math>) <math>\delta</math> 8,87-8,85 (м, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 6,01-5,97 (м, 1H), 5,53-5,47 (м, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,70 (д, <math>J=4,2</math> Гц, 1H), 4,60-4,52 (м, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 2H), 4,16-4,10 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 2,62-2,44 (м, 3H), 2,27-2,16 (м, 1H), 1,92-1,90 (м, 6H), 1,65-1,55 (м, 1H); <math>^{31}\text{P}</math> ЯМР (<math>\text{D}_2\text{O}</math>) <math>\delta</math> -0,75 (с, 1P), -0,78 (с, 1P)</p> |
|------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

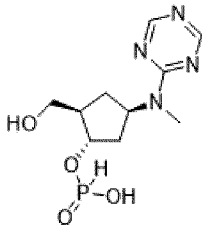
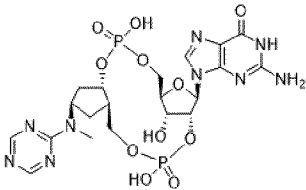
|      |                   |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-28 | Et <sub>3</sub> N |  <p><b>Int-72</b></p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 7,89 (с, 1H), 7,69 (уш. с, 1H), 6,33 (уш. с, 1H), 5,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,22 (дт, J=4,2, 8,7 Гц, 1H), 4,82-4,75 (м, 1H), 4,47 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,27-4,24 (м, 1H), 4,09-3,98 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,03 (κ, J=7,3 Гц, 12H), 2,38 (уш. с, 3H), 2,34-2,22 (м, 2H), 2,18-2,02 (м, 2H), 1,29-1,19 (м, 1H), 1,10 (т, J=7,3 Гц, 18H); <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ - 0,71 (с, 1P), - 0,79 (с, 1P)</p> |
|------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

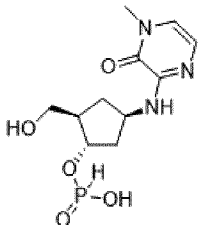
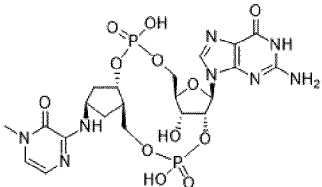


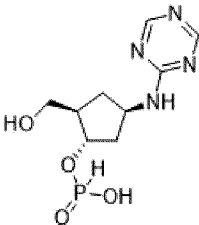
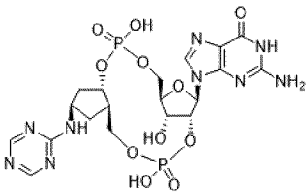
ЖХ-МС (AA):  $m/z=631,1$  (M+H)



|      |                   |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-36 | Et <sub>3</sub> N |  <p><b>Int-74</b></p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,07 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,90 (д, <i>J</i>=2,2 Гц, 1H), 6,37 (д, <i>J</i>=2,2 Гц, 1H), 5,99 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 5,43 (дт, <i>J</i>=4,2, 7,8 Гц, 1H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,69 (д, <i>J</i>=4,2 Гц, 1H), 4,63-4,55 (м, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,16 (к, <i>J</i>=7,3 Гц, 12H), 2,60-2,39 (м, 3H), 2,35-2,26 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,25 (т, <i>J</i>=7,3 Гц, 18H); <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ -0,73 (с, 1P), -0,77 (с, 1P)</p> <p>ЖХ-МС (АА): <i>m/z</i>=657,2 (M+H)</p>  |
|------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|      |                   |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-33 | Et <sub>3</sub> N |  <p><b>Int-77</b></p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O)</p> <p>δ 8,33 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 5,91 (д, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 5,25-5,10 (м, 2H), 4,63-4,60 (м, 1H), 4,53 (д, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,74-3,64 (м, 1H), 3,04 (к, <i>J</i>=7,3 Гц, 12H), 2,85 (с, 3H), 2,34-2,22 (м, 1H), 2,18-2,03 (м, 2H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 1H), 1,12 (т, <i>J</i>=7,3 Гц, 18H). <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ -0,43 (с, 1P), -0,79 (с, 1P)</p> <p>ЖХ-МС (АА): <i>m/z</i>=632,2 (M+H)</p>  |
|------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|      |                   |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-29 | Et <sub>3</sub> N |  <p><b>Int-68</b></p> |  <p>ЖХ-МС (FA): <math>m/z=647,2</math><br/>(M+H)</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O)<br/> <math>\delta</math> 7,92 (с, 1H),<br/>         6,76 (д, <math>J=4,6</math><br/>         Гц, 1H), 6,63<br/>         (д, <math>J=4,9</math> Гц,<br/>         1H), 5,92 (д,<br/> <math>J=8,4</math> Гц, 1H),<br/>         5,39-5,32 (м,<br/>         1H), 4,82-4,75<br/>         (м, 1H), 4,62<br/>         (д, <math>J=4,1</math> Гц,<br/>         1H), 4,38-4,35<br/>         (м, 1H), 4,17-<br/>         4,11 (м, 3H),<br/>         4,03-3,98 (м,<br/>         1H), 3,87-3,80<br/>         (м, 1H), 3,29<br/>         (с, 3H), 3,12<br/>         (к, <math>J=7,4</math> Гц,<br/>         16H), 2,45-<br/>         2,32 (м, 2H),<br/>         2,30-2,22 (м,<br/>         1H), 2,07 (тд,<br/> <math>J=6,8, 13,2</math> Гц,<br/>         1H), 1,40-1,33<br/>         (м, 1H), 1,20<br/>         (т, <math>J=7,3</math> Гц,<br/>         24H). <sup>31</sup>P ЯМР<br/>         (D<sub>2</sub>O) <math>\delta</math> -0,72<br/>         (с, 1P), -0,90<br/>         (с, 1P)</p> |
|------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|      |                   |                                                                                                    |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-27 | Et <sub>3</sub> N | <br><b>Int-79</b> | <br>ЖХ-МС (FA): $m/z=618,0$<br>(M+H) | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O)<br>δ 8,48 (с, 1H),<br>8,36 (с, 1H),<br>8,02 (с, 1H),<br>6,00 (д, $J=8,4$<br>Гц, 1H), 5,33<br>(дт, $J=4,2$ , 8,5<br>Гц, 1H), 4,77-<br>4,73 (м, 1H),<br>4,62 (д, $J=4,2$<br>Гц, 1H), 4,43-<br>4,35 (м, 2H),<br>4,22-4,08 (м,<br>2H), 3,98-3,91<br>(м, 1H), 3,81-<br>3,73 (м, 1H),<br>3,14 (к, $J=7,3$<br>Гц, 12H), 2,44-<br>2,34 (м, 2H),<br>2,30-2,22 (м,<br>1H), 2,18-2,09<br>(м, 1H), 1,33-<br>1,26 (м, 1H),<br>1,22 (т, $J=7,3$<br>Гц, 18H). <sup>31</sup> P<br>ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ -<br>0,50 (с, 1P), -<br>0,78 (с, 1P) |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\* Бензоильную группу в данном соединении удаляли в условиях, использованных в примере 14, стадии 3

\*\* Бензоильную группу в данном соединении удаляли, используя следующую методику: N-(6-{[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-{трет-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино}пиримидин-4-ил)бензамид (210 мг, 0,247 ммоль) растворили в гидроксиде аммония (10 мл), и данную реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке

при 50°C в течение 24 ч. Дополнительно прибавляли гидроксид аммония (5 мл), и нагревание продолжали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и концентрировали из толуола. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(6-аминопиримидин-4-ил)амино]-16-{трет-бутил(диметил)силил}окси]-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она (82 мг, 45%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=746,3$  (M+H).

\*\*\* Обе группы TBS в данном соединении удаляли в условиях, использованных в Примере 14, Стадии 4.

\*\*\*\* Очищали препаративной ВЭЖХ (АА)

Пример 16

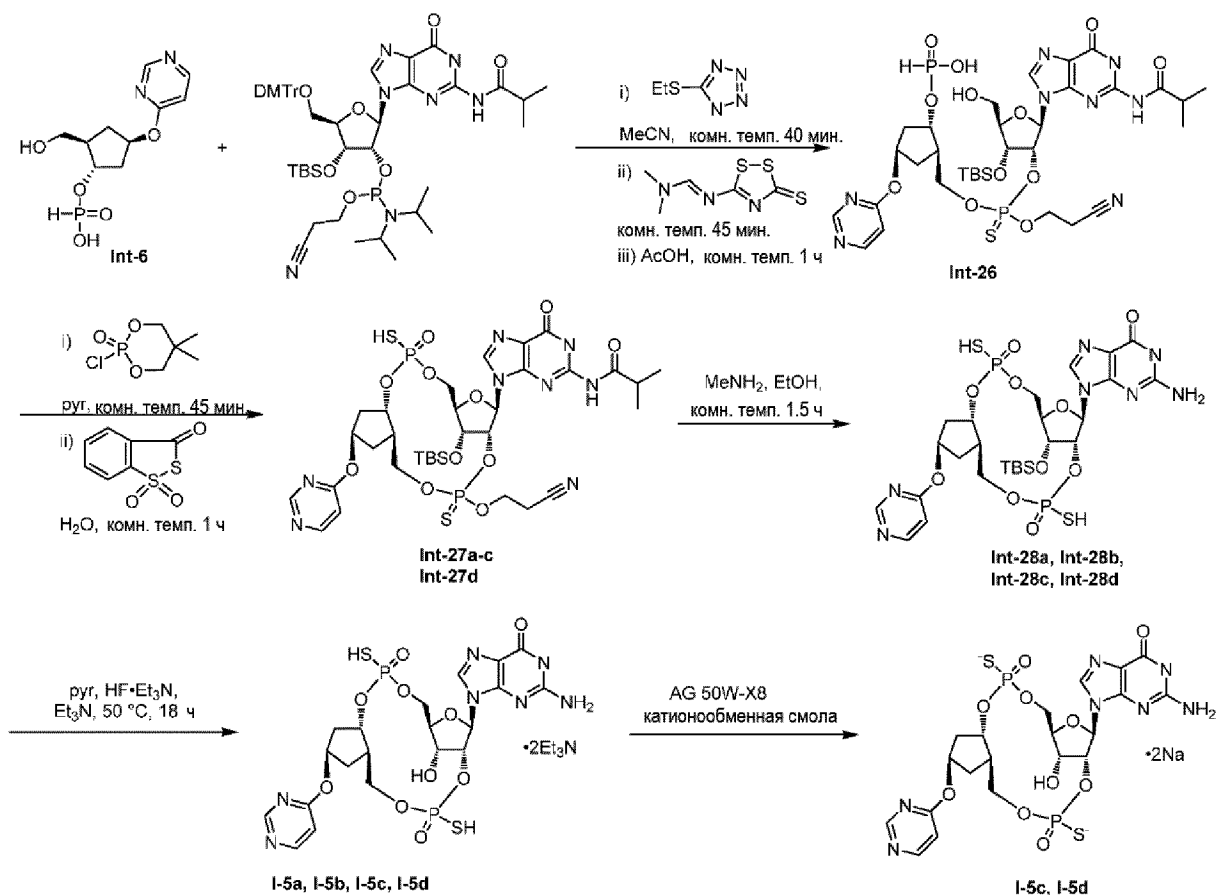
2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он;

Диастереомер 1 (I-5a), Диастереомер 2 (I-5b), Диастереомер 3 (I-5c), Диастереомер 4 (I-5d)



## Стадия

1:

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозтоксифосфоротиоил)окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозтоксифосфоротиоил)окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 26

[0271] Смесь **Промежуточного соединения 6** (487 мг, 1,78 ммоль) и *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси-3-[2-цианозтоксифосфоротиоил]окси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамида (2,24 г, 2,31 ммоль) растворили в ACN и концентрировали досуха три раза. Остаток затем растворили в ACN (6,51 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (694 мг, 5,33 ммоль) растворили в ACN и концентрировали (3×10 мл), растворили в ACN (3 мл) и прибавили в данную реакционную смесь. Полученную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 40 мин. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (437 мг, 2,13 ммоль) в виде твердого вещества, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в

течение 45 мин. Растворитель выпарили, а затем остаток сушили в вакууме в течение 10 мин. Остаток растворили в смеси уксусной кислоты (7,0 мл) и воды (1,8 мл), непродолжительно обработали ультразвуком, а затем оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли сухим толуолом и выпарили досуха (3×15 мл) с получением желтого масла. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 26** (971 мг, 63%) в виде смеси двух диастереомеров. ЖХ-МС (FA):  $m/z=873,3$  (M+H).

Стадия

2:

*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид и

*N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, и

*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, и

*N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточные соединения 27a-d

[0272] **Промежуточное соединение 26** (969 мг, 1,11 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, а затем растворили в пиридине (22 мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (717 мг, 3,89 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,70 мл, 38,9 ммоль) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диооксида (269 мг, 1,33 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере азота в течение 60 мин. Прибавляли дополнительную порцию 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диооксида (67,0 мг, 0,331 ммоль), и перемешивание продолжили в течение 10 мин. Прибавляли толуол, и данную смесь концентрировали, затем концентрировали из толуола (3×25 мл) с получением смеси четырех диастереомеров, двух главных и двух минорных. Неочищенную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали с

помощью хроматографии на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ). **Промежуточные соединения 27а-с** элюировали в виде смеси (520 мг, 53%), и **Промежуточное соединение 27d** получали чистым (230 мг, 23%). ЖХ-МС (ФА):  $m/z=887,3$  (M+H).

Стадия

3:

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточные соединения 28а-с

[0273] Смесь **Промежуточных соединений 27а-с** (473 мг, 0,533 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 16 мл, 129 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться в атмосфере азота при комн. темп. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. СВЭЖХ/МС данной неочищенной смеси показывает три пика с требуемой массой продукта (один главный пик). Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 28а** (27 мг, 7%), **Промежуточного соединения 28b** (55 мг, 11%) и **Промежуточного соединения 28с** (131 мг, 32%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=764,2$  (M+H).

[0274] **Промежуточное соединение 27d** (227 мг, 0,256 ммоль) со стадии 2 обрабатывали способом, аналогичным, указанному в методике выше, с получением **Промежуточного соединения 28d** (150 мг, 77%)

Стадия

4:

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидроксидо-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидроксидо-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, или



2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксида фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксида фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-5a-d

[0275] **Промежуточное соединение 28c** (131 мг, 0,172 ммоль) переносили в пиридин (0,86 мл) с получением суспензии. Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,14 мл, 0,86 ммоль) с последующим прибавлением ТЕА (2,1 мл). Реакционную смесь герметично закрыли в пропиленовой пробирке и оставили перемешиваться при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (3,21 мл), а затем прибавляли раствор CaCl<sub>2</sub> в воде (0,556 М в воде, 3,2 мл, 1,72 ммоль). Мутную белую смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 60 мин. Суспензию отфильтровали через целит, и целит промывали водой (5×5 мл). Прозрачный водный фильтрат концентрировали до твердого остатка. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенное соединение адсорбировали на целит и очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10% ACN в водном растворе ацетата триэтиламония (10 mM)) с получением чистого **I-5c** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (78 мг, 53%). ЖХ-МС (АА) *m/z*=650,1 (M+H).

Стадия 5: (2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксида фосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид или

(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксида фосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат)-2,10-диоксид, или

(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксида фосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат)-2,10-диоксид, или

(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-14-(пиримидин-4-илокси)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксида фосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат)-2,10-диоксид, (I-5c)

[0276] 800 мг смолы Bio-Rad BT AG 50W-X8, 100-200 меш, водородной формы суспендировали в воде (8 мл), затем загружали в стеклянную колонку (0,5" x 6"), избыток воды сливали под действием силы тяжести. NaOH (1 N в воде, 8 мл) пропускали через колонку под действием силы тяжести. Затем колонку ополаскивали водой (16 мл) под действием силы тяжести. pH-бумагу использовали для подтверждения того, что конечная порция воды была нейтральной. Бис-N, N-диэтилэтанаминовая соль **I-5c** (40,5 мг, 0,0475 ммоль) растворяли в 1 мл воды и загружали в колонку, а еще 1 мл воды использовали для промывания сосуда на колонке. Колонку элюировали 10 мл воды и собирали в две фракции

в сцинтилляционных флаконах, первая ~ 8 мл и вторая фракция ~ 4 мл. По данным СВЭЖХ/МС только первая фракция (~ 8 мл) содержала продукт, поэтому данную фракцию лиофилизировали в течение ночи с получением **I-5c** динатриевой соли (31,0 мг, 94%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=650,1$  (М+Н).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,63 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,75 (дд,  $J=6,0$ , 0,9 Гц, 1H), 5,98 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,46 (тд,  $J=9,3$ , 3,9 Гц, 1H), 5,35-5,42 (м, 1H), 4,98 (квин,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,63-4,69 (м, 1H), 4,43 (уш. д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,34 (ддд,  $J=11,6$ , 9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,09 (дд,  $J=12,1$ , 2,2 Гц, 1H), 3,95-4,03 (м, 1H), 3,81-3,90 (м, 1H), 2,37-2,60 (м, 3H), 2,29 (дт,  $J=13,8$ , 6,6 Гц, 1H),, 1,55-1,72 (м, 1H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,13 (с, 1P), 52,59 (с, 1P).

#### Пример 16А

[0277] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 16, начиная со стадии 4, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 28с**. В случаях, когда получали N, N-диэтилэтаноаминовую соль, стадию 5 Примера 16 не проводили.

| Номер продукта<br>ML | Форма соли            | Исходный материал                   | Данные ЖХ-МС                           | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-5a</b>          | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 28a</b> | ЖХ-МС (АА):<br>$m/z=650$ ,<br>1 (М+Н). | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,64 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,40 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,02 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,32-5,46 (м, 2H), 4,96-5,06 (м, 1H), 4,60 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,02-4,22 (м, 3H), 3,85 (дт, $J=11,1$ , 3,1 Гц, 1H), 3,15 (к, $J=7,3$ Гц, 8H), 2,40-2,57 (м, 4H), 1,51-1,63 (м, 1H), 1,23 (т, $J=7,3$ Гц, 12H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 58,98 (с, 1P), 53,96 (с, 1P). |
| <b>I-5b</b>          | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 28b</b> | ЖХ-МС (АА):<br>$m/z=650$ ,<br>0 (М+Н). | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,64 (с, 1H), 8,40 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,86 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,44 (септ., $J=4,4$ Гц, 2H), 5,02-5,10 (м, 1H), 4,54 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,31 (ддд, $J=12,2$ , 10,1, 2,2 Гц, 1H), 3,98-4,13 (м, 2H), 3,83 (дт, $J=10,5$ ,                                                                                                                                         |

|             |      |                                     |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |      |                                     |                                  | 2,9 Гц, 1H), 3,15 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,37-2,55 (м, 4H), 1,54-1,66 (м, 1H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 58,60 (с, 1P), 54,10 (с, 1P).                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>I-5d</b> | 2·Na | <b>Промежуточное соединение 28d</b> | ЖХ-МС (АА): $m/z=650$ , 1 (M+H). | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,64 (с, 1H), 8,40 (уш. д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,86 (уш. д, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,99 (уш. д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,35-5,51 (м, 2H), 5,06 (уш. с, 1H), 4,55 (уш. д, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,41 (уш. с, 1H), 4,25-4,37 (м, 1H), 3,97-4,15 (м, 2H), 3,77-3,88 (м, 1H), 2,36-2,59 (м, 4H), 1,60 (уш. к, $J=7,6$ Гц, 1H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 58,61 (с, 1P), 54,13 (с, 1P). |

[0278] Хотя соединения I-5b и I-5d были выделены отдельно, дальнейший анализ ЯМР и МС показал, что I-5b и I-5d являются одним и тем же соединением.

#### Пример 16В

##### Альтернативный

синтез

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она или 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, или 2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, или 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, I-5c

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтокси)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксацилопин-9-ил}окси)фосфоротиоил]окси} метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 84

[0279] Смесь аммониевой соли **Промежуточного соединения 6** (3,40 г, 11,7 ммоль) и **Промежуточного соединения 90** (13,0 г, 16,4 ммоль) растворили в сухом ACN и концентрировали (3×100 мл). Это повторяли с сухим толуолом (100 мл), и данную смесь окончательно сушили в вакууме в течение 30 мин. Прибавляли ДМФА (19 мл) и DCE (77 мл) с получением суспензии. В отдельной колбе 4,5-дицианоимидазол (2,90 г, 24,5 ммоль) растворили в сухом ACN и концентрировали досуха (2×50 мл); это повторяли с сухим толуолом (50 мл) и полученную смесь затем растворили в ДМФА (4,4 мл) и DCE (17,6 мл) и прибавляли к реакционной смеси в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 3 ч. Прибавляли бис(фенилацетил)дисульфид (3,89 г, 12,9 ммоль) в виде твердого вещества, и реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 90 мин. DCE выпарили, и данную смесь разбавляли EtOAc (240 мл), ТГФ (120 мл) и 1:1 водн. насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>/ водой (120 мл). Органическую фазу отделили, и к водной фазе прибавляли EtOAc (240 мл), ТГФ (120 мл) и насыщенный

водный раствор хлорида натрия (40 мл). Отделили органическую фазу, а водную фазу экстрагировали EtOAc (250 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (60 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Смесь метанол и ДХМ (10% MeOH, 100 мл) прибавляли к маслянистой смеси, и осадок отфильтровали и промывали ДХМ (5×5 мл). Фильтрат выпарили, и неочищенный продукт адсорбировали на целите и очищали с помощью хроматографии на силикагеле двумя порциями (5-40% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 84** в виде первого элюируемого пика (4,95, 40%) ЖХ-МС (АА):  $m/z=1001,1$  (M+H).

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианозтокси){(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат или

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианозтокси){(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 85

[0280] **Промежуточное соединение 85** получали из **Промежуточного соединения 84**, следуя методике, описанной в Примере 49, Стадии 2. ЖХ-МС (АА):  $m/z=1019,2$  (M+H).

Стадия 3: N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианозтокси)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианозтокси)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианозтокси)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианозтокси)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид

[0281] **Промежуточное соединение 85** (5,36 г, 5,26 ммоль) растворили в сухом ACN и концентрировали досуха (3×30 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, а затем

растворили в пиридине (105 мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (3,40 г, 18,4 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (3,32 мл, 184 ммоль) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (1,60 г, 7,89 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере азота в течение 1 ч 15 мин. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (240 мл) и 5% NaHCO<sub>3</sub> (80 мл), затем экстрагировали. Фазы разделяли, и водную фазу разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), затем экстрагировали EtOAc (240 мл, затем 200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпарили с получением неочищенного продукта в виде одного главного диастереомера, содержащего следовое количество минорного диастереомера. Неочищенный материал адсорбировали на целите и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 86** (2,01 г, 37%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=1033,2$  (M+H).

Стадия 4: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксациклофосфаттетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксациклофосфаттетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксациклофосфаттетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксациклофосфаттетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточное соединение 87

[0282] **Промежуточное соединение 86** (2,01 г, 1,95 ммоль) растворили в растворе метиламина (33% в EtOH, 58,4 мл, 469 ммоль) в атмосфере азота, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 3 ч. После данного времени несколькими порциями прибавляли метиламин (33% в EtOH, 15,0 мл, 120 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и исходный материал наблюдали по ЖХ-МС. Еще прибавляли метиламин (33% в EtOH, 10,0 мл, 80,3 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч, когда прибавляли дополнительную порцию метиламина (33% в EtOH, 10,0 мл, 80,3 ммоль), и реакционную смесь оставили

перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали затем поместили под вакуум на 10 минут. Неочищенный материал адсорбировали на целите и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (2-40% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 87** (1,07 г, 60,4%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=910,1$  (M+H).

Стадия

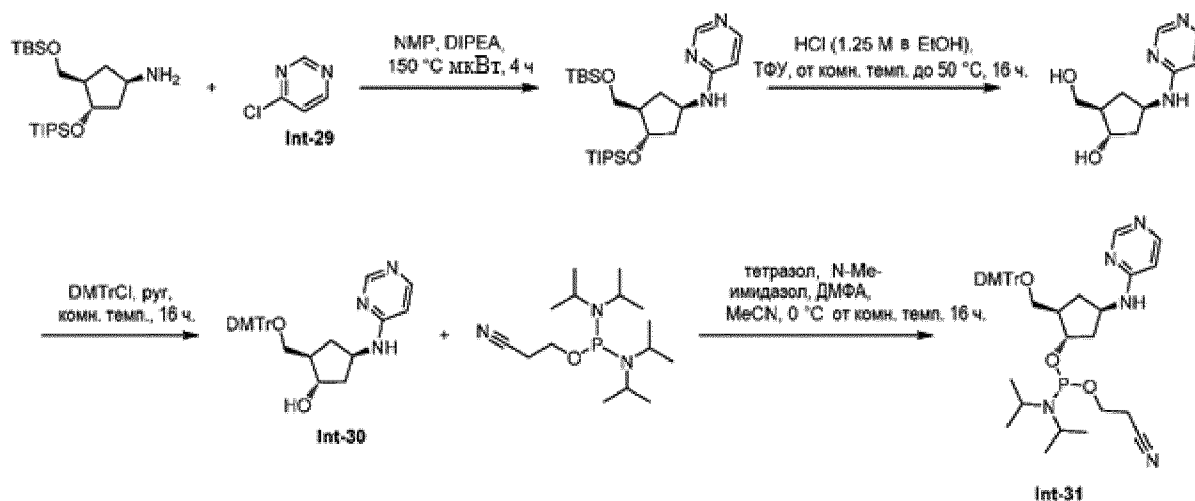
5:

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, или 2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, или 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, I-5c

[0283] **Промежуточное соединение 87** (553 мг, 0,608 ммоль) переносили в пиридин (3,04 мл, 37,6 ммоль) с получением суспензии. Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,505 мл, 3,04 ммоль) с последующим прибавлением ТЕА (7,60 мл, 54,0 ммоль). Реакционную смесь герметично закрыли в пропиленовой пробирке и оставили перемешиваться при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (11,4 мл, 632 ммоль). Затем прибавляли раствор CaCl<sub>2</sub> (1,05 г, 9,12 ммоль) в воде (11,4 мл). Мутную белую смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 60 мин. Суспензию отфильтровали через целит, и целит промывали водой (7×5 мл). Слегка мутный водный фильтрат снова фильтровали через целит, затем концентрировали до твердого остатка. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенное соединение адсорбировали на целит и очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-15% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением чистого **I-5c** в виде бис-N, N-диэтилэтанаминовой соли (430 мг, 83,1%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=650,0$  (M+H).

Пример 17

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентил-2-цианоэтилдиизопропилфосфорамидит, Промежуточное соединение 31



Стадия

1:

*N*-{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}пиримидин-4-амин

[0284] К раствору 4-хлорпиримидина (916 мг, 7,68 ммоль) в NMP (8,00 мл) прибавляли DIPEA (3,35 мл, 19,2 ммоль) при комн. темп. Затем прибавляли (1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанамин (2,57 г, 6,40 ммоль), и реакцию оставили перемешиваться в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при облучении микроволновым излучением при 150 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь охладил до комн. темп., и прибавляли воду, затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси гексанов) с получением *N*-{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}пиримидин-4-амин (870 мг, 28%). ЖХ-МС (FA): *m/z*=480,4 (M+H).

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентанол [0285]

*N*-{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}пиримидин-4-амин (860 мг, 1,79 ммоль) растворили в HCl (1,25 M в EtOH, 2,00 мл, 2,50 ммоль) и ТФУ (2,00 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи, затем нагревали при 50 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток концентрировали из пиридина (3×15 мл). Неочищенное соединение непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентанол, Промежуточное соединение 30

[0286] К раствору (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентанола (375 мг, 1,79 ммоль) в пиридине (10,0 мл) прибавляли DMTCl (705 мг, 2,06



ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и переносили в EtOAc. Данный раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH в EtOAc) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси] метил}-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентанола (**Промежуточное соединение 30**, 490 мг, 53%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=512,3$  (M+H).

Стадия

4:

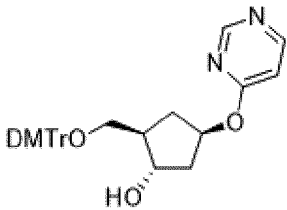
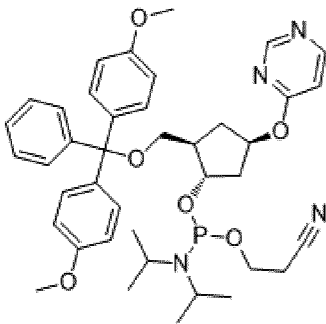
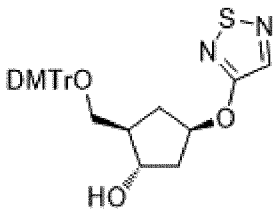
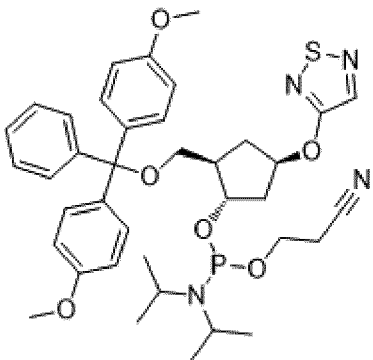
(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентил 2-цианоэтилдиизопропилфосфорамидит, Промежуточное соединение 31

[0287] **Промежуточное соединение 30** (870 мг, 1,70 ммоль) растворили в сухом ACN и концентрировали досуха. Остаток переносили в ДМФА (2,2 мл). Прибавляли 1-метилимидазол (83,7 мг, 1,07 ммоль) и 1*H*-тетразол (0,45 М в ACN, 4,50 мл, 2,04 ммоль). Реакционную смесь охладили до 0 °С, затем по каплям прибавляли 2-цианоэтил-*N*,*N*',*N*'-тетраизопропилфосфородиамидит (1,22 мл, 3,83 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до комн. темп. и оставили перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 60 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Данное неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси гексанов, с 0,5% TEA) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентил-2-цианоэтилдиизопропилфосфорамидита (**Промежуточное соединение 31**, 880 мг, 73%) в виде смеси диастереомеров.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,38 - 8,41 (м, 1H), 7,99 - 8,03 (м, 1H), 7,36 - 7,43 (м, 3H), 7,28 - 7,34 (м, 2H), 7,20 - 7,28 (м, 5H), 6,85 - 6,92 (м, 4H), 6,39 - 6,43 (м, 1H), 4,10 - 4,26 (м, 1H), 3,73 - 3,76 (м, 6H), 3,62 - 3,72 (м, 1H), 3,46 - 3,59 (м, 4H), 3,09 - 3,15 (м, 1H), 2,86 - 3,02 (м, 1H), 2,72 - 2,77 (м, 1H), 2,61 - 2,66 (м, 1H), 2,29 - 2,42 (м, 1H), 2,16 - 2,27 (м, 1H), 2,00 - 2,15 (м, 1H), 1,64 - 1,75 (м, 1H), 1,25 - 1,38 (м, 1H), 1,00 - 1,22 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  146,69 (с, 0,5P), 146,39 (с, 0,5P).

Пример 18

[0288] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 17, начиная со стадии 4, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 30**.

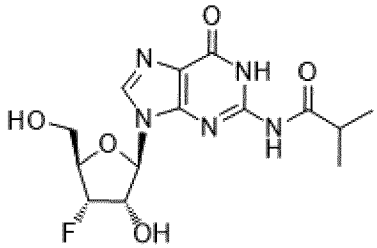
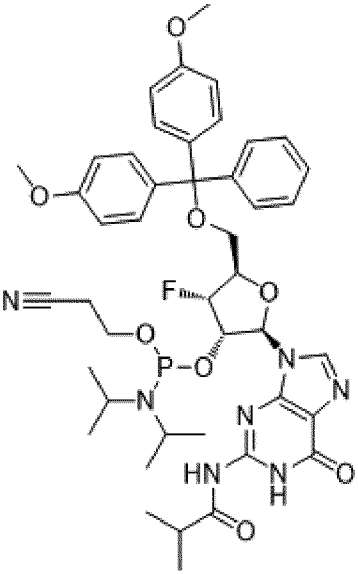
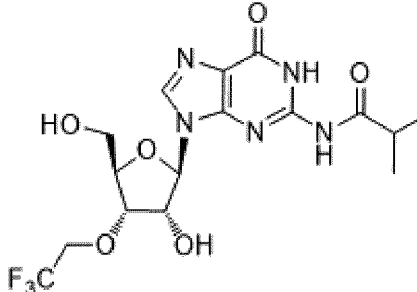
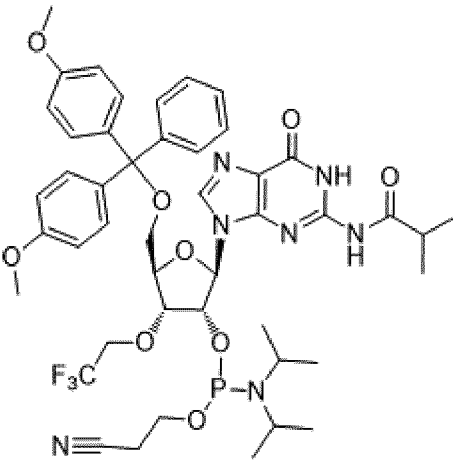
| Исходный материал | Промежуточное соединение | Данные ЯМР |
|-------------------|--------------------------|------------|
|-------------------|--------------------------|------------|

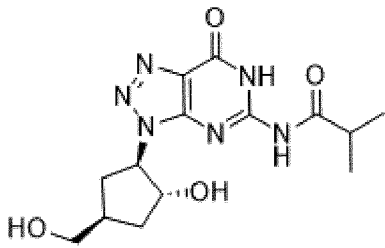
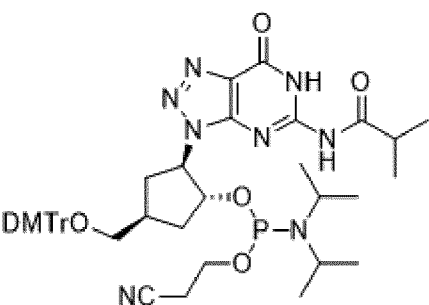
|                                                                                                          |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-5</b></p>    |  <p><b>Int-32</b></p>  | <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,76 - 8,78 (м, 1H), 8,48 - 8,51 (м, 1H), 7,34 - 7,40 (м, 2H), 7,18 - 7,33 (м, 7H), 6,79 - 6,89 (м, 5H), 5,41 - 5,50 (м, 1H), 4,19 - 4,35 (м, 1H), 3,72 - 3,76 (м, 6H), 3,62 - 3,71 (м, 1H), 3,46 - 3,61 (м, 3H), 3,10 - 3,16 (м, 1H), 2,96 - 3,09 (м, 1H), 2,62 - 2,75 (м, 2H), 2,41 - 2,48 (м, 1H), 2,20 - 2,31 (м, 1H), 2,05 - 2,19 (м, 1H), 1,94 - 2,04 (м, 1H), 1,52 - 1,65 (м, 1H), 1,01-1,24 (м, 12H). <sup>31</sup> P ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 146,88 (с, 0,5P), 146,49 (с, 0,5P). |
|  <p><b>Int-95</b></p> |  <p><b>Int-96</b></p> | <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,29-8,26 (м, 1H), 7,37 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 5H), 6,91-6,83 (м, 4H), 5,33-5,24 (м, 1H), 4,37-4,18 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 7H), 3,62-3,43 (м, 3H), 3,17-3,11 (м, 1H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,78-2,71 (м, 1H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,35-2,02 (м, 3H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,21-0,97 (м, 13H). <sup>31</sup> P ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 146,95 (с, 0,5P), 146,58 (с, 0,5P).                                                                                 |

## Пример 18А

[0289] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 17, начиная со стадии 3, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентанолом

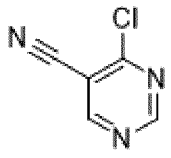
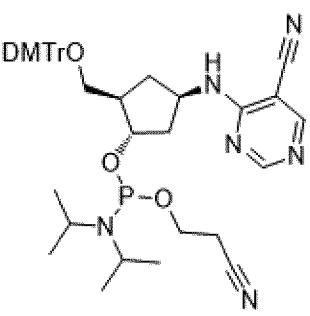
| Исходный материал | Промежуточное соединение | Данные ЯМР |
|-------------------|--------------------------|------------|
|-------------------|--------------------------|------------|

|                                                                                     |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |  <p><b>Int-99</b></p>    | <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,09 (уш. с, 1H), 11,55 (уш. с, 1H), 8,07-8,10 (м, 1H), 7,19-7,38 (м, 9H), 6,81-6,88 (м, 4H), 5,98-6,03 (м, 1H), 5,05-5,43 (м, 2H), 4,27-4,47 (м, 1H), 3,71-3,78 (м, 7H), 3,34-3,63 (м, 5H), 2,66-2,84 (м, 2H), 2,53-2,62 (м, 1H), 0,96-1,18 (м, 15H), 0,76 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H). <sup>31</sup> P ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 151,56 (уш. д, <i>J</i> =7,8 Гц, 0,5 P), 151,36 (уш. д, <i>J</i> =3,9 Гц, 0,5 P). |
|  |  <p><b>Int-107</b></p> | <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,06 (уш. с, 1H), 11,61 (с, 1H), 8,14 (д, <i>J</i> =3,4 Гц, 1H), 7,17-7,35 (м, 9H), 6,80-6,86 (м, 4H), 5,89-6,05 (м, 1H), 4,98-5,19 (м, 1H), 3,94-4,47 (м, 5H), 3,73 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 7H), 3,39-3,57 (м, 4H), 2,87-2,91 (м, 1 H) 2,70-2,79 (м, 2H), 0,99-1,25 (м, 15H), 0,80 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H). <sup>31</sup> P                                                                                                  |

|                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    |                                                                                                     | ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$<br>151,15 (с, 0,5P),<br>150,19 (с, 0,5P).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <br><b>Int-97</b> | <br><b>Int-98</b> | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>12,05 (м, 1H), 8,72 (м, 1H), 7,48 (м, 2H),<br>7,33 (м, 7H), 6,85 (м, 4H), 5,09 (м, 1H),<br>4,86 (м, 1H), 3,81 (м, 7H), 3,61 (м, 2H),<br>3,45 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 2,63 (м, 3H),<br>2,42 (м, 3H), 2,04 (м, 2H), 1,14 (м, 15H),<br>0,88 (м, 3H). $^{31}\text{P}$ ЯМР<br>( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 149,09 (с,<br>0,5P), 147,58 (с,<br>0,5P). |

## Пример 19

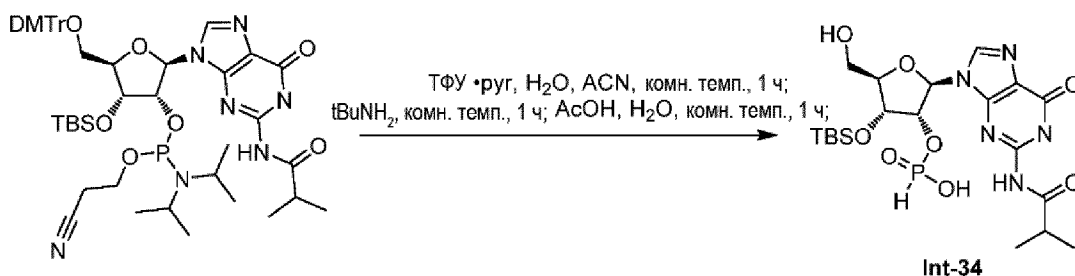
[0290] Перечисленное ниже соединение получали, как описано в Примере 17, начиная со стадии 1, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 29**.

| Исходный материал                                                                   | Промежуточное соединение                                                                             | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <br><b>Int-33</b> | $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,62 - 8,64 (м, 1H), 8,59 - 8,60 (м, 1H), 8,03 - 8,08 (м, 1H), 7,37 - 7,42 (м, 2H), 7,22 - 7,35 (м, 7H), 6,86 - 6,92 (м, 4H), 4,66 - 4,77 (м, 1H), 4,14 - 4,29 (м, 1H), 3,74 (д, $J=1,7$ Гц, 6H), 3,64 - 3,72 (м, 1H), 3,47 - 3,61 (м, 3H), 3,09 - 3,17 (м, 1H), 2,87 - 3,00 (м, 1H), 2,63 - 2,76 (м, 2H), 2,19 - 2,32 (м, 2H), 1,93 - 2,09 (м, 1H), 1,82 - 1,92 (м, 1H), 1,42 - 1,53 (м, 1H), 1,08 - 1,15 (м, 9H), 1,01 (д, $J=6,7$ Гц, 3H). $^{31}\text{P}$ ЯМР |

|  |  |                                                                      |
|--|--|----------------------------------------------------------------------|
|  |  | (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 146,75 (с, 0,5P), 146,54 (с, 0,5P). |
|--|--|----------------------------------------------------------------------|

## Пример 20

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-илгидрофосфат, Промежуточное соединение 34

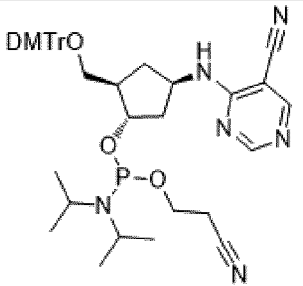
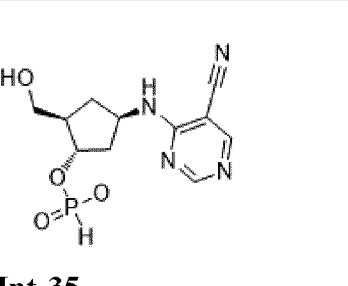


[0291] К раствору (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил-2-цианоэтилдиизопропилфосфорамидита (1,00 г, 1,03 ммоль) в ACN (5 мл) прибавляли воду (40,0 мкл, 2,22 ммоль) и пиридин трифторацетат (235 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли *трет*-бутиламин (5,00 мл, 47,6 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворили в уксусной кислоте (3,81 мл, 66,6 ммоль) и воде (800 мкл, 4,44 ммоль). Полученную оранжевую реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и концентрировали из ACN (2×25 мл) и толуола (2×25 мл). Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-40% MeOH/EtOH [1:1] в ДХМ) с получением (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-илгидрофосфата (**Промежуточное соединение 34**) в виде *трет*-бутиламиновой соли (375 мг, 68%). ЖХ-МС (FA): *m/z*=532,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,29 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,86 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,17-5,09 (м, 1H), 5,06-4,96 (м, 1H), 4,34 (дд, *J*=1,4, 4,7 Гц, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,81-2,72 (м, 1H), 1,23-1,19 (м, 9H), 1,12 (д, *J*=6,2 Гц, 6H), 0,90 (с, 9H), 0,14 (д, *J*=4,5 Гц, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -0,95 (с, 1P).

## Пример 21

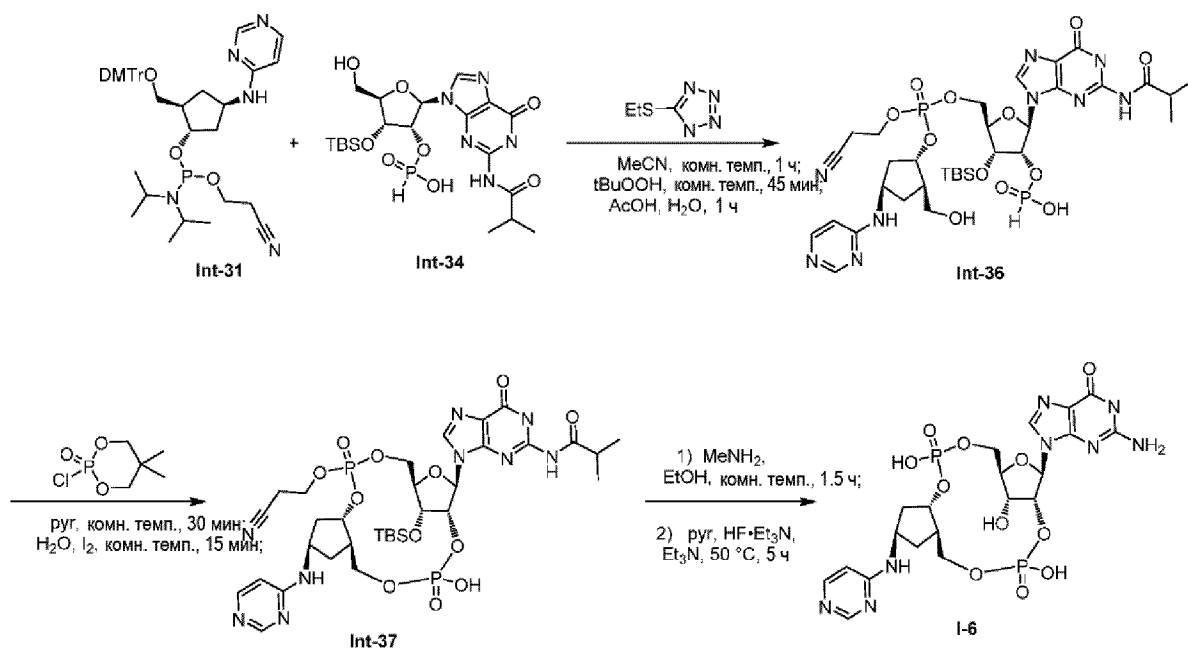
[0292] Перечисленное ниже соединение получали, как описано в Примере 20 замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, 2-цианоэтилдиизопропилфосфорамидитным исходным материалом.

| Исходный материал | Промежуточное соединение | Данные ЖХ-МС |
|-------------------|--------------------------|--------------|
|-------------------|--------------------------|--------------|

|                                                                                                        |                                                                                                        |                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-33</b></p> |  <p><b>Int-35</b></p> | <p>ЖХ-МС (FA): <math>m/z=299,1</math> (M+H).</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|

## Пример 22

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Соединение I-6



## Стадия

1:

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-5-({[(*S*)-(2-цианоэтокси){[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентил]окси} фосфорил]окси} метил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил] тетрагидрофуран-3-илгидрофосфат и

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-5-({[(*R*)-(2-цианоэтокси){[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентил]окси} фосфорил]окси} метил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил] тетрагидрофуран-3-илгидрофосфат, Промежуточное соединение 36

[0293] Смесь **Промежуточного соединения 31** (630 мг, 0,885 ммоль) и **Промежуточного соединения 34** (360 мг, 0,677 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×25 мл). Остаток затем растворили в АСН (2,63 мл) в атмосфере азота. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (265 мг, 2,03 ммоль)

растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха ( $3 \times 10$  мл), переносили в ACN (1,20 мл) и прибавляли к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли *трет*-бутилгидропероксид (5,50 М в нонане, 0,370 мл, 2,03 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь погасили прибавлением тиосульфата натрия (375 мг, 2,37 ммоль) в воде (0,398 мл, 22,1 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 2 мин. Остаток растворили в смеси уксусной кислоты (2,85 мл, 49,8 ммоль) и воды (0,713 мл, 39,6 ммоль). Реакционную смесь обработали ультразвуком в течение 2 мин и оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли толуолом и концентрировали. Остаток концентрировали из толуола. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-70% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 36** (320 мг, 53%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (АА):  $m/z=856,4$  (M+H).

Стадия

2:

*N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2-(2-цианоэтокси)-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид и

*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2-(2-цианоэтокси)-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 37

[0294] **Промежуточное соединение 36** (300 мг, 0,351 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха ( $3 \times 10$  мл), затем сушили в вакууме в течение 15 мин. Остаток растворили в пиридине (7,99 мл, 98,7 ммоль) в атмосфере аргона, затем прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (236 мг, 1,23 ммоль) и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,221 мл, 12,3 ммоль) и йод (116 мг, 0,456 ммоль) и перемешивание продолжили в течение 8 мин. Прибавляли тиосульфат натрия (74,3 мг, 0,456 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 15 мин. Прибавляли толуол (15 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (15 мл) и сушили в вакууме в течение 15 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 37** (170 мг, 57%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (АА):  $m/z=854,3$  (M+H).

Стадия

3:

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он

[0295] Промежуточное соединение 37 переносили в метиламин (33% в EtOH, 5,87 мл, 47,1 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 минут. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ) с получением 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она (135 мг, 95%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=731,3$  (M+H).

Стадия 4: 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-6

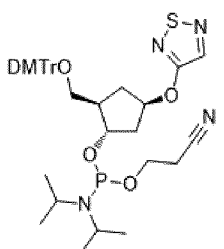
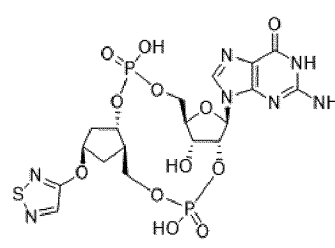
[0296] К суспензии 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она (131 мг, 0,179 ммоль) в пиридине (0,896 мл, 11,1 ммоль) прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,149 мл, 0,896 ммоль), а затем ТЕА (2,14 мл, 15,2 ммоль). Реакционную смесь герметично закрыли в пропиленовой пробирке и оставили перемешиваться при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп. Реакционную смесь разбавляли водой (3,21 мл), затем прибавляли CaCl<sub>2</sub> (207 мг, 2,17 ммоль) в воде (3,21 мл). Мутную белую смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 60 мин. Затем данную суспензию отфильтровали через целит, и целит промывали водой (5×5 мл). Прозрачный водный фильтрат концентрировали до твердого остатка. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенный остаток суспендировали в ACN (25 мл) и адсорбировали на целит. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она в виде соли *N*, *N*-диэтилэтанамина (I-6, 73 мг, 50%). ЖХ-МС (AA):  $m/z=617,1$  (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,50 (уш. с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (уш. с, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 5,99 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,37 (тд, *J*=8,7, 4,2 Гц, 1H), 4,73-4,80 (м, 1H), 4,61 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,47 (уш. с, 1H), 4,39 (к, *J*=2,2 Гц, 1H), 4,11-4,23 (м, 2H), 3,95 (дт, *J*=10,6, 2,7 Гц, 1H), 3,75-3,84 (м, 1H), 3,16 (к, *J*=7,3 Гц, 8H), 2,35-2,48 (м, 2H), 2,23 (уш. д, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,37 (с, 1H), 1,24 (т, *J*=7,3 Гц, 12H); <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ -0,72 (с, 1P), -0,79 (с, 1P).

#### Пример 22А

[0297] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 22, начиная со стадии 1, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице,



**Промежуточным соединением 31.** Если не указано иное, соединения представляют собой N, N-диэтилэтанаминовую соль.

| Соединение  | Форма соли        | Исходный материал                                                                                  | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                         | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-16</b> | Et <sub>3</sub> N | <br><b>Int-96</b> | <br>ЖХ-МС (AA):<br><i>m/z</i> =624,0 (M+H) | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 7,96 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,90 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 5,29-5,19 (м, 2H), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,53 (д, <i>J</i> =4,1 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,09-4,05 (м, 2H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,04 (к, <i>J</i> =7,3 Гц, 12H), 2,47-2,34 (м, 2H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,57-1,50 (м, 1H), 1,12 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 18H).<br><sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ -0,56 (с, 1P), -0,65 (с, 1P). |

### Пример 23

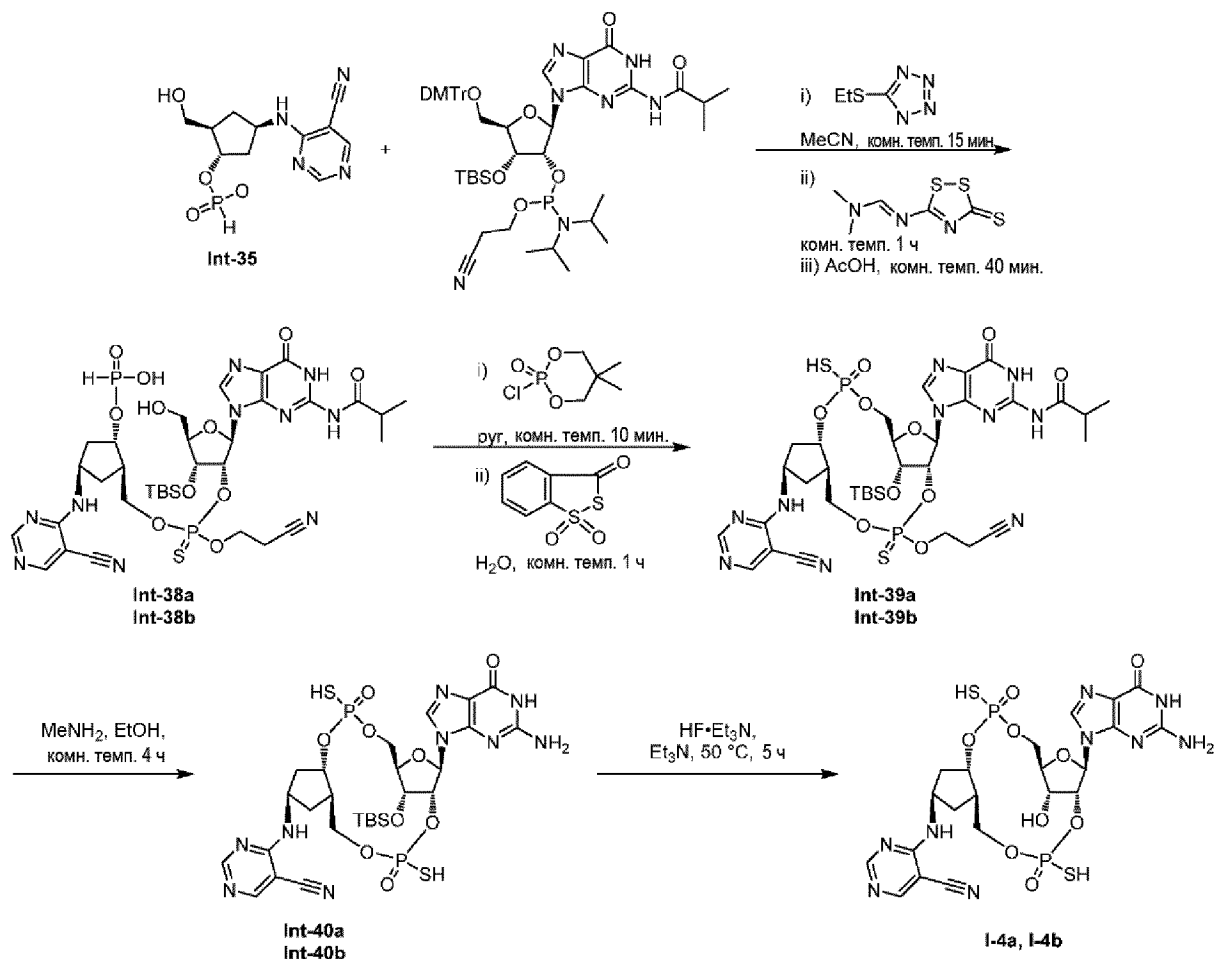
4-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил или

4-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

4-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

4-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, I-4a или I-4b



Стадия

1:

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозэтокси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-[(5-цианопиримидин-4-ил)амино]циклопентилгидрофосфат и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозэтокси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-[(5-цианопиримидин-4-ил)амино]циклопентилгидрофосфат, Промежуточные соединения 38a и 38b

[0298]

*N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси-3-[2-цианозэтокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамид (1,57 г, 1,62 ммоль) и **Промежуточное соединение 35** (500 мг, 1,35 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×50 мл), и сушили в вакууме в течение 1 ч, затем суспендировали в ACN (5,0 мл)

в атмосфере аргона. Отдельно, концентрировали 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (526 мг, 4,04 ммоль) из ACN (3×20 мл), сушили в вакууме в течение 1 ч, растворили в ACN (3,0 мл) и прибавили к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 15 мин. Прибавляли ((диметиламино-метилен) амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (346 мг, 1,62 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме в течение 1 ч. К остатку прибавляли уксусную кислоту (5,41 мл) и воду (1,3 мл), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали, и остаток концентрировали из толуола и сушили в вакууме. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (20-50% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 38a** (264 мг, 21%) в виде первого элюируемого пика и **Промежуточного соединения 38b** (670 мг, 52%) в виде смеси с примесями во втором элюируемом пике. ЖХ-МС (FA):  $m/z=897,3$  (M+H).

Стадия

2:

*N*-(9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-14-[(5-цианопиримидин-4-ил)амино]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)-2-метилпропанамид или

*N*-(9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-14-[(5-цианопиримидин-4-ил)амино]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)-2-метилпропанамид, или

*N*-(9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-14-[(5-цианопиримидин-4-ил)амино]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)-2-метилпропанамид, или

*N*-(9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-14-[(5-цианопиримидин-4-ил)амино]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 39a

[0299] **Промежуточное соединение 38a** (260 мг, 0,290 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), сушили в вакууме в течение 1 ч и растворили в пиридине (6,00 мл). 2-Хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (187 мг, 1,02 ммоль) прибавляли к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 10 мин. Прибавляли воду (0,18 мл, 10,2 ммоль) и 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксид (70,4 мг, 0,348 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли толуол, данную реакционную смесь концентрировали и концентрировали из толуола (2×20 мл) досуха. Неочищенную смесь диастереомеров очищали хроматографией на силикагеле (10-40%

MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 39a** (180 мг, 68%) в виде второго элюируемого пика. ЖХ-МС (АА):  $m/z=911,2$  (M+H).

Стадия 3: 4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил или

4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, Промежуточное соединение 40a

[0300] **Промежуточное соединение 39a** (207 мг, 0,2272 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 6,00 мл, 48,2 ммоль) в атмосфере азота, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (30-70% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 40a** (78 мг, 44%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=788,1$  (M+H).

Стадия 4: 4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил или

4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, или

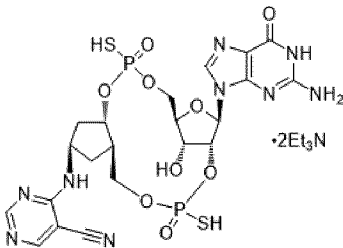
4-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-

ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрил, I-4a

[0301] **Промежуточное соединение 40a** (77 мг, 0,098 ммоль) суспендировали в ТЕА (0,300 мл, 2,96 ммоль) в полипропиленовой пробирке. Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,080 мл, 0,489 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп., и прибавляли CaCl<sub>2</sub> (109 мг, 0,977 ммоль) в воде (1,5 мл), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли дополнительную порцию хлорида кальция (33,0 мг, 0,296 ммоль), и перемешивание продолжили в течение 1 часа. Суспензию отфильтровали через целит, и целит промывали водой. Прозрачный водный фильтрат концентрировали до твердого остатка. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-30% ACN в водном растворе ацетата триэтиламония (10 mM)) с получением **I-4a** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (27 мг, 32%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=674,1 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,51 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 5,95 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,42 (тд, *J*=8,8, 4,1 Гц, 1H), 4,88 (квин, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,51-4,56 (м, 2H), 4,41 (уш. д, *J*=1,9 Гц, 1H), 4,31 (ддд, *J*=11,3, 8,5, 2,6 Гц, 1H), 3,95-4,10 (м, 2H), 3,75-3,86 (м, 1H), 3,12 (к, *J*=7,4 Гц, 9H), 2,25-2,46 (м, 3H), 2,13-2,24 (м, 1H), 1,31-1,43 (м, 1H), 1,20 (т, *J*=7,3 Гц, 14H). <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 54,02 (с, 1P), 52,63 (с, 1P).

#### Пример 23A

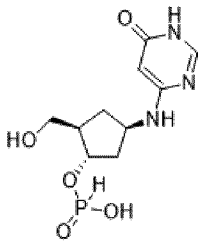
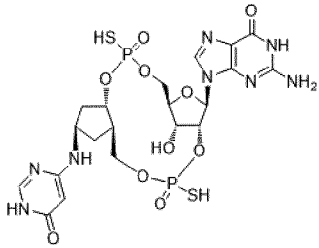
[0302] Перечисленное ниже соединение получали, как описано в Примере 23, начиная со стадии 2, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 38a**.

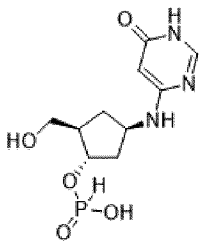
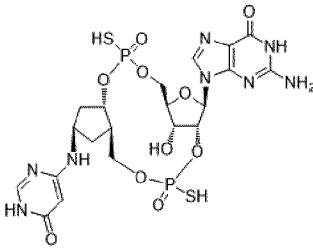
| Соединение  | Форма соли        | Исходный материал                   | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                           | Данные ЯМР                                                                                                                                                                  |
|-------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-4b</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное соединение 38b</b> |  <p>ЖХ-МС (АА): <i>m/z</i>=674,0 (M+H)</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O)<br>δ 8,50 (с, 1H),<br>8,42 (с, 1H),<br>8,12 (д, <i>J</i> =1,6<br>Гц, 1H), 5,98<br>(д, <i>J</i> =8,5 Гц,<br>1H), 5,30-5,45<br>(м, 1H), |

|  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | 4,90-4,99 (м, 1H), 4,63 (квин, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,39 (к, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,28 (ддд, $J=12,3, 10,2, 1,9$ Гц, 1H), 4,05 (дт, $J=12,3, 2,0$ Гц, 1H), 3,78-3,95 (м, 2H), 3,11 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,34-2,49 (м, 3H), 2,03 (ддд, $J=14,7, 8,9, 5,9$ Гц, 1H), 1,19 (т, $J=7,3$ Гц, 19H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 58,55 (с, 1P), 53,99 (с, 1P). |
|--|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Пример 23В

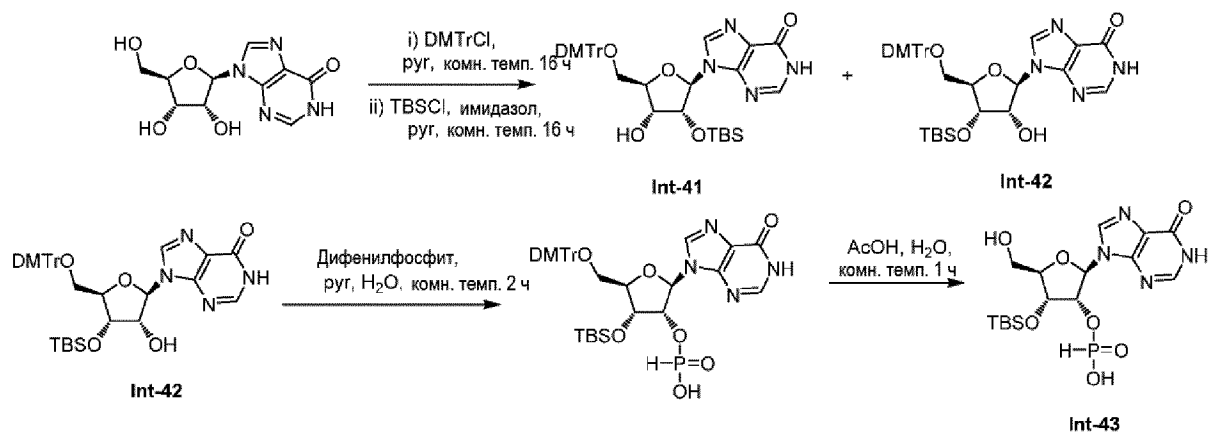
[0303] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 23, начиная со стадии 1, замещая Н-фосфонат, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 35**.

| Соединение   | Форма соли            | Н-фосфонат                                                                                            | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                     | Данные ЯМР                                                                                                                                                                              |
|--------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-41a</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <br><b>Int-158</b> | <br>ЖХ-МС (АА):<br>$m/z=665,1$ (M+H) | $^1\text{H}$ ЯМР (MeOD) $\delta$ 8,12 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,36-5,30 (м, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,38 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,16-4,07 (м, 3H), |

|              |                   |                                                                                                      |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                   |                                                                                                      |                                                                                                                               | 3,93-3,88 (м, 2H), 3,60-3,57 (м, 1H), 2,45-2,41 (м, 1H), 2,31-2,28 (м, 3H), 0,86-0,83 (м, 1H); <sup>31</sup> P ЯМР (MeOD) δ 61,17 (с, 1P), 55,29 (с, 1P).                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>I-41b</b> | Et <sub>3</sub> N | <br><b>Int-158</b> | <br>ЖХ-МС (АА):<br><i>m/z</i> =665,2 (M+H) | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 7,87 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 5,86 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,42-5,37 (м, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,84-4,81 (м, 1H), 4,37 (д, <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 4,32 (уш. с, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 2H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 2,33-2,26 (м, 2H), 2,13-2,09 (м, 2H), 1,25-1,21 (м, 1H); <sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 53,93 (с, 1P), 52,90 (с, 1P). |

## Пример 24

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илгидрофосфат, Промежуточное соединение 43



Стадия 1: 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он

[0304] Инозин (5,40 г, 20,1 ммоль) сушили в вакууме в течение 5 ч при 50 °С, а затем перенесли в пиридин (104 мл) в атмосфере азота. Прибавляли DMTrCl (4,10 г, 12,1 ммоль), и реакцию смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 10 мин. Прибавляли другую порцию DMTrCl (4,10 г, 12,1 ммоль), и реакцию смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Прибавляли MeOH (10 мл), и реакцию смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и водой. Фазы отделили, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ) с получением 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она (7,02 г, 62%). ЖХ-МС (FA):  $m/z$ =571,2 (M+H).

Стадия 2: 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточное соединение 41 и

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточное соединение 42

[0305] 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (6,80 г, 11,9 ммоль), TBSCl (2,81 г, 18,5 ммоль) и имидазол (2,43 г, 35,3 ммоль) перенесли в пиридин (152 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи, затем концентрировали и разбавили EtOAc и водой. Фазы отделили, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток концентрировали из толуола, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-70% EtOAc в ДХМ) с получением 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она (**Промежуточное соединение 41**) (3,19 г, 39%) в виде первого элюируемого пика ЖХ-МС (FA):  $m/z$ =685,3 (M+H), <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,40 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,39-7,44 (м, 2H), 7,22-7,35 (м, *J*=8,9, 1,6 Гц, 7H), 6,88 (дд, *J*=9,0, 2,9 Гц, 4H), 5,95 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 5,17 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,72 (т, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,20 (к, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,12 (к, *J*=4,2 Гц, 1H), 3,76 (с, 6H), 3,29 (д, *J*=4,6 Гц, 2H), 0,79 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,09 (с, 3H) и 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она (**Промежуточное соединение 42**) (1,77 г, 22%) в виде второго элюируемого пика ЖХ-МС (FA):  $m/z$ =685,4 (M+H), <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,39



(уш. с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,32-7,38 (м, 2H), 7,19-7,29 (м, 7H), 6,81-6,86 (м, 4H), 5,86-5,89 (м, 1H), 5,42-5,45 (м, 1H), 4,65-4,70 (м, 1H), 4,36-4,40 (м, 1H), 3,99-4,03 (м, 1H), 3,73 (с, 6H), 3,25-3,28 (м, 1H), 3,09-3,16 (м, 1H), 0,82 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), 0,02 (с, 3H).

Стадия

3:

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}}-2-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илгидрофосфат

[0306] К раствору **Промежуточного соединения 42** (3,08 г, 4,50 ммоль) в пиридине (42,5 мл) прибавляли дифенилфосфит (1,73 мл, 9,01 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 ч. Прибавляли воду (85,2 мл), и белую реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь концентрировали и концентрировали из толуола (3×10 мл) с получением (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}}-2-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илгидрофосфата (3,37 г, 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия

4:

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}}-5-(гидроксиметил)-2-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илгидрофосфат, Промежуточное соединение 43

[0307] К (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}}-2-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илгидрофосфату (3,37 г, 4,50 ммоль) прибавляли воду (4,21 мл, 234 ммоль) и уксусную кислоту (16,8 мл, 294 ммоль). Реакционную смесь обработали ультразвуком, и полученный ярко-оранжевый раствор оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали из толуола (2×10 мл) и адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-70% MeOH в ДХМ) с получением (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}}-5-(гидроксиметил)-2-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илгидрофосфата (**Промежуточное соединение 43**) (1,85 г, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ФА):  $m/z=447,2$  (М+Н). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,30 (уш. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,35 (д, *J*=580,1 Гц, 1H), 5,79 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 4,97 (т, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,90 (ддд, *J*=11,0, 6,7, 5,0 Гц, 1H), 4,25 (дд, *J*=4,6, 2,2 Гц, 1H), 3,78 (к, *J*=2,1 Гц, 1H), 3,43-3,53 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 1H), 0,76 (с, 9H), 0,00 (с, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -0,51 (с, 1P).

Пример 25

9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

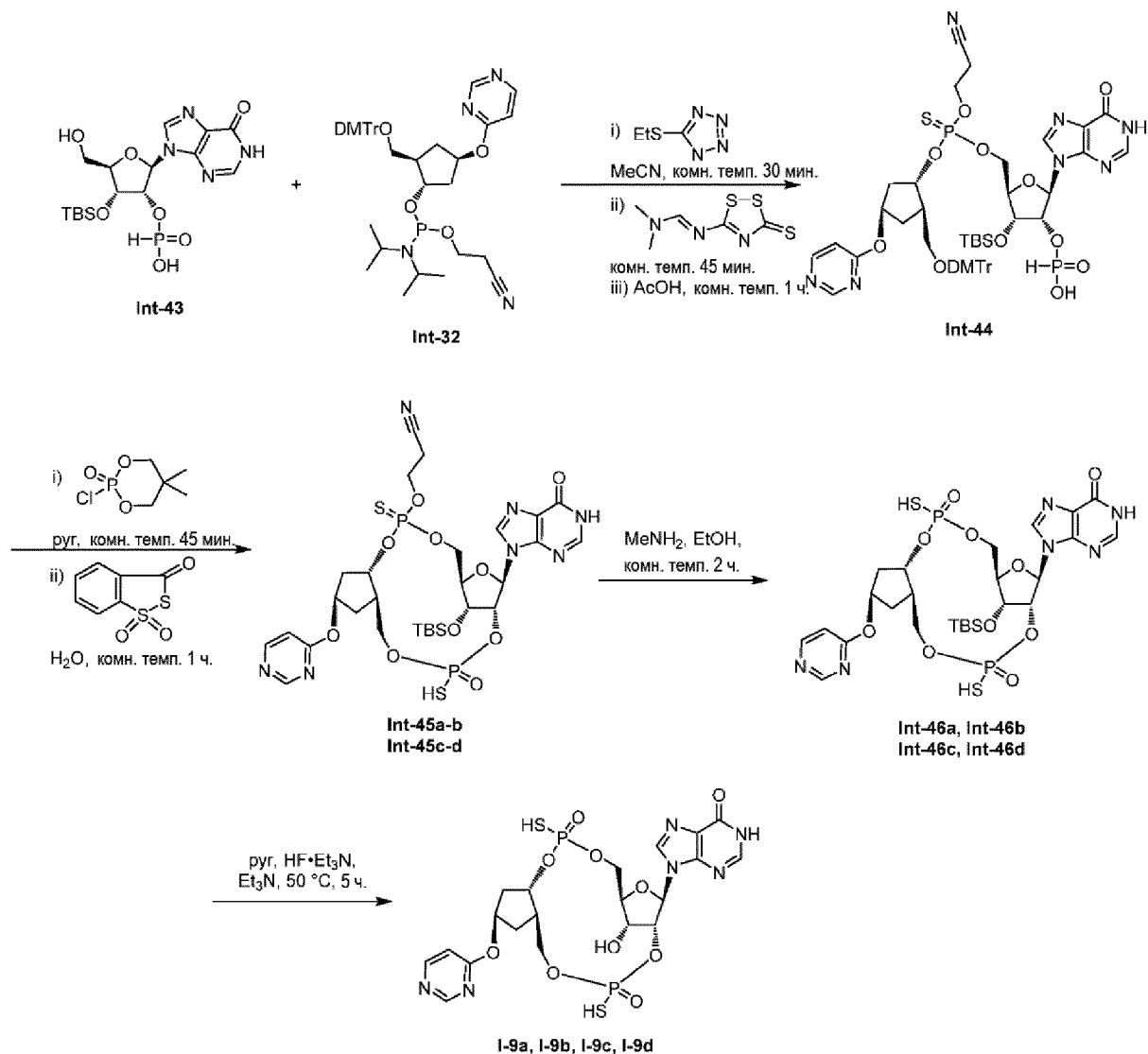
пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-9a-d



Стадия 1: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-{[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентил]окси}{(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси}метил)-4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илгидрофосфат и

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-{[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентил]окси}{(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси}метил)-4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илгидрофосфат, Промежуточное соединение 44

[0308] Смесь **Промежуточного соединения 43** (873 мг, 1,80 ммоль) и **Промежуточного соединения 32** (1,67 г, 2,34 ммоль) концентрировали из ACN (3×10 мл), сушили в вакууме в течение 1 ч, а затем суспендировали в ACN (6,59 мл) и ТГФ (1,00 мл) в атмосфере аргона. Отдельно 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (703 мг, 5,40 ммоль) концентрировали из ACN (3×10 мл), растворили в ACN (3,00 мл), а затем прибавили к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. ((Диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (442 мг, 2,15 ммоль) прибавляли к реакционной смеси, и перемешивание продолжали в течение 45 мин при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Остаток переносили в уксусной кислоте (7,13 мл) и воде (1,78 мл). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин, а затем оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали из толуола (2×10 мл) и адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-60% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 44** (1,17 г, 70%) в виде смеси двух диастереомеров, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (FA):  $m/z=788,3$  (M+H).

Стадия

2:

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-оксидо-7-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанил-2-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-ил]окси}пропаннитрил и

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-оксидо-7-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанил-2-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-ил]окси}пропаннитрил, и

3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-оксидо-7-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанил-2-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-ил]окси}пропаннитрил, и

3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-оксидо-7-(6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанил-2-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-ил]окси}пропаннитрил, Промежуточные соединения 45 а-д

[0309] **Промежуточное соединение 44** (1,17 г, 1,26 ммоль) растворили в сухом пиридине и концентрировали досуха (3×10мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, а затем растворили в пиридине (25,3 мл) в атмосфере аргона. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (815 мг, 4,42 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,5 ч. Прибавляли дополнительную порцию

2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксида (100 мг, 0,542 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 15 мин. Прибавляли воду (0,796 мл) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (306 мг, 1,51 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли дополнительную порцию 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (77,0 мг, 0,380 ммоль) темп. в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем концентрировали из толуола (2×10 мл) и адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ). **Промежуточные соединения 45a-b** элюировали в виде смеси (640 мг, 46%) с последующим получением смеси **Промежуточных соединений 45c-d** (500 мг, 32%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=802,2$  (M+H).

Стадия

3:

9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиади фосациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или  
 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиади фосациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или  
 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиади фосациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или  
 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиади фосациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он,  
 Промежуточные соединения 46 a-d

[0310] Смесь **Промежуточных соединений 45a-b** (640 мг, 0,583 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 29,0 мл, 233 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 46a** (92 мг, 20%) и **Промежуточного соединения 46b** (32 мг, 7%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=749,2$  (M+H).

[0311] Смесь **Промежуточных соединений 45c-d** обрабатывали способом, аналогичным указанному в методике выше, для получения **Промежуточного соединения 46c** (74 мг, 24%) и **Промежуточного соединения 46d** (82 мг, 26%).

Стадия 4: 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-

илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси-  
фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин  
-4-

илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси-  
фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин  
-4-

илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси-  
фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин  
-4-

илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси-  
фосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-9b

[0312] К суспензии **Промежуточного соединения 46b** (137 мг, 0,183 ммоль) в пиридине (0,915 мл) и TEA (2,29 мл) в пропиленовой пробирке прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,152 мл, 0,915 ммоль). Пробирку закрыли пробкой и герметично закрыли, и реакционную смесь оставили перемешиваться при 50°C в течение 8 ч, а затем при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (3,43 мл) и прибавляли раствор CaCl<sub>2</sub> (212 мг, 1,83 ммоль) в воде (3,43 мл). Мутную белую реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут и оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровали через целит, и целит промывали водой (5×3 мл). Фильтрат концентрировали с получением белого твердого вещества с металлическим оттенком. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Остаток концентрировали из толуола (3×5 мл) и адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-20% ACN в водном растворе ацетата триэтиламония (10 mM)) с получением **I-9b** (99 мг, 61%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА): *m/z*=635,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ: 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,44 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,88 (дд, *J*=6,1, 1,0 Гц, 1H), 6,29 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,44-5,51 (м, 1H), 5,33 (ддд, *J*=10,0, 8,4, 4,2 Гц, 1H), 4,87-4,94 (м, 2H), 4,51-4,54 (м, *J*=2,4 Гц, 1H), 4,40 (ддд, *J*=12,0, 10,0, 1,7 Гц, 1H), 4,02-4,15 (м, 2H), 3,83 (дт, *J*=10,5, 7,9 Гц, 1H), 3,20 (к, *J*=7,3 Гц, 12H), 2,47-2,57 (м, 3H), 2,36-2,47 (м, 1H), 1,53-1,64 (м, 1H), 1,28 (т, *J*=7,3 Гц, 18H). <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 54,31 (с, 1P), 53,13 (с, 1P).

#### Пример 25А

[0313] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 25, начиная со стадии 4, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 46b**.

| Соединение  | Форма соли        | Исходный материал                   | Данные ЖХ-МС                           | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-9a</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное соединение 46a</b> | ЖХ-МС<br>(АА):<br>$m/z=635,0$<br>(M+H) | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8,86 (с, 1H), 8,68-8,67 (м, 1H), 8,44 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,86 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,48-5,42 (м, 1H), 5,34 (ддд, $J=4,2, 8,3, 9,9$ Гц, 1H), 4,91-4,85 (м, 1H), 4,83 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 4,53-4,51 (м, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 4,12-4,06 (м, 1H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,20 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,63-2,46 (м, 3H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,27 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); <sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 54,09 (с, 1P), 52,79 (с, 1P).                                                    |
| <b>I-9c</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное соединение 46c</b> | ЖХ-МС<br>(АА):<br>$m/z=635,0$<br>(M+H) | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8,90 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,87 (дд, $J=6,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,41 (м, 1H), 5,32 (ддд, $J=12,7, 8,3, 4,3$ Гц, 1H), 4,95-5,05 (м, 1H), 4,59 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,20 (ддд, $J=11,9, 7,5, 1,3$ Гц, 1H), 4,00-4,13 (м, 2H), 3,82 (дт, $J=10,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,13 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,39-2,56 (м, 4H), 1,55 (кд, $J=9,4, 3,2$ Гц, 1H), 1,21 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); <sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 59,23 (с, 1P), 54,26 (с, 1P). |
| <b>I-9d</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное соединение 46d</b> | ЖХ-МС<br>(АА):<br>$m/z=635,2$          | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8,62 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,39 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,88 (дд,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|  |  |  |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|--|--|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | (M+H) | $J=6,0, 1,1$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,40-5,47 (м, 1H), 5,25 (ддд, $J=12,8, 8,3, 4,4$ Гц, 1H), 4,96-5,05 (м, 1H), 4,55 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,26-4,36 (м, 1H), 3,96-4,10 (м, 2H), 3,80 (дт, $J=10,6, 3,4$ Гц, 1H), 3,13 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,39-2,53 (м, 4H), 1,48-1,60 (м, 1H), 1,21 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 59,17 (с, 1P), 54,35 (с, 1P). |
|--|--|--|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

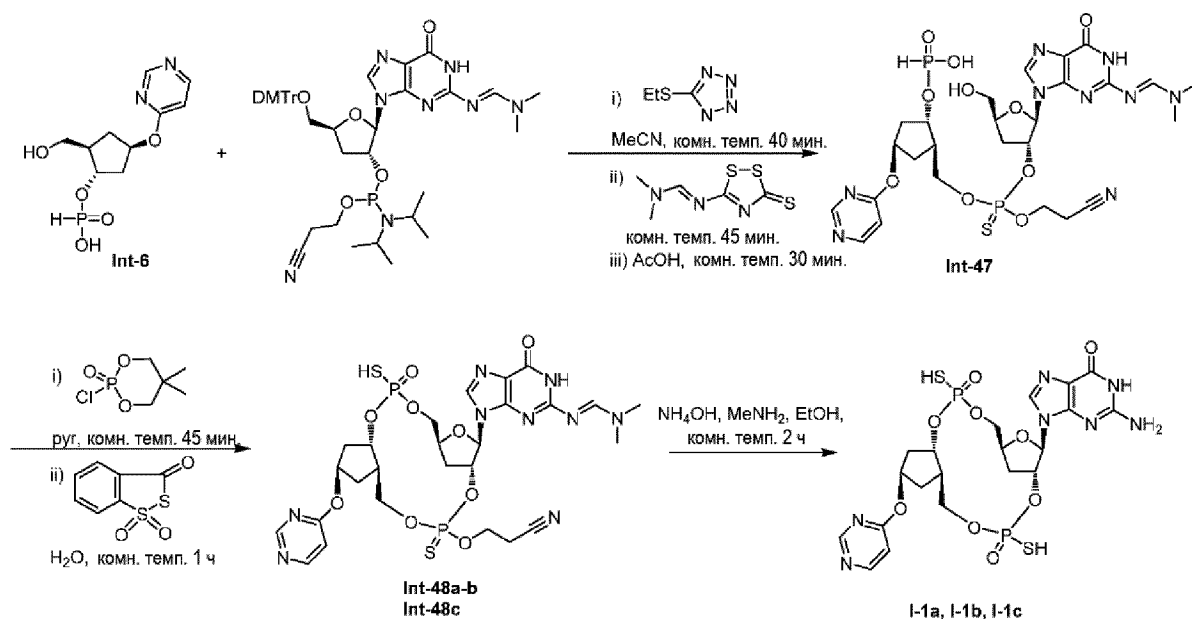
## Пример 26

2-амино-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-1a-с



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианозетокси){[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(2-{[(диметиламино)метил]амино}-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]окси} фосфоротиоил]окси} метил)-4-(пиримидин-4-илокси) цикlopентилгидрофосфат и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианозетокси){[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(2-{[(диметиламино)метил]амино}-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]окси} фосфоротиоил]окси} метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 47

[0314] Смесь **Промежуточного соединения 6** (250 мг, 0,912 ммоль) и *N*'-[9-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-3-[2-цианозетокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-*N*, *N*-диметил-формамидина (1,00 г, 1,21 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×15 мл). Остаток растворили в ACN (3,42 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (364 мг, 2,80 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×15 мл), растворили в ACN (1,55 мл), и прибавили к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 40 мин. Прибавляли ((диметиламино-метилиден)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (229 мг, 1,12 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали, а затем сушили в вакууме в течение 10 мин. Остаток растворили в смеси уксусной кислоты (3,70 мл) и воды (0,925 мл). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут, а затем оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавляли толуол (15 мл), и реакционную смесь концентрировали, затем концентрировали из толуола (2×15 мл). Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 47** в виде смеси диастереомеров (420 мг, 63%). ЖХ-МС (FA): *m/z*=728,2 (M+H).

Стадия 2: *N*'-{9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-10-(2-цианозетокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-*N*, *N*-диметилимидоформамид или

*N*'-{9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-10-(2-цианозетокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-*N*, *N*-диметилимидоформамид, или

*N*'-{9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-10-(2-цианозетокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-*N*, *N*-диметилимидоформамид, или



*N*'-{9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-10-(2-цианоэтоксид)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-*N*, *N*-диметилимидоформамид, Промежуточные соединения 48а-с

[0315] **Промежуточное соединение 47** (410 мг, 0,563 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин и растворили в пиридине (11,3 мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (364 мг, 1,97 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,355 мл) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (137 мг, 0,676 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли дополнительную порцию 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (40 мг, 0,197 ммоль), и перемешивание продолжили в течение 10 мин. Прибавляли толуол (10 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (3×10 мл). Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением неочищенной смеси **Промежуточных соединений 48а-б** (290 мг, 69%) и **Промежуточного соединения 48с** (40 мг, 10%). Смесь **Промежуточных соединений 48а-б** дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением чистой смеси **Промежуточных соединений 48а-б** (160 мг). ЖХ-МС (АА): *m/z*=742,3 (M+H).

Стадия

3:

2-амино-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-

2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-

2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-1а-б

[0316] Смесь **Промежуточных соединений 48а-б** (150 мг, 0,202 ммоль) переносили в гидроксид аммония (30%, 1,00 мл) и метиламин (33% в EtOH, 1,00 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 ч, затем концентрировали. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-20% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-1а** (29 мг,

17%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=634,1$  (М+Н);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,64 (с, 1H), 8,40 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,87 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,86 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 5,37-5,48 (м, 2H), 4,96-5,06 (м, 1H), 4,56-4,64 (м, 1H), 4,25 (тд,  $J=11,3$ , 2,1 Гц, 1H), 3,97-4,08 (м, 2H), 3,85-3,94 (м, 1H), 3,15 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,35-2,67 (м, 6H), 1,55-1,72 (м, 1H), 1,23 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  57,15 (с, 1P), 54,61 (с, 1P) и **I-1b** (28 мг, 16%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=634,1$  (М+Н);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,64 (уш. с, 1H), 8,40 (уш. д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,97 (уш. с, 1H), 6,82 (уш. д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,84-5,91 (м, 1H), 5,34-5,45 (м, 2H), 4,85-4,97 (м, 1H), 4,53-4,64 (м, 1H), 4,29-4,42 (м, 1H), 3,96-4,10 (м, 2H), 3,83-3,95 (м, 1H), 3,15 (к,  $J=7,1$  Гц, 12H), 2,65 (уш. д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 2,25-2,59 (м, 5H), 1,69 (уш. с, 1H), 1,23 (т,  $J=7,2$  Гц, 18H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,89 (с, 1P), 53,29 (с, 1P).

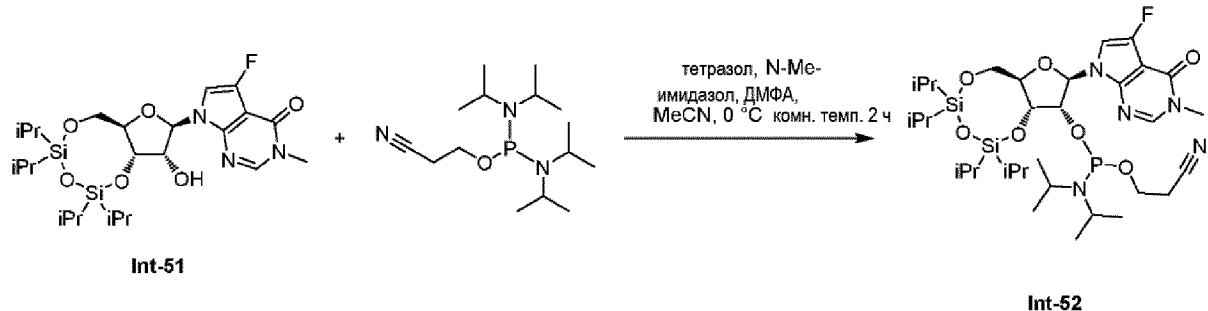
#### Пример 26А

[0317] Перечисленное ниже соединение (**I-1c**) получали, как описано в Примере 26, начиная со стадии 3, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице (**Промежуточное соединение 48с**), **Промежуточным соединением 48а-в**.

| Соединение  | Форма соли            | Исходный материал                   | Данные ЖХ-МС                  | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-1c</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 48с</b> | ЖХ-МС (АА): $m/z=634,2$ (М+Н) | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,64 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,40 (уш. д, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,34-5,47 (м, 2H), 4,96-5,07 (м, 1H), 4,52-4,62 (м, 1H), 4,06 (уш. д, $J=9,0$ Гц, 3H), 3,84-3,95 (м, 1H), 3,15 (к, $J=7,2$ Гц, 12H), 2,41-2,65 (м, 6H), 1,52-1,68 (м, 1H), 1,23 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 57,75 (с, 1P), 53,77 (с, 1P). |

#### Пример 27

2-цианоэтил-(6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ил-диизопропилфосфорамидит, Промежуточное соединение 52



Стадия 1: 7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, Промежуточное соединение 50

[0318] 7-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (1,54 г, 5,40 ммоль) переносили в ДМФА (16,9 мл) и прибавляли карбонат калия (1,12 г, 8,10 ммоль). Суспензию охладили до 0°C и прибавляли иодметан (0,471 мл, 7,56 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до комн. темп. и оставили перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали наполовину, затем прибавляли воду (10 мл). 1 М HCl прибавляли для приведения данной реакционной смеси к pH 5. Реакционную смесь концентрировали и адсорбировали на целит. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-10% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением 7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она (Промежуточное соединение 50) (1,44 г, 89%). ЖХ-МС (FA):  $m/z$ =300,1 (M+H).

|                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Стадия                                                                                                                                                                                                | 2: |
| 5-фтор-7-[(6aR,8R,9R,9aS)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-8-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, Промежуточное соединение 51 |    |

[0319] 7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-фтор-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×25 мл) и перенесли в пиридин (15,8 мл) и ДМФА (7,80 мл) в атмосфере азота. По каплям прибавляли TIPDSiCl<sub>2</sub> (1,65 мл, 5,16 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали из толуола (2×30 мл), и остаток разделили между EtOAc (180 мл) и водой (70 мл). Фазы отделили, и органическую фазу промывали водой (70

мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (70 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-70%  $\text{EtOAc}$  в смеси гексанов) с получением 5-фтор-7-[(6aR,8R,9R,9aS)-9-

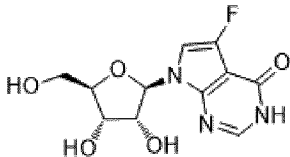
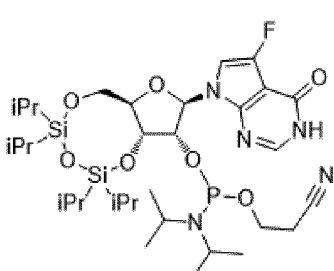
гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-8-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она **(Промежуточное соединение 51)** (2,25 г, 86%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=542,3$  (M+H).

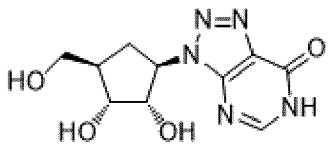
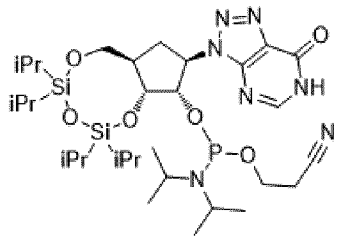
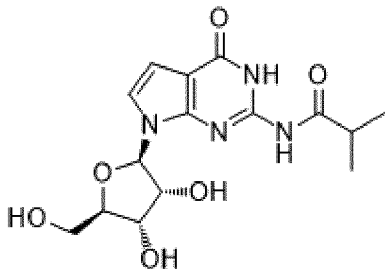
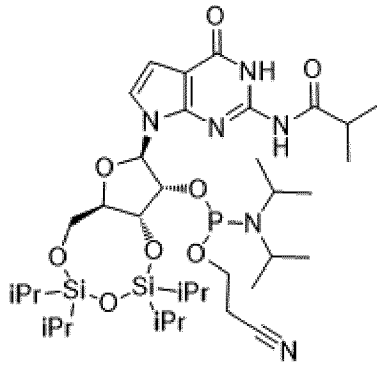
Стадия 3: 2-цианоэтил-(6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил-дизопропилфосфорамидит, Промежуточное соединение 52

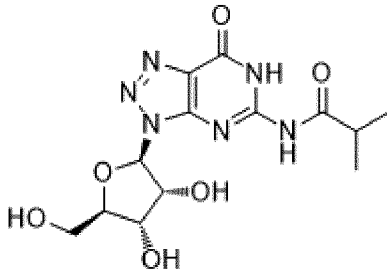
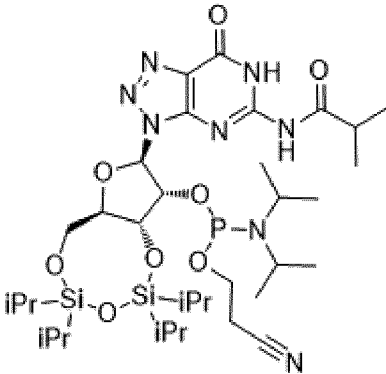
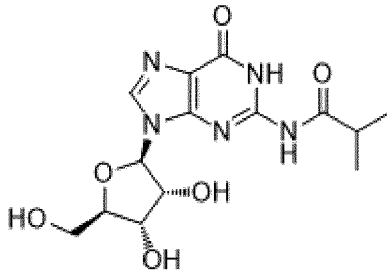
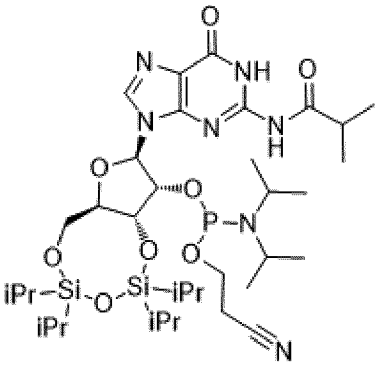
[0320] **Промежуточное соединение 51** (2,91 г, 5,37 ммоль) концентрировали из толуола ( $3 \times 20$  мл) и растворили в ДМФА (8,31 мл) в атмосфере аргона. Прибавляли 2-цианоэтил-N, N,N,N'-тетраизопропилфосфорамидит (3,84 мл, 12,1 ммоль), 1-метилимидазол (0,257 мл, 3,22 ммоль) и 1H-тетразол (0,45M в ACN, 14,6 мл, 6,50 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 ч. Прибавляли  $\text{EtOAc}$  (25 мл) с последующим прибавлением насыщенного водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Фазы отделили, и водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенное соединение очищали диольной колоночной хроматографией (10-40%  $\text{EtOAc}$  в смеси гексанов) с получением **Промежуточного соединения 52** (3,7 г, 93%) в виде смеси диастереомеров.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMFSO}-d_6$ )  $\delta$  8,24-8,18 (м, 1H), 7,26-7,14 (м, 1H), 6,11-5,97 (м, 1H), 4,49 - 4,63 (м, 2 H), 4,07 - 4,16 (м, 1 H), 3,92 - 4,04 (м, 2 H), 3,54 - 3,92 (м, 4 H), 3,44 - 3,48 (м, 3 H), 2,71 - 2,81 (м, 2 H), 1,12 - 1,23 (м, 11 H), 1,00 - 1,09 (м, 29 H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMFSO}-d_6$ )  $\delta$  151,04 (с, 0,5P), 149,78 (с, 0,5P).

#### Пример 28

[0321] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 27, начиная со стадии 2, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 50**.

| Исходный материал                                                                                        | Промежуточное соединение                                                                                 | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-49</b></p> |  <p><b>Int-53</b></p> | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMFSO}-d_6$ ) $\delta$ 12,15 (уш. с, 1H), 7,91 (с, 0,5H), 7,85 (с, 0,5H), 7,23 (д, $J=1,8$ Гц, 0,5H), 7,15 (д, $J=2,0$ Гц, 0,5H), 6,13 (с, 0,5H), 6,03 (с, 0,5H), 4,49 - 4,62 (м, 2H), 3,91 - 4,17 (м, 3H), 3,52 - 3,91 (м, 4H), 2,70 - 2,80 (м, 2H), 1,11 - 1,24 (м, 11H), |

|                                                                                                           |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                           |                                                                                                           | 0,98 - 1,08 (м, 29 H); $^{31}\text{P}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 151,10 (с, 0,5P), 149,66 (с, 0,5P).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|  <p><b>Int-115</b></p>   |  <p><b>Int-116</b></p>   | $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 12,61 (уш. с, 1H), 8,16-8,19 (м, 1H), 5,19-5,03 (м, 1H), 4,61-4,36 (м, 2H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 2H), 3,59-3,47 (м, 3H), 2,79-2,54 (м, 2H), 2,43-2,24 (м, 2H), 1,96-1,77 (м, 1H), 1,11-1,01 (м, 36H), 0,90-0,84 (м, 4H); $^{31}\text{P}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 150,11 (с, 0,3P), 149,25 (с, 0,7P).                                                                                 |
|  <p><b>Int-113</b></p> |  <p><b>Int-114</b></p> | $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,86(уш. с, 1H), 11,49-11,38 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,55 (д, $J=3,7$ Гц, 0,5H), 6,52 (д, $J=3,3$ Гц, 0,5H), 6,14-6,12 (м, 0,5H), 6,09-6,06 (м, 0,5H), 4,55-4,42 (м, 2H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 2H), 3,89-3,78 (м, 1H), 3,74-3,41 (м, 3H), 2,83-2,76 (м, 2H), 2,70-2,58 (м, 1H), 1,16-0,82 (м, 46H); $^{31}\text{P}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 150,53 (с, 0,5P), 149,27 (с, 0,5P). |

|                                                                                                           |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-117</b></p>   |  <p><b>Int-118</b></p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 12,47-11,75 (м, 2H), 6,13 (с, 0,3H), 6,01 (с, 0,7H), 5,08 (дд, <i>J</i>=4,6, 8,7 Гц, 0,3H), 5,00 (дд, <i>J</i>=4,8, 8,8 Гц, 0,7H), 4,89 (дд, <i>J</i>=4,7, 13,0 Гц, 0,7H), 4,75 (дд, <i>J</i>=4,7, 9,4 Гц, 0,3H), 4,15-4,03 (м, 1H), 4,02-3,80 (м, 3H), 3,76 3,36 (м, 3H), 2,91 -2,59 (м, 3H), 1,23-0,96 (м, 46H); <sup>31</sup>P ЯМР (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 152,20 (с, 0,3P), 149,62 (с, 0,7P)</p> |
|  <p><b>Int-119</b></p> |  <p><b>Int-90</b></p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 12,12 (уш. с, 1H), 11,55 (уш. д, <i>J</i>=11,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 0,5H), 8,09 (с, 0,5H), 5,95 (с, 0,5H), 5,89 (д, <i>J</i>=2,1 Гц, 0,5H), 4,78-4,66 (м, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 4,11-3,49 (м, 9H), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,72-2,57 (м, 1H), 1,19-0,90 (м, 46H); <sup>31</sup>P ЯМР (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 150,84 (с, 0,5P), 148,98 (с, 0,5P)</p>                                                        |

## Пример 29

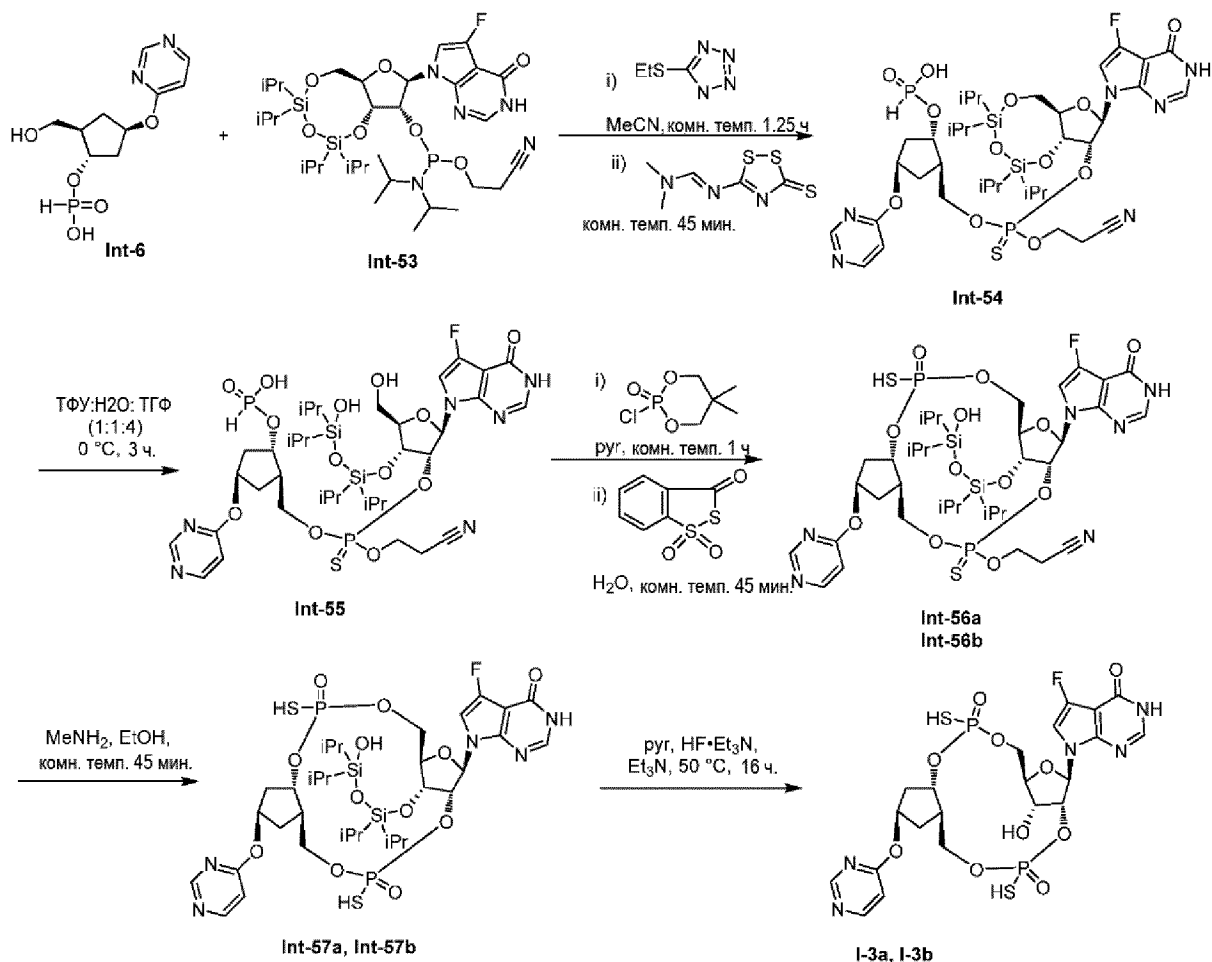
5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, I-3a, I-3b



Стадия

1:

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианоэтокс){[(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил]окси}фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтокс){[(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил]окси}фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси) циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 54

[0322] Смесь Промежуточного соединения 6 (660 мг, 2,41 ммоль) и Промежуточного соединения 53 (2,28 г, 3,13 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и

концентрировали досуха (4×25 мл), а затем сушили в вакууме в течение 1 ч. Остаток затем растворили в ACN (8,82 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (940 мг, 7,22 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×25 мл), растворили в ACN (4,01 мл), и прибавляли к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,25 ч. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (593 мг, 2,89 ммоль) и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 90 мин. Реакционную смесь адсорбировали на силикагель. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточное соединение 54** (720 мг, 32%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (FA):  $m/z=933,3$  (M+H).

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианоэтокс){(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси} метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтокс){(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси} метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 55

[0323] **Промежуточное соединение 54** (720 мг, 0,772 ммоль) растворили в ТГФ (8,00 мл,) и воде (2,00 мл). Раствор охладили до 0°C и по каплям прибавляли ТФУ (2,00 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 3 ч. Порциями прибавляли гидрокарбонат натрия (5,00 мл) с последующим прибавлением воды и EtOAc. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (10-80% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 55** (380 мг, 52%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (FA):  $m/z=952,3$  (M+H).

Стадия

3:

3-{{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфатиклотетрадецин-10-ил}окси} пропаннитрил или 3-{{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфатиклотетрадецин-10-ил}окси} пропаннитрил, или



3- $\{[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)$ -7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло [2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксади фосфациклотетрадецин-10-ил]окси} пропаннитрил, или

3- $\{[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)$ -7-(5-фтор-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло [2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксади фосфациклотетрадецин-10-ил]окси} пропаннитрил, Промежуточное соединение 56a и Промежуточное соединение 56b

[0324] **Промежуточное соединение 55** (400 мг, 0,421 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×15 мл), сушили в вакууме в течение 15 мин, а затем перенесли в пиридин (8,41 мл) в атмосфере аргона. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (272 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли воду (0,265 мл, 14,72 ммоль) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (102 мг, 0,505 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли дополнительную порцию 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (135 мг, 0,668 ммоль), и перемешивание продолжили в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли толуолом и концентрировали с получением неочищенного соединения в виде смеси двух главных и двух минорных диастереомеров. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (5-50% MeOH в ДХМ) с получением двух главных дистереомеров, **Промежуточного соединения 56a** и **Промежуточного соединения 56b**, каждое требовало дополнительной очистки. **Промежуточное соединение 56a** объединяли с дополнительной порцией неочищенного материала и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-15% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 56a** (118 мг, 20%). **Промежуточное соединение 56b** объединяли с дополнительной порцией неочищенного материала и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-15% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 56b** (250 мг, 58%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=965,3$  (M+H).

Стадия 4: 5-фтор-7- $[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)$ -16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксади фосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он или

5-фтор-7- $[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)$ -16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксади

фосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или  
 5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-  
 тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-  
 илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси  
 фосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или  
 5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-  
 тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-  
 илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси  
 фосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он

[0325] **Промежуточное соединение 56b** (250 мг, 0,259 ммоль) переносили в метиламин (33% в EtOH, 7,77 мл, 62,4 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали и адсорбировали на силикагеле. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-40% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 57b** ((75 мг, 32%). ЖХ-МС (AA):  $m/z=912,2$  (M+H).

[0326] **Промежуточное соединение 56a** обрабатывали способом, аналогичным, указанному в методике выше, с получением **Промежуточного соединения 57a** (46 мг, 41%). ЖХ-МС (AA):  $m/z=912,2$  (M+H).

Стадия

5:

5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-  
 14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,  
 11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]  
 пиримидин-4-он или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-  
 (пиримидин-4-  
 илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]  
 пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*] пиримидин-4-  
 он, или

5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-  
 (пиримидин-4-  
 илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]  
 пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*] пиримидин-4-  
 он, или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-  
 (пиримидин-4-  
 илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]  
 пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*] пиримидин-4-  
 он, I-3b

[0327] В полипропиленовый сосуд прибавляли **Промежуточное соединение 57b**

(75,0 мг, 0,0822 ммоль), пиридин (0,411 мл, 5,08 ммоль), триэтиламин тригидрофторид (0,109 мл, 0,658 ммоль) и ТЕА (1,03 мл, 7,30 ммоль). Сосуд герметично закрыли, и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи при энергичном перемешивании. Реакционную смесь охладили до комн. темп. и прибавляли воду (1,54 мл) с последующим прибавлением по каплям раствора  $\text{CaCl}_2$  (190 мг, 1,65 ммоль) в воде (1,54 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч, затем отфильтровали через целит, ополаскивая водой (5 мл). Дополнительную порцию  $\text{CaCl}_2$  (190 мг, 1,65 ммоль) прибавляли к фильтрату и оставили перемешиваться в течение 15 мин. при комн. темп. Смесь отфильтровали снова через целит, и целит ополаскивали водой (5×5 мл). Фильтрат концентрировали. НФ не наблюдали по  $^{19}\text{F}$  ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-12% АСН в водном растворе ацетата триэтиламония (10 мМ)) с получением **I-3b** (21 мг, 30%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=652,2$  (М+Н).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,06 (уш. д,  $J=2,9$  Гц, 1Н), 9,36 (уш. с, 2Н), 8,76 (с, 1Н), 8,46 (д,  $J=5,9$  Гц, 1Н), 7,89 (д,  $J=3,7$  Гц, 1Н), 7,64 (д,  $J=1,0$  Гц, 1Н), 6,87 (дд,  $J=5,9$ , 1,0 Гц, 1Н), 6,25 (дд,  $J=8,1$ , 1,0 Гц, 1Н), 5,47 (квин,  $J=6,1$  Гц, 1Н), 4,99 (дт,  $J=8,3$ , 4,4 Гц, 1Н), 4,88 (д,  $J=2,4$  Гц, 1Н), 4,80-4,87 (м, 1Н), 4,58 (т,  $J=2,9$  Гц, 1Н), 4,08 (уш. с, 1Н), 4,05 (дд,  $J=11,0$ , 3,4 Гц, 1Н), 3,89 (т,  $J=10,8$  Гц, 1Н), 3,58-3,67 (м, 1Н), 3,49 (к,  $J=10,0$  Гц, 1Н), 3,04 (уш. к,  $J=7,1$  Гц, 12Н), 2,25-2,42 (м, 3Н), 2,12 (дт,  $J=13,7$ , 5,6 Гц, 1Н), 1,23-1,33 (м, 1Н), 1,14 (т,  $J=7,3$  Гц, 18Н).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  53,08 (с, 1Р), 47,24 (с, 1Р).

#### Пример 29А

[0328] Перечисленное ниже соединение (**I-3a**) получали, как описано в Примере 29, начиная со стадии 5, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице (**Промежуточное соединение 57a**), **Промежуточным соединением 57b**.

| Соединение  | Форма соли            | Исходный материал                   | Данные ЖХ-МС                  | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-3a</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 57a</b> | ЖХ-МС (АА): $m/z=652,1$ (М+Н) | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 12,05 (уш. д, $J=3,3$ Гц, 1Н), 9,42 (уш. с, 2Н), 8,76 (с, 1Н), 8,47 (д, $J=5,7$ Гц, 1Н), 7,88 (д, $J=3,7$ Гц, 1Н), 7,48 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 6,88 (дд, $J=5,9$ , 1,1 Гц, 1Н), 6,24 (дд, $J=8,1$ , 1,3 Гц, 1Н), 5,41-5,52 (м, 2Н), 4,97 (дт, $J=8,8$ , 4,7 Гц, 1Н), 4,86-4,93 (м, 1Н), 4,39 (уш. д, $J=2,7$ Гц, 1Н), 3,95 (т, $J=11,5$ Гц, 1Н), 3,70-3,80 (м, 1Н), 3,51-3,64 (м, 2Н), 3,06 (к, $J=7,1$ Гц, 12Н), 2,33-2,45 (м, 2Н), |

|  |  |  |  |                                                                                                                                                                                            |
|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | 2,22-2,30 (м, 1H), 2,14 (дт, $J=13,8$ , 5,9 Гц, 1H), 1,25 (дт, $J=14,1$ , 5,0 Гц, 1H), 1,16 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 56,28 (с, 1P), 53,32 (с, 1P) |
|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Пример 30

5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-

илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси фосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-

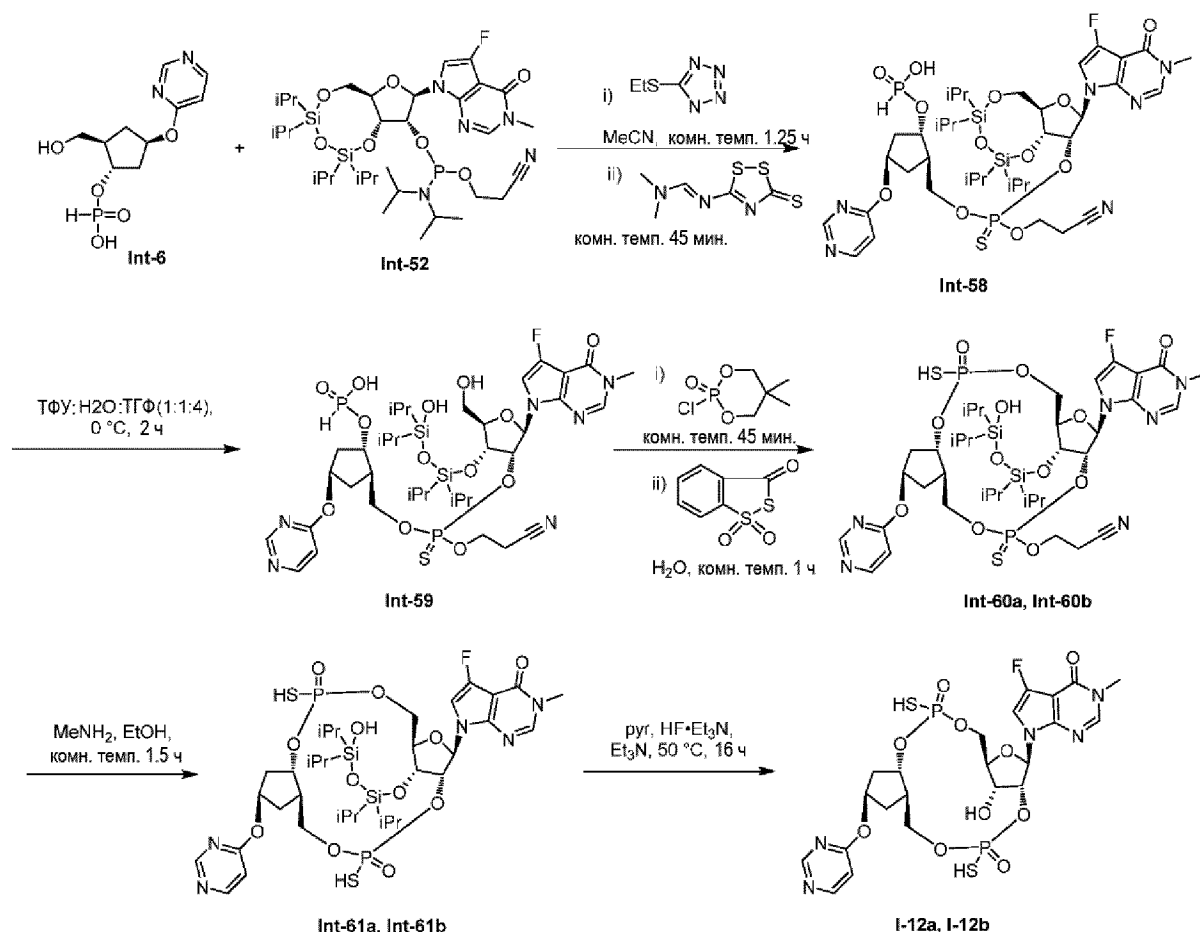
илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси фосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-

илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси фосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-

илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаокси фосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, I-12a, I-12b



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианоэтокс){[(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксацилоксин-9-ил]окси}фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтокс){[(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксацилоксин-9-ил]окси}фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 58

[0329] Смесь **Промежуточного соединения 6** (654 мг, 2,39 ммоль) и **Промежуточного соединения 52** (2,30 г, 3,10 ммоль) объединили и растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×50 мл). Остаток затем растворили в ACN (8,74 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (932 мг, 7,16 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×20 мл), остаток растворили в ACN (3,98 мл) и прибавили к реакционной смеси в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. ((Диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (587 мг, 2,86 ммоль) прибавляли к реакционной смеси, и перемешивание продолжили в течение 45 мин при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-70% MeOH в ДХМ) с

получением **Промежуточного соединения 58** (1,10 г, 49%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (АА):  $m/z=948,4$  (M+H).

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианоэтокс){(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил} метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтокс){(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил} метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 59

[0330] **Промежуточное соединение 58** (1,08 г, 1,14 ммоль) перенесли в ТГФ (12,0 мл) и воду (3,0 мл) и охлаждали до 0 °С. По каплям прибавляли ТФУ (3,0 мл, 39,6 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°С в течение 2 ч. Порциями прибавляли гидрокарбонат натрия (5,20 г, 61,6 ммоль) с последующим прибавлением воды и EtOAc. Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-80% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 59** (900 мг, 82%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (FA):  $m/z=965,3$  (M+H).

Стадия 3: 3-{{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-ил}окси}пропаннитрил или

3-{{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-ил}окси}пропаннитрил, или

3-{{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-ил}окси}пропаннитрил, или

3-{{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метано

циклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-ил]окси}пропаннитрил, Промежуточные соединения 60a и 60b

[0331] **Промежуточное соединение 59** (890 мг, 0,922 ммоль) подвергли азеотропной перегонке с ACN (3×20 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, и растворили в пиридине (18,4 мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (596 мг, 3,23 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,581 мл) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (224 мг, 1,11 ммоль), затем перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли дополнительную порцию 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (55,0 мг, 0,273 ммоль), и перемешивание продолжили в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и концентрировали из толуола с получением неочищенной смеси двух главных и двух минорных диастереомеров. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением одного из главных диастереомеров **Промежуточного соединения 60a** (265 мг, 29%) ЖХ-МС (FA):  $m/z=979,3$  (M+H) и другого главного диастереомера, смешанного с минорными диастереомерами **Промежуточного соединения 60b** (300 мг, 33%) ЖХ-МС (FA):  $m/z=979,2$  (M+H).

Стадия 4: 5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, Промежуточное соединение 61b

[0332] **Промежуточное соединение 60b** (293 мг, 0,299 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 8,98 мл, 72,1 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться в атмосфере азота при комн. темп. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (5-40% ACN в водном растворе

ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 61b** (119 мг, 43%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=926,1$  (M+H).

Стадия

5:

5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-

ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

5-фтор-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

5-фтор-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-3-метил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, I-12b

[0333] **Промежуточное соединение 61b** (119 мг, 0,128 ммоль) суспендировали в пиридине (0,642 мл) и ТЕА (1,61 мл) в пропиленовой пробирке. Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,107 мл, 0,642 ммоль), пробирку герметично закрыли, и реакционную смесь оставили перемешиваться при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комн. темп., и прибавляли воду (1,62 мл) с последующим прибавлением по каплям раствора хлорида кальция (150 мг, 1,30 ммоль) в воде (1,62 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин, затем отфильтровали через целит и целит ополаскивали водой (5×3 мл). Фильтрат концентрировали с получением белого твердого вещества. НФ не наблюдали по  $^{19}\text{F}$  ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-20% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-12b** (87 мг, 74%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=666,3$  (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,60 (с, 1H), 8,36 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,37 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,78 (дд,  $J=6,1, 0,6$  Гц, 1H), 6,35 (дд,  $J=7,9, 0,6$  Гц, 1H), 5,39 (септ.,  $J=2,6$  Гц, 1H), 5,05 (ддд,  $J=9,3, 8,5, 4,1$  Гц, 1H), 4,83-4,93 (м, 1H), 4,66 (уш. д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 4,38 (уш. д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,30 (ддд,  $J=11,4, 10,4, 1,2$  Гц, 1H), 3,93-4,05 (м, 2H), 3,77 (ддд,  $J=10,8, 7,2$  Гц, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,12 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,38-2,52 (м, 3H), 2,28-2,38 (м, 1H), 1,47-1,60 (м, 1H), 1,20 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,26 (с, 1P), 52,75 (с, 1P).



## Пример 30А

[0334] Перечисленное ниже соединение (**I-12a**) получали, как описано в Примере 30, начиная со стадии 5, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице (**Промежуточное соединение 60a**), **Промежуточным соединением 60b**.

| Соединение   | Форма соли | Исходный материал                   | Данные ЖХ-МС                    | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-12a</b> | Et3N       | <b>Промежуточное соединение 60a</b> | ЖХ-МС (АА):<br>m/z=666,1 (М+Н). | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 8,61 (с, 1H), 8,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,86 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,36 (уш. д, J=7,8 Гц, 1H), 5,36-5,49 (м, 1H), 4,93-5,10 (м, 2H), 4,49 (уш. д, J=4,1 Гц, 1H), 4,36 (уш. д, J=1,4 Гц, 1H), 4,20-4,32 (м, 1H), 3,94-4,05 (м, 2H), 3,74-3,85 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,12 (к, J=7,4 Гц, 12H), 2,39-2,51 (м, J=5,3 Гц, 4H), 1,46-1,60 (м, 1H), 1,20 (т, J=7,3 Гц, 18H); <sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 58,56 (с, 1P), 54,42 (с, 1P) |

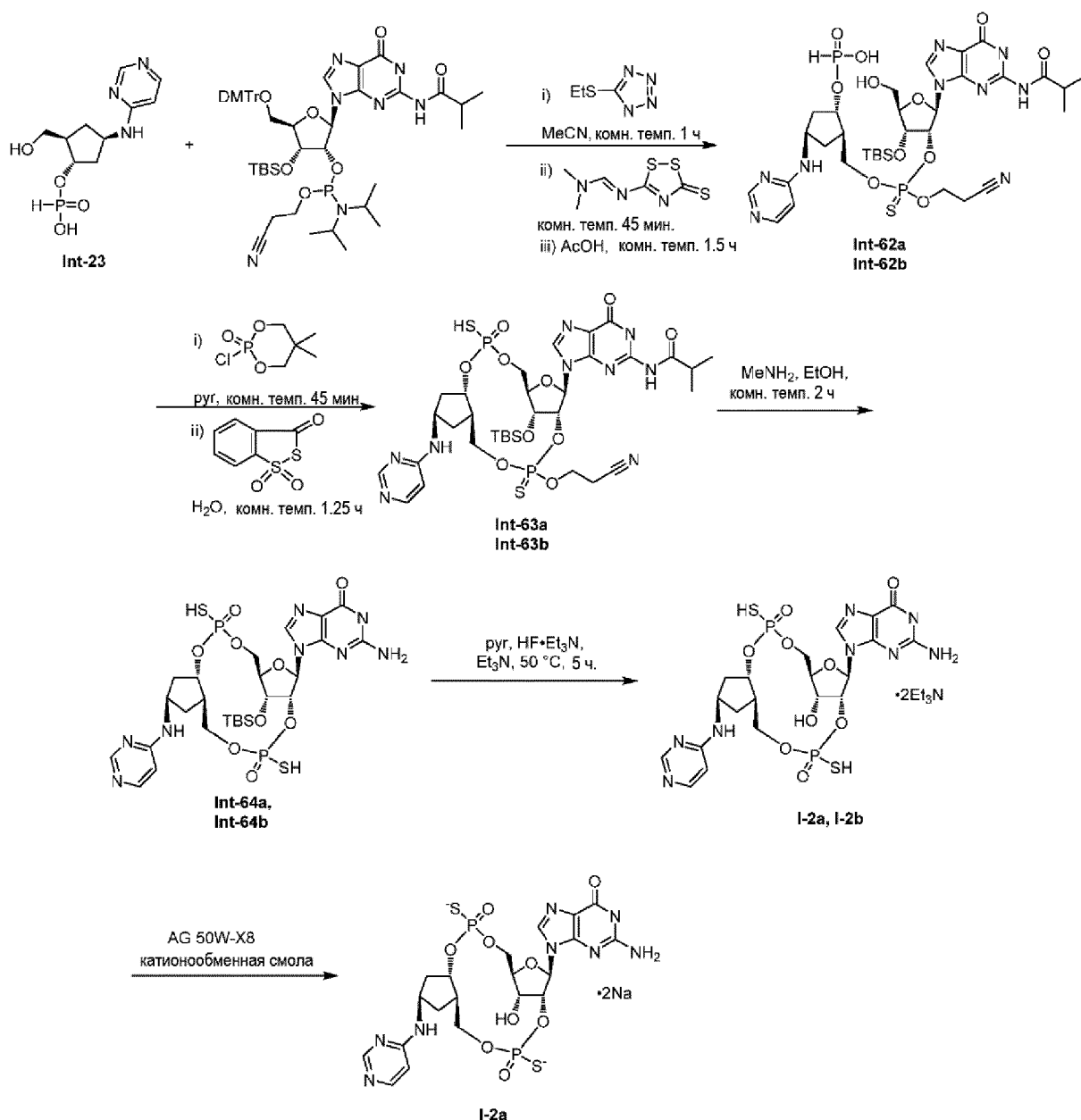
## Пример 31

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфатотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфатотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфатотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфатотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-2a-b



Стадия

1:

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозетокси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат или

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозетокси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат

[0335] N, N-Диэтилэтанаминовую соль **Промежуточного соединения 23**, (804 мг, 2,15 ммоль) и N-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[*mpem*-бутил(димет

ил)силил]окси-3-[2-цианоэтокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1H-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамида (2,71 г, 2,79 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×100 мл). Остаток затем растворили в ACN (7,00 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе растворили 5-(этилтио)-1H-тетразол (694 мг, 5,33 ммоль) в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×25 мл), растворили в ACN (3,50 мл) и прибавили к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3H-1,2,4-дитиазолин-3-тион (529 мг, 2,58 ммоль) и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Затем данный остаток растворили в уксусной кислоте (7,05 мл) и воды (1,76 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин и оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,5 ч. Прибавляли толуол (15 мл), и данную реакционную смесь концентрировали, затем концентрировали из толуола (2×15 мл). Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 62a** (490 мг, 26%) в виде первого элюируемого пика ЖХ-МС (АА):  $m/z=872,3$  (M+H) и **Промежуточного соединения 62b** (490 мг, 26%) в виде второго элюируемого пика ЖХ-МС (АА):  $m/z=872,3$  (M+H).

Стадия

2:

*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил}-2-метилпропанамида или

*N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил}-2-метилпропанамида, или

*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил}-2-метилпропанамида, или

*N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокси)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил}-2-метилпропанамида, Промежуточное соединение 63a

[0336] **Промежуточное соединение 62a** (470 мг, 0,539 ммоль) подвергли азеотропной перегонке с ACN (3×20 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, а затем

растворили в пиридине (10,0 мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (348 мг, 1,89 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавили воду (0,340 мл) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (131 мг, 0,647 ммоль), затем перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавляли дополнительную порцию 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксид (32,0 мг, 0,158 ммоль), и перемешивание продолжили в течение дополнительных 30 мин. Прибавляли толуол (15 мл), и данную реакционную смесь концентрировали, затем концентрировали из толуола (2×15 мл) с получением смеси главного и минорного диастереомеров. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением главного диастереомера **Промежуточного соединения 63a** (430 мг, 90%) ЖХ-МС (АА):  $m/z=886,2$  (M+H).

Стадия

3:

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточное соединение 64a

[0337] **Промежуточное соединение 63a** (430 мг, 0,485 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 14,6 мл) в атмосфере азота, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-60% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 64a** (145 мг, 39%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=763,2$  (M+H).

Стадия

4:

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-2a

[0338] В полипропиленовой пробирке суспендировали **Промежуточное соединение 64a** (131 мг, 0,172 ммоль) в пиридине (0,858 мл). Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,143 мл, 0,8587 ммоль) с последующим прибавлением TEA (2,14 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп. и прибавляли воду (3,21 мл) с последующим прибавлением по каплям раствора хлорида кальция (199 мг, 1,72 ммоль) в воде (3,21 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 90 мин, затем отфильтровали через целит, и целит ополаскивали водой (5×5 мл). Фильтрат концентрировали с получением белого твердого вещества. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-12% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-2a** (75 мг, 51%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (FA): *m/z*=649,1 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,50 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94-8,01 (м, 1H), 6,55 (уш. с, 1H), 6,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,55 (ддд, *J*=10,5, 8,4, 4,2 Гц, 1H), 4,98 (квин, *J*=7,0 Гц, 1H), 4,68 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,43-4,52 (м, 2H), 4,40 (ддд, *J*=12,0, 7,9, 2,9 Гц, 1H), 4,13 (ддд, *J*=11,9, 3,2, 1,3 Гц, 1H), 4,00 (ддд, *J*=10,1, 3,7, 2,1 Гц, 1H), 3,85-3,94 (м, 1H), 3,20 (к, *J*=7,3 Гц, 10H), 2,40-2,54 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 2H), 1,44 (с, 1H), 1,28 (т, *J*=7,3 Гц, 15H). <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 51,83 (с, 1P), 50,55 (с, 1P).

Стадия 5: I-2a натриевая соль (ML960450)

[0339] Указанное в заголовке соединение получали из **I-2a**, следуя методике, описанной в Примере 16, Стадии 5. ЖХ-МС (AA): *m/z*=649,2. <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,46 (с, 1H), 8,03-7,95 (м, 2H), 6,50 (уш. с, 1H), 6,01 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,55 (ддд, *J*=4,1, 8,4, 10,5 Гц, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 4,68 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,49-4,46 (м, 1H), 4,43-4,35 (м, 2H), 4,12 (ддд, *J*=1,3, 3,1, 11,9 Гц, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,90 (тд, *J*=5,3, 10,5 Гц, 1H), 2,53-2,41 (м, 2H), 2,36-2,21 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 1H); <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 53,93 (с, 1P), 52,65 (с, 1P).

Пример 31A

[0340] Перечисленное ниже соединение (**I-2b**) получали, как описано в Примере 31, начиная со стадии 2, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице (**Промежуточное соединение 62b**), **Промежуточным соединением 62a**.

| Соединение | Форма соли | Исходный материал | Данные ЖХ-МС | Данные ЯМР |
|------------|------------|-------------------|--------------|------------|
|------------|------------|-------------------|--------------|------------|

|             |                   |                                         |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|-------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-2b</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное<br/>соединение 62b</b> | ЖХ-МС<br>(FA):<br>m/z=649,2<br>(M+H). | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 8,43 (с, 1H),<br>8,00 (с, 1H), 7,91 (уш. д, J=5,9<br>Гц, 1H), 6,57 (уш. д, J=6,1 Гц,<br>1H), 5,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,54<br>(ддд, J=12,1, 8,2, 3,9 Гц, 1H),<br>4,97-5,09 (м, 1H), 4,57 (д, J=4,2<br>Гц, 1H), 4,43 (уш. к, J=1,2 Гц,<br>1H), 4,30-4,41 (м, 2H), 4,09 (дт,<br>J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,85-3,98<br>(м, 2H), 3,16 (к, J=7,3 Гц, 14H),<br>2,39-2,54 (м, 2H), 2,24 (уш. с,<br>2H), 1,34 (уш. д, J=3,7 Гц, 1H),<br>1,23 (т, J=7,3 Гц, 21H); <sup>31</sup> P<br>ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 56,48 (с, 1P),<br>53,93 (с, 1P). |
|-------------|-------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Пример 31В

Альтернативный

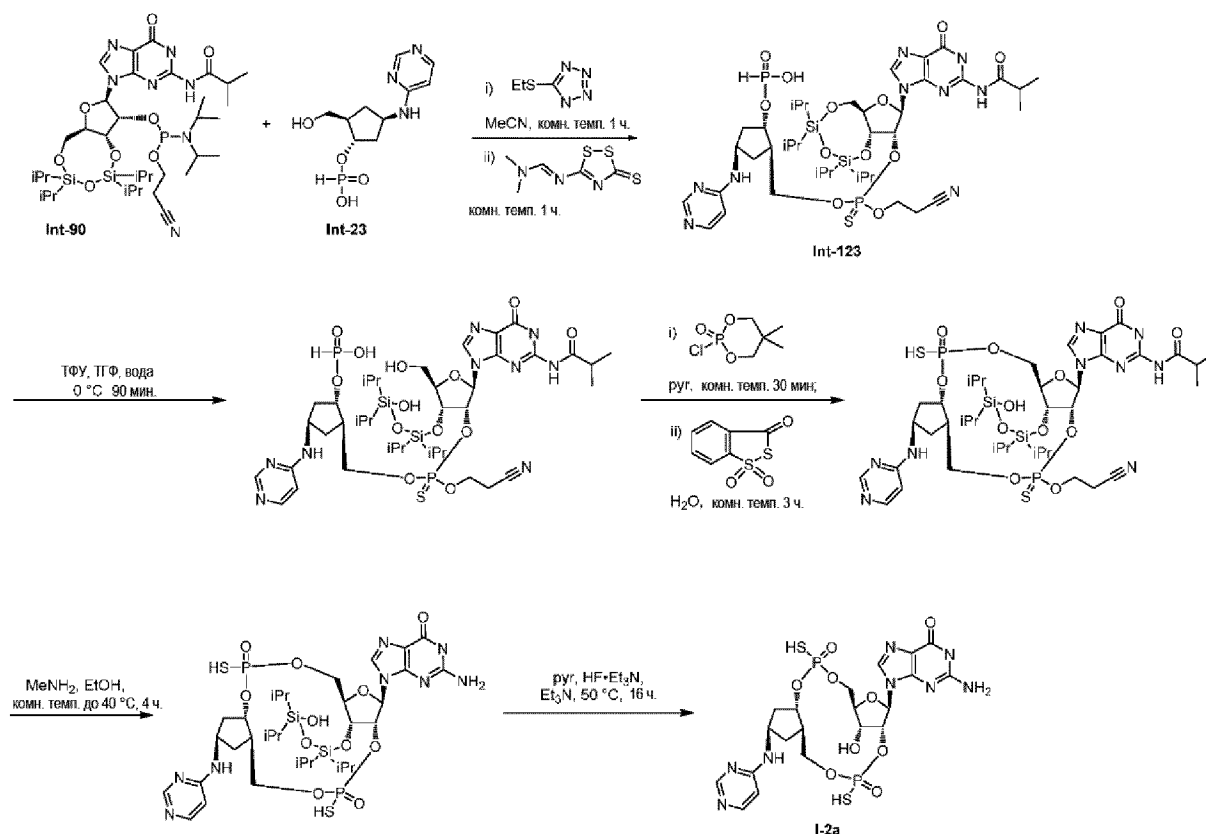
синтез

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-она, I-2a



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*R*)-(2-цианоэтокс)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуρο[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил}окси)фосфоротиил)окси}метил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат или

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-(2-цианоэтокс)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил}окси)фосфоротиил)окси}метил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 123

[0341] Смесь **Промежуточного соединения 23** (1,30 г (80% чистый), 3,80 ммоль) и **Промежуточного соединения 90** (3,94 г, 4,95 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×6 мл). Остаток затем растворили в ACN (6,50 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе растворили 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (1,49 г, 11,4 ммоль) в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×3 мл), растворили в ACN (3,00 мл) и прибавили к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч.

[0342] Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (938 мг, 4,57 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-80% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров. Смесь дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40% MeOH в ДХМ) с получением желаемого соединения в виде первого элюируемого

диастереомера (2,08 г, 55%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=1000,3$  (M+H).

Стадии 2-5: 2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1]

[1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1]

[1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

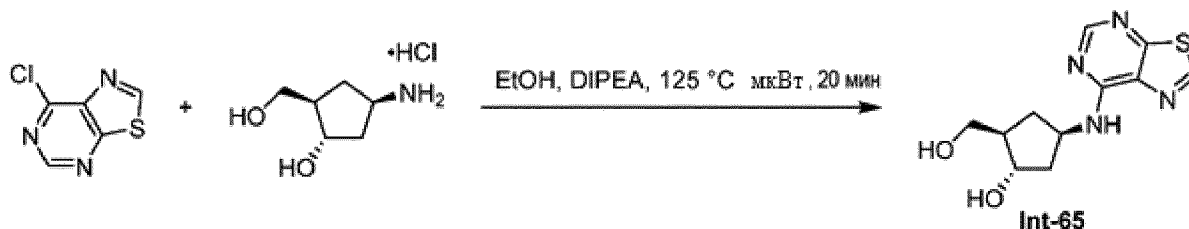
2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1]

[1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-2a

[0343] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 123**, следуя методикам, описанным в Примере 60, стадиях 2-5 с получением указанного в заголовке соединения в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли.

#### Пример 32

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(тиазоло[5,4-*d*]пиримидин-7-иламино)циклопентанол, Промежуточное соединение 65

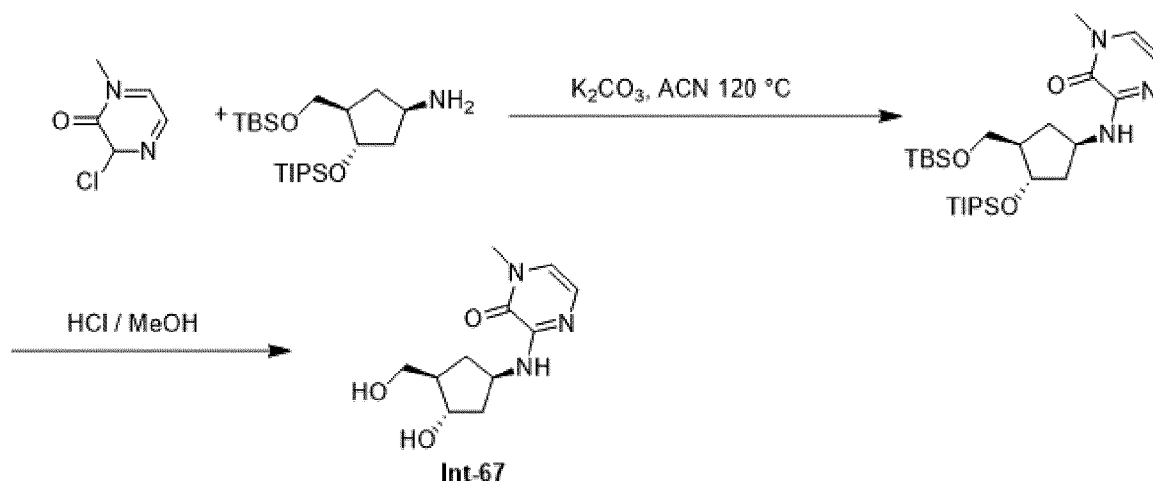


[0344] 7-Хлортиазоло[5,4-*d*]пиримидин (1,00 г, 5,54 ммоль) растворили в EtOH (5,17 мл). Прибавляли DIPEA (2,30 мл, 13,2 ммоль) с последующим прибавлением (1*S*,2*R*,4*R*)-4-амино-2-(гидроксиметил)циклопентанол гидрохлорида (1,40 г, 8,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при облучении микроволновым излучением при 125°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 65** (1,10 г, 75%), ЖХ-МС (АА):  $m/z=267,0$  (M+H).

#### Пример 33

3-[[[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]амино]-1-метил-пиазин-2-он, Промежуточное соединение 67





Стадия 1: 3-(((1R,3R,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)амино)-1-метилпиразин-2(1*H*)-он

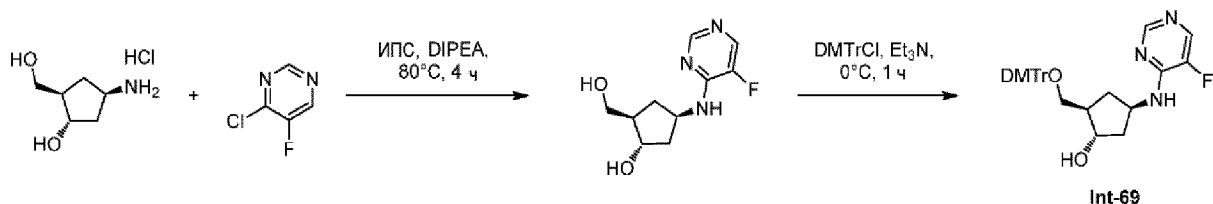
[0345] К раствору (1R,3R,4S)-3-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-{[трис(пропан-2-ил)силил]окси}циклопентан-1-амин (9,60 г, 23,8 ммоль) в ACN (100 мл) прибавляли 3-хлор-1-метил-1,2-дигидропиразин-2-он (3,09 г, 21,4 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,86 г, 71,4 ммоль) при комн. темп. Смесь нагревали при 120°C и оставили перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (10:1-5:1 PE/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (8,00 г, 66%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD) δ 6,78 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 6,67 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,33-4,49 (м, 2H), 3,57-3,70 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,40 (дт, *J*=13,2, 8,1 Гц, 1H), 2,02-2,16 (м, 2H), 1,78-1,90 (м, 1H), 1,24-1,33 (м, 1H), 1,08 (с, 21H), 0,91 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 2: 3-[[[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]амино]-1-метил-пиразин-2-он, Промежуточное соединение 67

[0346] К раствору 3-(((1R,3R,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)амино)-1-метилпиразин-2(1*H*)-она (8,00 г, 15,6 ммоль) прибавляли 4М HCl в MeOH (50 мл) при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворили в MeOH (10 мл). pH привели к 8 путем прибавления насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Растворители выпарили, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (50:1-10:1 ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (3,60 г, 97%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD) δ 6,77 (д, *J*=4,6 Гц, 1H), 6,67 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,38 (квин, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,06-4,13 (м, 1H), 3,53-3,68 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,40 (дт, *J*=13,2, 7,8 Гц, 1H), 1,98-2,07 (м, 2H), 1,87 (дт, *J*=13,6, 7,0 Гц, 1H), 1,30-1,39 (м, 1H).

#### Пример 34

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклопентанол, Промежуточное соединение 69



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-(гидроксиметил)циклопентанол

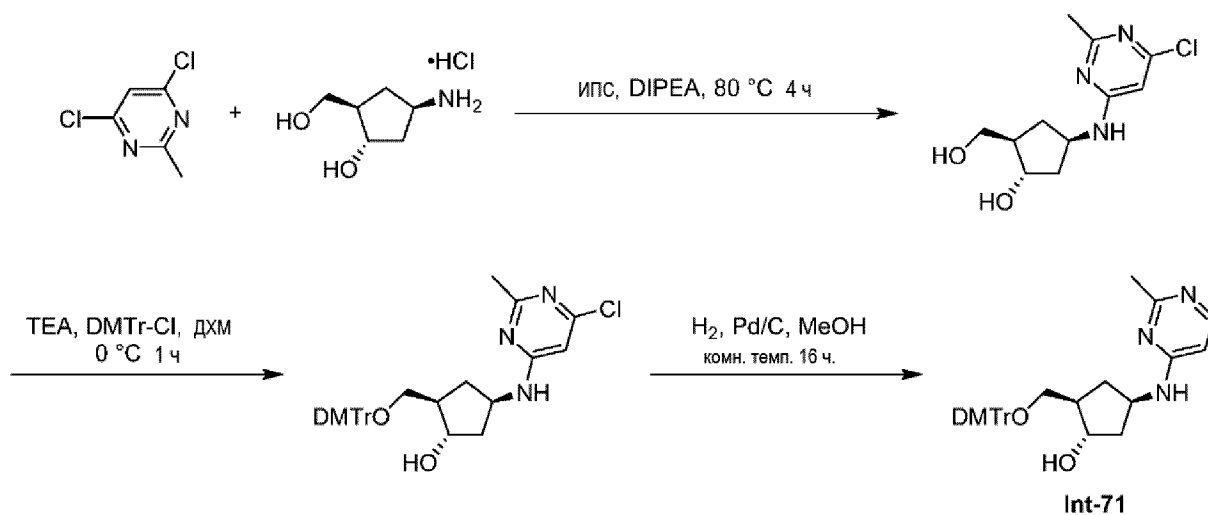
[0347] Смесь (1*S*,2*R*,4*R*)-4-амино-2-(гидроксиметил)циклопентанола гидрохлорида (5,1 г, 24,0 ммоль), 4-хлор-5-фторпиримидина (4,77 г, 36,0 ммоль) и DIEA (9,30, 72,0 ммоль) в ИПС (100 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали, и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (4-10% MeOH в ДХМ) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-(гидроксиметил)циклопентанола (2,55 г, 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 7,53 (уш. д, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,44-4,66 (м, 3H), 3,84-3,97 (м, 1H), 3,37-3,47 (м, 1H), 3,28-3,33 (м, 1H), 2,15 (дт, *J*=13,1, 7,7 Гц, 1H), 1,65-1,89 (м, 3H) 1,23 (дт, *J*=12,84, 8,7 Гц, 1H).

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклопентанол, Промежуточное соединение 69

[0348] Смесь (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-(гидроксиметил)циклопентанола (2,50 г, 11,0 моль) и ТЕА (1,82 мл, 13,1 ммоль) в ДХМ (25 мл) прибавляли DMTrCl (3,72 г, 11,0 ммоль) в ДХМ (5мл) при 0 °C, и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc= от 2:1 до 1:1) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклопентанола (Промежуточное соединение 69) в виде белого твердого вещества (2,0 г, 34%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31-8,46 (м, 1H), 7,99 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,37-7,44 (м, 2H), 7,27-7,34 (м, 6H), 7,19-7,24 (м, 1H), 6,83 (д, *J*=8,3 Гц, 4H), 4,94 (уш. д, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,55-4,70 (м, 1H), 4,14-4,21 (м, 1H), 3,79 (с, 6H), 3,36 (дд, *J*=9,2, 5,3 Гц, 1H), 3,06 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,34-2,47 (м, 2H), 2,13-2,27 (м, 2H), 1,87 (дт, *J*=14,0, 7,0 Гц, 1H), 1,10-1,20 (м, 1H).

Пример 35

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[(2-метилпиримидин-4-ил)амино]циклопентанол, Промежуточное соединение 71



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)циклопентан-1-ол

[0349] 4,6-Дихлор-2-метилпиримидин (4,36 г, 26,8 ммоль) растворили в ИПС (100 мл). Прибавляли DIPEA (14,7 мл, 89,4 ммоль) с последующим прибавлением (1*S*,2*R*,4*R*)-4-амино-2-(гидроксиметил)циклопентанола гидрохлорида (5,0 г, 29,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (1:1 EtOAc/MeOH) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-4-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)циклопентан-1-ола (2,3 г, 30%). <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD) δ 6,27 (уш. с, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,00-4,12 (м, 1H), 3,45-3,67 (м, 2H), 2,28-2,46 (м, 4H), 1,93-2,10 (м, 2H), 1,67-1,84 (м, 1H), 1,14-1,34 (м, 1H).

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)циклопентан-1-ол

[0350] Смесь (1*S*,2*R*,4*R*)-4-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)циклопентан-1-ола (200 мг, 0,776 ммоль) и прибавляли TEA (0,129 мл, 0,931 ммоль) в ДХМ (3 мл) DMTrCl (262 мг, 0,776 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при 0 °C. Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 1 ч, затем данную реакционную смесь объединили с другой реакционной смесью с такой же загрузкой и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc= от 2:1 до 1:1) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)циклопентан-1-ола (600 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,43 (м, 2H), 7,20-7,33 (м, 8H), 6,80-6,88 (м, 4H), 6,02 (уш. с, 1H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,17 (уш. д, *J*=5,3 Гц, 1H), 3,79 (с, 6H), 3,36 (уш. дд, *J*=8,8, 4,82 Гц, 1H), 3,06 (т, *J*=8,3 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,30-2,40 (м, 2H), 2,05-2,22 (м, 2H), 1,84 (дт, *J*=13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,07-1,17 (м, 1H).

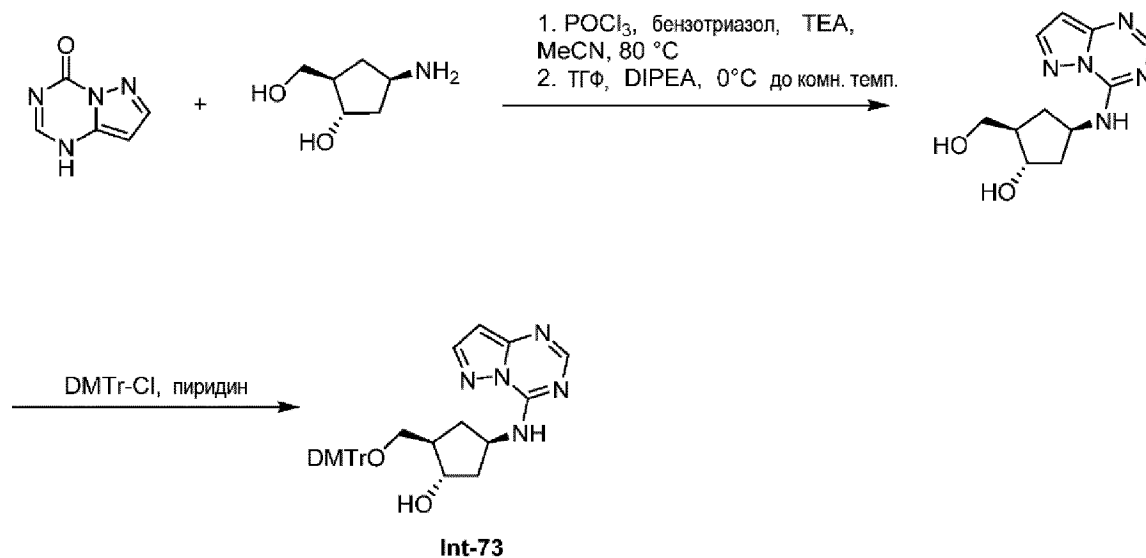
Стадия 3: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[(2-метилпиримидин-4-ил)амино]циклопентанол, Промежуточное соединение 71

[0351] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((6-хлор-2-

метилпиримидин-4-ил)амино)циклопентан-1-ол (3,00 г, 5,35 ммоль) растворили в смеси DIEA (1,76 г, 10,7 ммоль) и EtOAc (50 мл). К данному раствору прибавляли Pd/C (1,26 г). Присоединили баллон с водородом, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат промывали водой (50 мл x 3) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[(2-метилпиримидин-4-ил)амино]циклопентанола **Промежуточное соединение 71** (2,2 г, 78%) в виде белого пенообразного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (уш. д, *J*=5,7 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,27-7,33 (м, 6H), 7,19-7,25 (м, 1H), 6,78-6,90 (м, 4H), 6,05 (уш. д, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,89 (уш. д, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,08-4,27 (м, 2H), 3,79 (с, 6H), 3,34 (дд, *J*=9,0, 5,0 Гц, 1H), 3,05 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 2,33-2,45 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,28-2,40 (м, 1H), 2,06-2,23 (м, 2H), 1,83 (дт, *J*=13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,07-1,17 (м, 1H).

### Пример 36

(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-(пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-иламино)циклопентанол, Промежуточное соединение 73



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-иламино)циклопентан-1-ол

[0352] 1*H*, 4*H*-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он (1,30 г, 9,25 ммоль) и бензотриазол (2,76 г, 23,1 ммоль) объединили и суспендировали в ACN (13,0 мл). Затем прибавляли TEA (3,87 мл, 27,8 ммоль) с последующим прибавлением по каплям фосфорилхлорида (1,29 мл, 13,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 6 ч, охлаждали до комн. темп., и растворители выпарили. Остаток растворили в ТГФ (95 мл) и охлаждали до 0 °C. Прибавляли (1*S*,2*R*,4*R*)-4-амино-2-(гидроксиметил)циклопентанол (1,21 г, 9,25 ммоль) и DIPEA (10,8 мл, 62,0 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Растворители выпарили и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH в EtOAc) с последующей дополнительной очисткой хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) с получением (1*S*,2*R*,4*R*)-2-

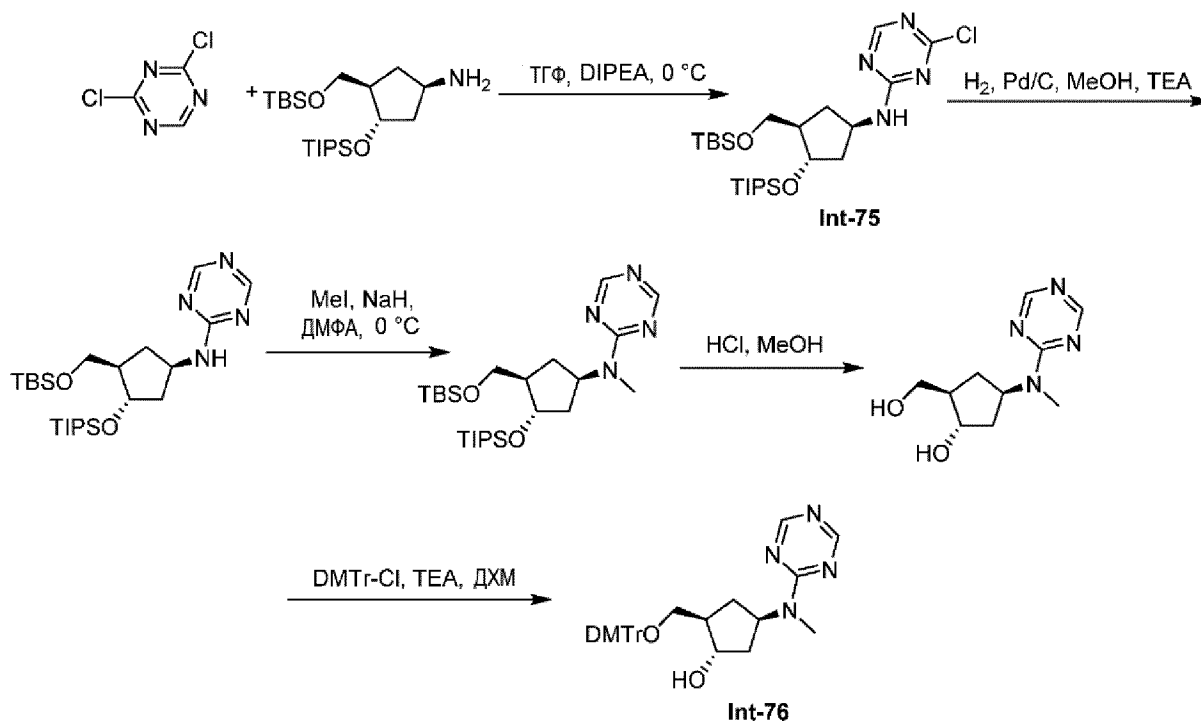
(гидроксиметил)-4-(пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-иламино)циклопентан-1-ола (375 мг, 16%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=250,1$  (M+H).

Стадия 2: (1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-(пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-иламино)циклопентанол, Промежуточное соединение 73 [0353]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-иламино)циклопентан-1-ол (580 мг, 2,33 ммоль) концентрировали из сухого пиридина (3×20 мл). Прибавляли пиридин (19,4 мл), и реакционную смесь охладили до 0 °С. Порциями прибавляли DMTc-Cl (756 мг, 2,21 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°С в течение 20 мин, затем при комн. темп. в течение ночи. Прибавляли метанол (10 мл), и реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 10 мин. Растворители выпарили, и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-6% MeOH в ДХМ) с получением (1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-(пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-иламино)циклопентанола, (827 мг, 64%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=550,2$  (M-H).

#### Пример 37

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[метил(1,3,5-триазин-2-ил)амино]циклопентанол, Промежуточное соединение 76



Стадия 1: N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(((триизопропилсилил)окси)циклопентил)-4-хлор-1,3,5-триазин-2-амин, Промежуточное соединение 75

[0354] Раствор 2,4-дихлор-1,3,5-триазина (9,68 г, 64,6 ммоль) и DIPEA (12,8 г, 99,4 ммоль) в ТГФ (200 мл) охладили до 0°С и медленно прибавляли (1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[*трет*-бутилдиметилсилил]окси]метил]-4-[[трис(пропан-2-ил)силил]окси]циклопентан-1-амин (20,0 г, 49,7 ммоль) в ТГФ (200 мл). Смесь оставили перемешиваться при 0°С в течение 1 ч.

Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 3), затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили и выпарили. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc=от 20:1 до 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (11,7 г, 45,7%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10-8,36 (м, 1H), 5,89-6,18 (м, 1H), 4,37-4,55 (м, 1H), 4,24 (квин,  $J=4,7$  Гц, 1H), 3,46-3,71 (м, 2H), 2,24-2,39 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 1,89-2,00 (м, 1H), 1,70 (дк,  $J=12,6$ , 6,1 Гц, 1H), 1,21-1,31 (м, 1H), 0,96 (м, 21H), 0,82 (с, 9 H), -0,02-0,03 (м, 6H).

Стадия 2: N-((1R,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(((триизопропилсилил)окси)циклопентил)-1,3,5-триазин-2-амин

[0355] N-((1R,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(((триизопропилсилил)окси)циклопентил)-4-хлор-1,3,5-триазин-2-амин (11,7 г, 22,7 ммоль) и TEA (4,59 г, 45,4 ммоль) растворили в MeOH (120 мл) и прибавляли 10% масс. Pd/C (4,82 г, 4,54 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 фунтов на кв. дюйм) при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH= от 100:1 до 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 73,3%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 5,82 (уш. д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,48-4,62 (м, 1H), 4,33 (к,  $J=4,7$  Гц, 1H), 3,68-3,76 (м, 1H), 3,59 (дд,  $J=10,3$ , 4,5 Гц, 1H), 2,41 (дт,  $J=13,2$ , 8,5 Гц, 1H), 2,01-2,20 (м, 2H), 1,78 (дт,  $J=12,9$ , 6,34 Гц, 1H), 1,33 (дт,  $J=13,3$ , 6,5 Гц, 1H), 1,02-1,08 (м, 21H), 0,90-0,95 (м, 9H), 0,09 (м, 6H).

Стадия 3: N-((1R,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(((триизопропилсилил)окси)циклопентил)-N-метил-1,3,5-триазин-2-амин

[0356] К раствору N-((1R,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(((триизопропилсилил)окси)циклопентил)-1,3,5-триазин-2-амин (8,0 г, 16,6 ммоль) в ДМФА (80 мл) порциями прибавляли 60% NaH (995 мг, 24,9 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °C в течение 30 мин. Прибавляли MeI (0,925 мл, 14,9 ммоль) при 0 °C, затем данную реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °C в течение 20 мин. Прибавляли охлажденную на льду воду (100 мл), и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 x100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл x 4) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпарили. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 85%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (уш. д,  $J=3,5$  Гц, 2H), 5,48 (квин,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,25-4,35 (м, 1H), 3,54-3,74 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,97-2,13 (м, 2H), 1,79-1,94 (м, 2H), 1,47-1,57 (м, 1H), 1,04-1,09 (м, 21H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 4: (1S,2R,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(метил(1,3,5-триазин-2-ил)амино)циклопентан-1-ол

[0357] Раствор N-((1R,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(((триизопропилсилил)окси)циклопентил)-N-метил-1,3,5-триазин-2-амин (7,0 г, 14,1 ммоль) в 4 М HCl/метаноле (100 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч в

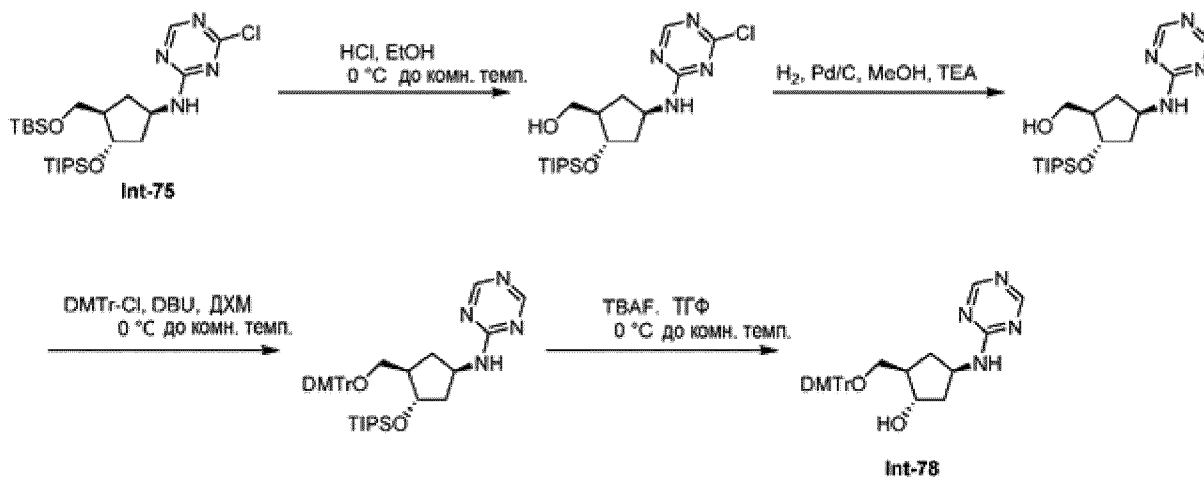
атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя (EtOAc/MeOH= от 100/1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,05 г, 64,8%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (с, 2H), 5,25-5,40 (м, 1H), 4,65 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 4,55 (т,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,92 (дк,  $J=6,8$ , 3,4 Гц, 1H), 3,34-3,49 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,78-1,93 (м, 3H), 1,55-1,67 (м, 1H), 1,36 (м, 1H).

Стадия 5: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[метил(1,3,5-триазин-2-ил)амино]циклопентанол, Промежуточное соединение 76

[0358] К раствору (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-(метил(1,3,5-триазин-2-ил)амино)циклопентан-1-ола (2,0 г, 8,91 ммоль) и ТЕА (1,34 г, 13,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) прибавляли DMTf-Cl (3,89 г, 11,5 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя от 20% до 60% EtOAc/РЕ с получением указанного в заголовке соединения (объединенное с другой порцией аналогичной загрузки, 2,0 г, 21%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (уш. с, 2H), 7,37-7,44 (м, 2H), 7,27-7,34 (м, 6H), 7,19-7,25 (м, 1H), 6,84 (д,  $J=8,3$  Гц, 4H), 5,41-5,52 (м, 1H), 4,09-4,17 (м, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,38 (дд,  $J=9,00$ , 5,0 Гц, 1H), 3,09 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,55 (уш. д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 2,13-2,24 (м, 1H), 1,89-2,09 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H).

### Пример 38

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанол, Промежуточное соединение 78



Стадия 1: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метанол

[0359] Промежуточное соединение 75 (4,50 г, 8,73 ммоль) растворили в этаноле (45 мл), и данную реакционную смесь охладили до 0 °С. Прибавляли раствор HCl (12 М, 1 мл) в этаноле (15 мл), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли ТЕА (6 мл), и растворители выпарили. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (10-50% EtOAc/РЕ с получением [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-хлор-

1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метанола (3,30 г, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44-8,25 (м, 1H), 6,22 (уш. д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,64-4,53 (м, 1H), 4,41-4,33 (м, 1H), 3,83-3,66 (м, 2H), 2,52-2,41 (м, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,72 (уш. с, 1H), 1,44-1,35 (м, 1H), 1,30-1,23 (м, 1H), 1,12-1,02 (м, 18H).

Стадия 2: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-триазин-2-иламино)-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метанол

[0360] [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метанол (3,30 г, 8,22 ммоль) растворили в метаноле (15 мл) и ТЕА (997 мг, 9,86 ммоль). Прибавляли 10% палладий на угле (84 мг, 0,822 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат выпарили. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (от 20:1 до 2:1 EtOAc/PE) с получением [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-триазин-2-иламино)-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метанола (3,00 г, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 5,93 (уш. д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,56 (кд,  $J=7,0$ , 14,0 Гц, 1H), 4,36 (к,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,81-3,67 (м, 2H), 2,47 (тд,  $J=8,5$ , 13,5 Гц, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,79 (т,  $J=4,2$  Гц, 1H), 1,59 (с, 2H), 1,36 (тд,  $J=6,6$ , 13,4 Гц, 1H), 1,07 (с, 18H).

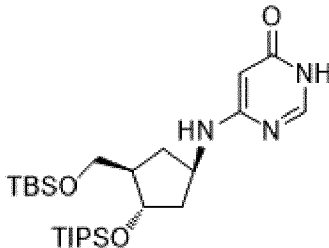
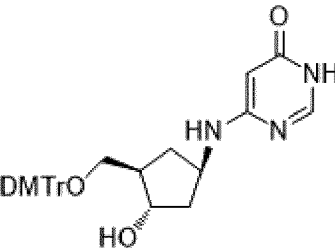
Стадия 3 и 4: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанол, Промежуточное соединение 78

[0361] Указанное в заголовке соединение получали из [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-триазин-2-иламино)-2-триизопропилсилилокси-циклопентил]метанола, следуя методикам, описанным в Примере 6, стадиях 2 и 3.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,27-7,33 (м, 6H), 7,18-7,25 (м, 1H), 6,83 (д,  $J=8,8$  Гц, 4H), 5,40 (уш. д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,48-4,57 (м, 1H), 4,14 (к,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,79 (с, 6H), 3,34 (дд,  $J=9,0$ , 5,0 Гц, 1H), 3,05 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,32-2,42 (м, 2H), 2,10-2,24 (м, 2H), 1,84 (дт,  $J=13,7$ , 7,0 Гц, 1H), 1,08-1,17 (м, 1H).

#### Пример 38А

[0362] Перечисленное ниже соединение получали, как описано в Примере 38, следуя стадиям 1, 3 и 4, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице,

#### Промежуточным соединением 75.

| Исходный материал                                                                                         | Промежуточное соединение                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-156</b></p> |  <p><b>Int-157</b></p> |

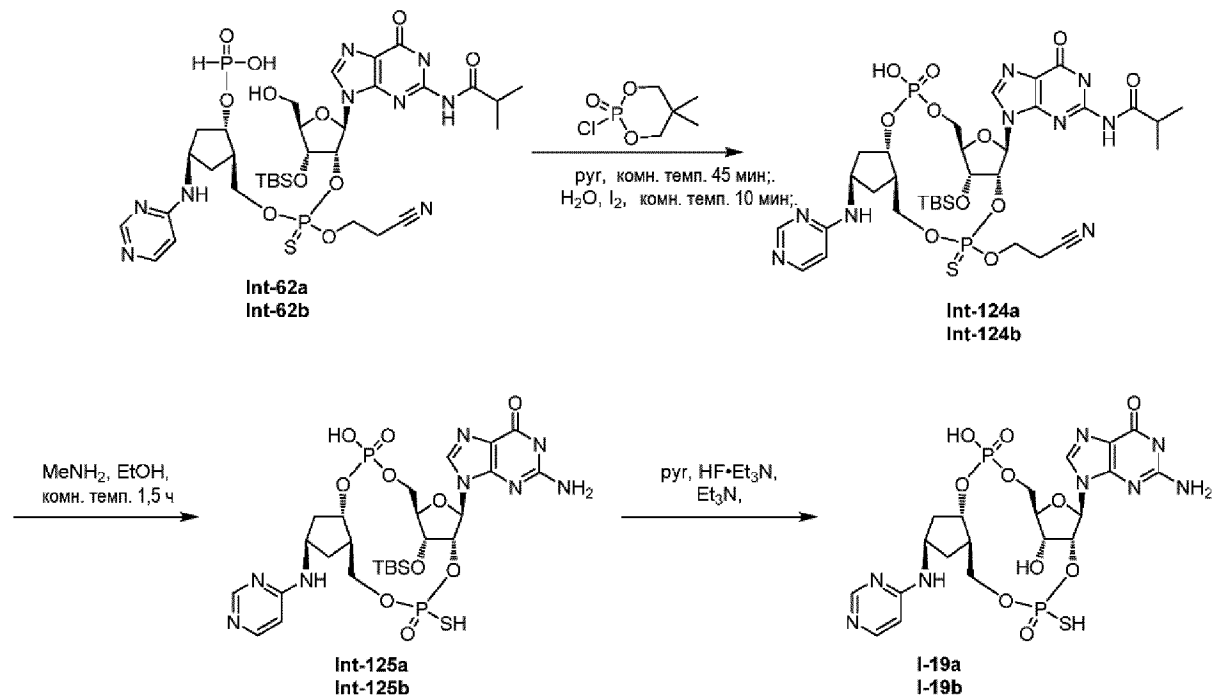
#### Пример 39

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-



(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-19a, I-19b



Стадия 1: *N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*тпет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтоксидо)-2-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

*N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*тпет*-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтоксидо)-2-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 124a и Промежуточное соединение 124b

[0363] **Промежуточное соединение 62a** (120 мг, 0,138 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин и растворили в пиридине (5,00 мл) в атмосфере аргона. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан- 2-оксид (92,6 мг, 0,482 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,087 мл, 4,82 ммоль) и йод (45,5 мг, 0,180 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 10 мин. Прибавляли

тиосульфат натрия (29,2 мг, 0,179 ммоль) в воде (0,5 мл), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 15 мин. Прибавляли толуол (15 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (15 мл), а затем сушили в вакууме в течение 15 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 124a** (90 мг, 75%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=870,3$  (M+H).

[0364] **Промежуточное соединение 62b** (125 мг, 0,143 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха ( $3 \times 10$  мл), сушили в вакууме в течение 10 мин и растворили в пиридине (5,00 мл) в атмосфере аргона. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид (96,5 мг, 0,502 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,0904 мл, 5,02 ммоль) и йод (47,4 мг, 0,186 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 10 мин. Прибавляли тиосульфат натрия (30,4 мг, 0,186 ммоль) в воде (0,5 мл), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 15 мин. Прибавляли толуол (15 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (15 мл), а затем сушили в вакууме в течение 15 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-80% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 124b** (82 мг, 66%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=870,3$  (M+H).

Стадия 2: 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфат-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфат-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточное соединение 125a или Промежуточное соединение 125b

[0365] **Промежуточное соединение 124a** (90 мг, 0,1035 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 3,10 мл, 24,9 ммоль), данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-60% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 125a** (62 мг, 80%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=747,2$  (M+H).

[0366] **Промежуточное соединение 124b** (80 мг, 0,0920 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 2,76 мл, 22,2 ммоль), данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-60% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 125b** (60 мг, 87%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=747,2$  (M+H).

Стадия 3: 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-19a или I-19b

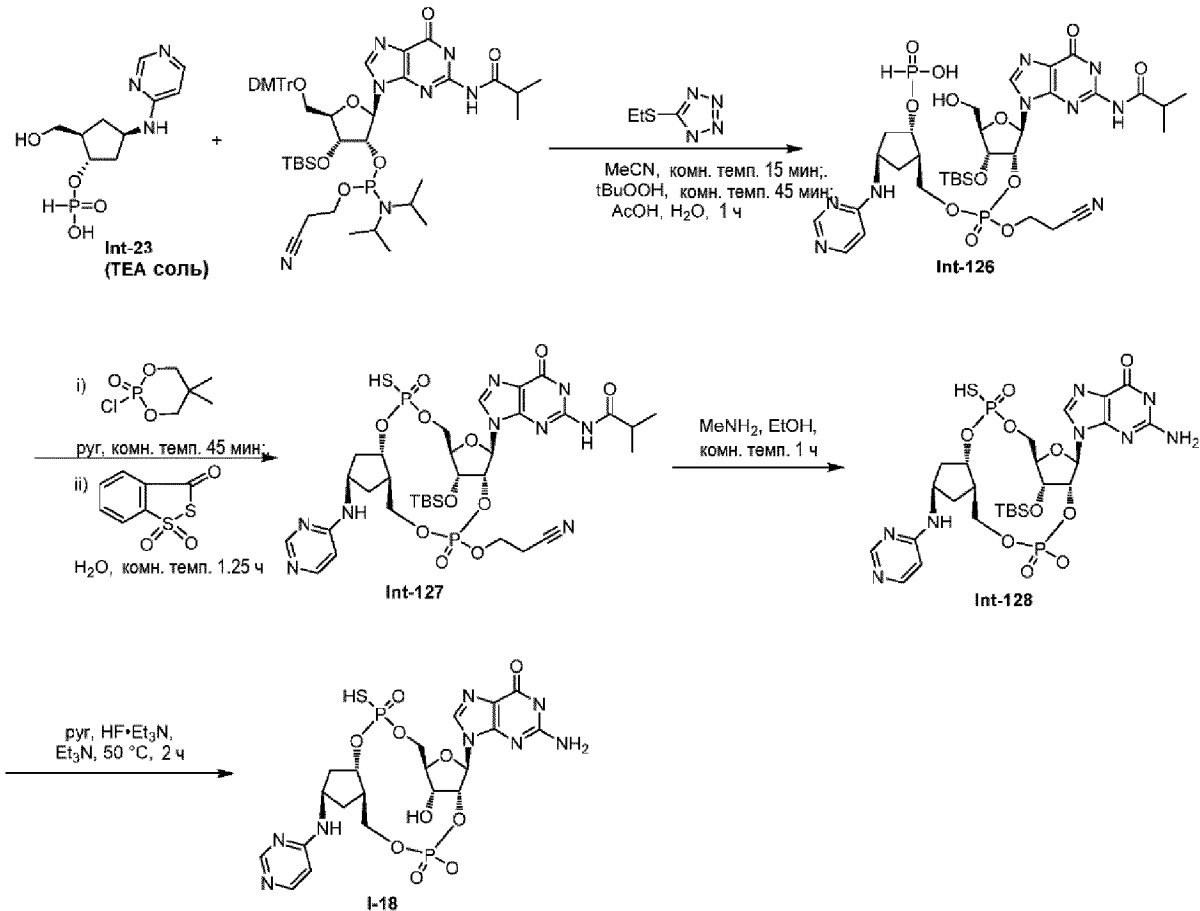
[0367] В полипропиленовой пробирке **Промежуточное соединение 125a** (60 мг, 0,0804 ммоль) растворили в пиридине (0,402 мл, 4,97 ммоль) и прибавляли триэтиламина тригидрофторид (0,0668 мл, 0,402 ммоль) с последующим прибавлением ТЕА (1,00 мл, 7,10 ммоль). Реакционную смесь герметично закрыли и оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Данную реакционную смесь разбавили водой (2,0 мл). Затем прибавили CaCl<sub>2</sub> (111 мг, 0,964 ммоль) в воде (2,00 мл). Мутную белую смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,5 ч. Суспензию отфильтровали через целит, и целит промывали водой (5×5 мл). Прозрачный водный фильтрат концентрировали до твердого остатка и сушили в вакууме в течение 30 мин. HF не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-10% ACN в водн. раствор ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-19a** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (38 мг, 57%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=633,2 (М+Н). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,49 (уш. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (уш. с, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,04 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,57-5,47 (м, 1H), 4,70 (д, *J*=4,2 Гц, 2H), 4,43 (уш. д, *J*=2,4 Гц, 2H), 4,27-4,15 (м, 2H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,20 (к, *J*=7,3 Гц, 10H), 2,52-2,42 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 2H), 1,45-1,36 (м, 1H), 1,28 (т, *J*=7,3 Гц, 15H); <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 53,02 (с, 1P), -0,79 (с, 1P).

[0368] В полипропиленовой пробирке **Промежуточное соединение 125b** (60 мг, 0,0804 ммоль) растворили в пиридине (0,402 мл, 4,97 ммоль) и прибавляли триэтиламина тригидрофторид (0,0668 мл, 0,402 ммоль) с последующим прибавлением ТЕА (1,00 мл, 7,10 ммоль). Реакционную смесь герметично закрыли и оставили перемешиваться при 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп. и разбавили водой (2,0 мл). Прибавляли CaCl<sub>2</sub> (111 мг, 0,964 ммоль) в воде (2,00 мл). Мутную белую смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,5 ч. Суспензию отфильтровали через целит, и целит промывали водой (5×5 мл). Прозрачный водный фильтрат концентрировали до твердого остатка и сушили в вакууме в течение 30 мин. HF не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-10% ACN в водн. ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-19b** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (22 мг, 33%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=633,2 (М+Н). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,45 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93 (уш. д, *J*=5,7 Гц, 1H), 6,62 (уш. д, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,99 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,48 (ддд, *J*=4,0, 8,3, 12,7 Гц, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,57 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,47-4,36 (м, 2H), 4,20-4,11 (м, 2H), 3,97-3,85 (м, 2H), 3,15 (к, *J*=7,3 Гц, 10H), 2,52-2,38 (м, 2H), 2,32-2,10 (м, 2H), 1,34-1,26 (м, 1H), 1,23 (т, *J*=7,3 Гц, 15H) <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 57,47 (с, 1P), -0,86 (с, 1P).

## Пример 40

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-18



Стадия 1: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)-2-[2-(2-метилпропаноиламино)-6-оксо-1*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил]окси-(2-цианозтокси)фосфорил]оксиметил]-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновая кислота

[0369] **ТЕА соль Промежуточного соединения 23** получали из **Промежуточного соединения 30**, используя стадии 4 и 5 из Примера 47.

[0370] [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)-2-[2-(2-метилпропаноиламино)-6-оксо-1*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил]окси-(2-цианозтокси)фосфорил]оксиметил]-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновую кислоту, **Промежуточное соединение 126** получали из **ТЕА соли Промежуточного соединения 23** и

*N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[2-цианоэтокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамида, как описано в Примере 14, стадии 1. ЖХ-МС (АА):  $m/z=856,3$  (М+Н).

Стадия 2: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

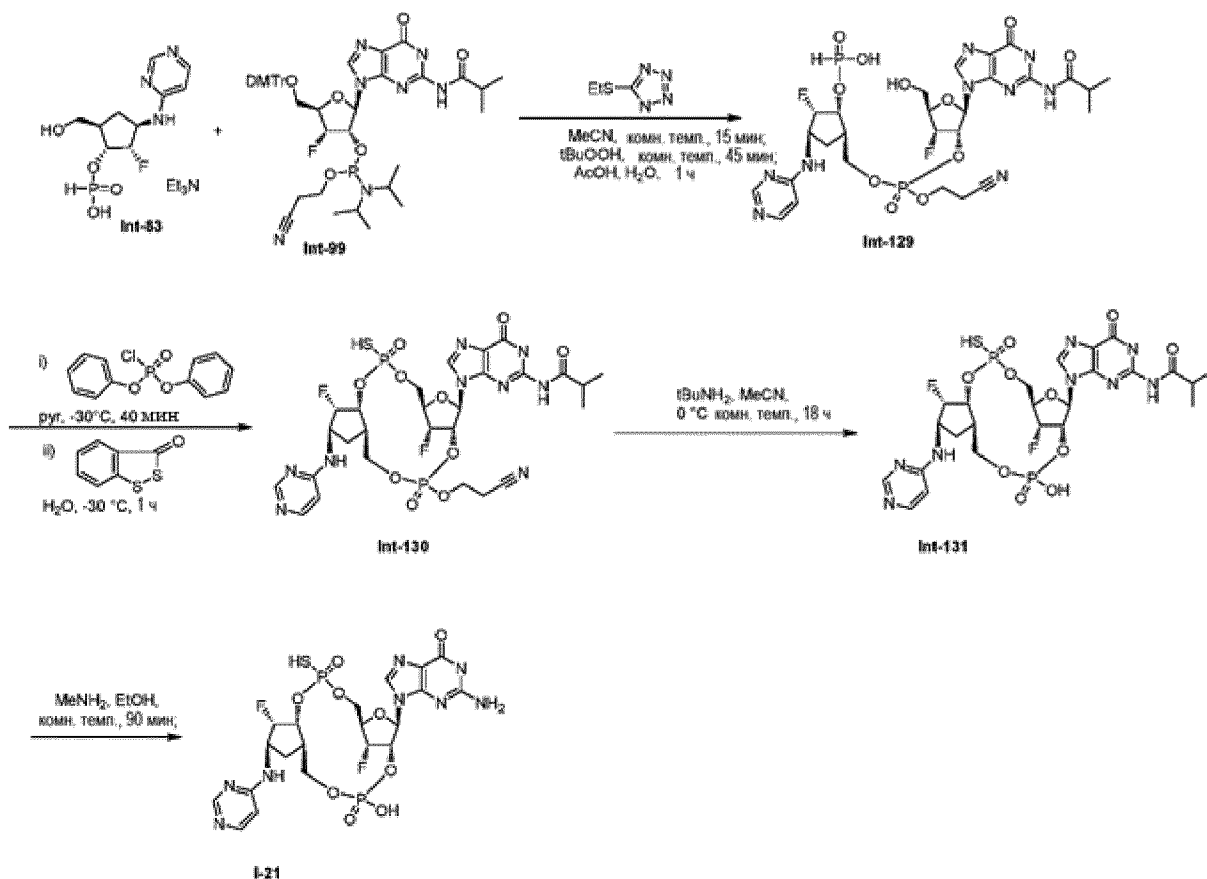
2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-18

[0371] Указанное в заголовке соединение получали из [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)-2-[2-(2-метилпропаноиламино)-6-оксо-1*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил]окси-(2-цианоэтокси)фосфорил]оксиметил]-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновой кислоты, **Промежуточного соединения 126**, используя методики, описанные в Примере 31, стадиях 2-4. Единичный диастереомер наблюдали и выделяли на стадии 2. ЖХ-МС (АА):  $m/z=633,2$  (М+Н);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,48 (уш. с, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 6,53 (уш. с, 1H), 6,01 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,45 (дт,  $J=4,2$ , 8,6 Гц, 1H), 4,98 (квин,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 4,48 (уш. с, 1H), 4,45-4,36 (м, 2H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,99 (уш. д,  $J=10,3$  Гц, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,20 (к,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,51-2,40 (м, 2H), 2,39-2,22 (м, 2H), 1,50-1,41 (м, 1H), 1,28 (т,  $J=7,3$  Гц, 16H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta=51,83$  (с, 1P), -3,21 (с, 1P).

#### Пример 41

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-21



Стадия 1: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(2-цианоэтокс){(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 129

[0372] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 99** и **Промежуточного соединения 83**, следуя методике, описанной в Примере 14, стадии 1, с получением **Промежуточного соединения 129** ЖХ-МС (АА):  $m/z=762,2$  (М+Н).

Стадия 2: N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-10-(2-цианоэтокс)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-10-(2-цианоэтокс)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 130

[0373] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 129**, следуя методике, описанной в Примере 52, стадии 2, с получением **Промежуточного соединения 130**. Единичный изомер наблюдали и выделяли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=776,2$  (М+Н).

Стадия 3: N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-10-гидрокси-

2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 131

[0374] Раствор **Промежуточного соединения 130** (44,0 мг, 0,057 ммоль) в ACN (0,50 мл) охладили до 0 °C и прибавляли *t*-бутиламин (8,30 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °C в течение 2,5 ч, а затем оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водн. растворе гидрокарбоната аммония (5 mM)) с получением **Промежуточного соединения 131** в виде белого твердого вещества (5,4 мг, 13%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=723,1$  (M+H).

Стадия 4: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он I-21

[0375] **Промежуточное соединение 131** (5,40 мг, 0,007 ммоль) растворили в метиламине (33% в этаноле, 0,093 мл, 0,747 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали, а затем растворили в триэтиламмониевом буфере и концентрировали (3×5 мл). Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-15% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **I-21** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (3,3 мг, 59%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=653,1$  (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,61-8,73 (м, 1H), 8,05-8,17 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,57-6,72 (м, 1H), 6,07 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,62 (дтд, *J*=27,0, 9,1, 3,3 Гц, 1H), 5,45 (дд, *J*=53,6, 3,3 Гц, 1H), 5,19 (дд, *J*=51,6, 3,2 Гц, 1H), 4,76-4,96 (м, 2H), 4,53 (ддд, *J*=11,5, 6,6, 3,2 Гц, 2H), 4,09-4,18 (м, 1H), 3,95-4,08 (м, 2H), 3,20 (д, *J*=7,3 Гц, 6H), 2,53-2,67 (м, 2H), 1,62-1,74 (м, 1H), 1,28 (т, *I*=7,3 Гц, 9H). <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ: 54,62 (с, 1P), -1,59 (с, 1P).

#### Пример 42

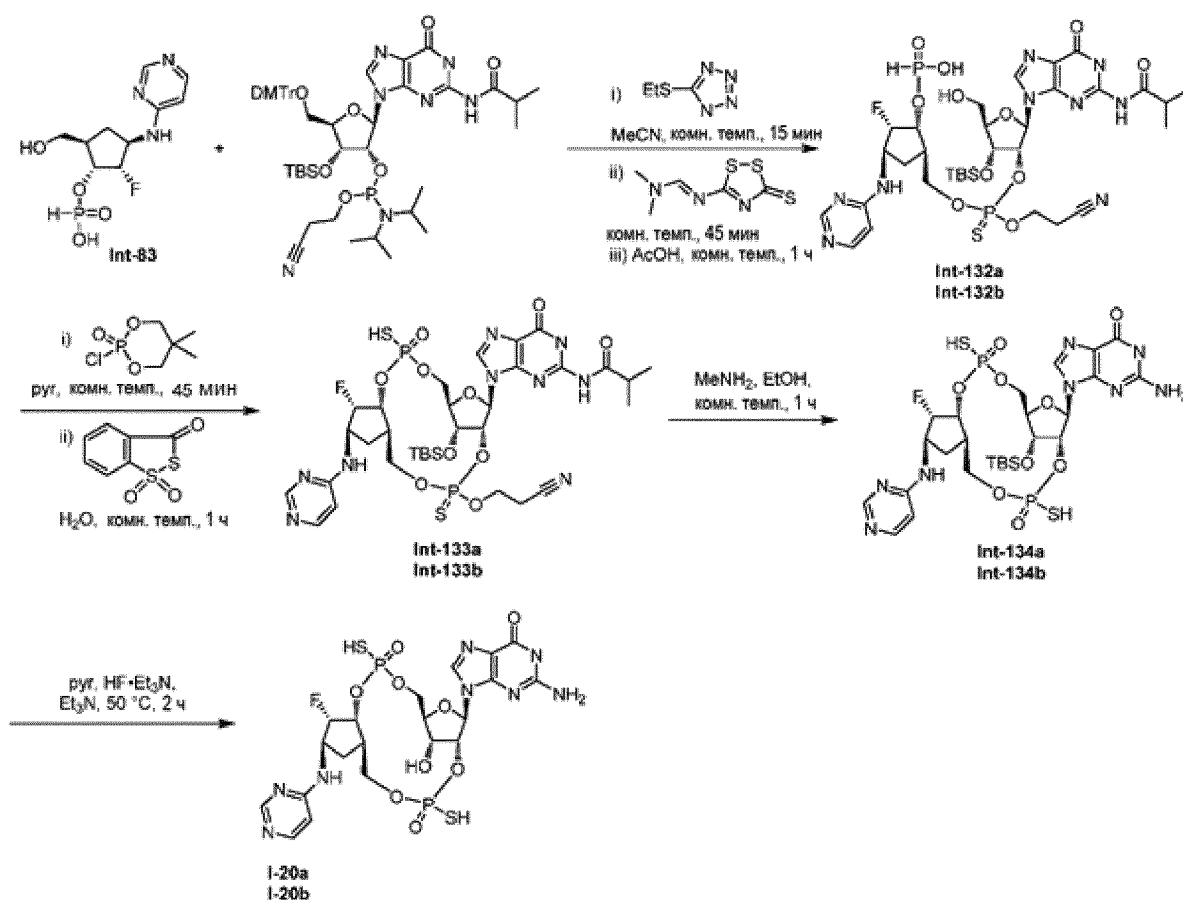
2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-

диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-20a и I-20b



Стадия 1: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил]окси} метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат или

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил]окси} метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 132a и



## Промежуточное соединение 132b

[0376] Указанные в заголовке соединения получали, следуя методике, описанной в Примере 31, стадии 1, замещая **Промежуточное соединение 83 Промежуточным соединением 23** для получения **Промежуточного соединения 132a** в виде первого элюируемого пика, ЖХ-МС (АА):  $m/z=890,3$  (М+Н) и **Промежуточного соединения 132b** в виде второго элюируемого пика ЖХ-МС (АА):  $m/z=890,3$  (М+Н).

Стадии 2-4: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-20a

[0377] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 132a**, следуя методикам, описанным в Примере 31, стадиях 2-4. ЖХ-МС (АА):  $m/z=667,0$  (М+Н). <sup>1</sup>Н ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,41 (с, 1H), 7,99 (уш. д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,34 (уш. с, 1H), 5,91 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,58 (ддд,  $J=4,2, 8,5, 10,4$  Гц, 1H), 5,19-5,03 (м, 1H), 4,96-4,81 (м, 1H), 4,60 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 4,44-4,37 (м, 2H), 4,32-4,23 (м, 1H), 4,10-3,99 (м, 2H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,14 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,62-2,49 (м, 2H), 1,60-1,51 (м, 1H), 1,22 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H); <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ=54,45 (с, 1P), 52,40 (с, 1P).

Стадии 2-4: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он,

или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-20b

[0378] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 132b**, следуя методикам, описанным в Примере 31, стадиях 2-4. ЖХ-МС (АА):  $m/z=667,0$  (М+Н).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,47 (с, 1H), 7,92 (уш. д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,54 (уш. д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 5,93 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,62 (ддд,  $J=4,0, 8,4, 12,3$  Гц, 1H), 5,19 (д,  $J=52,7$  Гц, 1H), 5,04-4,89 (м, 1H), 4,57 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 3H), 4,12-4,06 (м, 1H), 4,03-3,89 (м, 2H), 3,13 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,70-2,50 (м, 2H), 1,57 (уш. д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 1,21 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,51 (с, 1P).

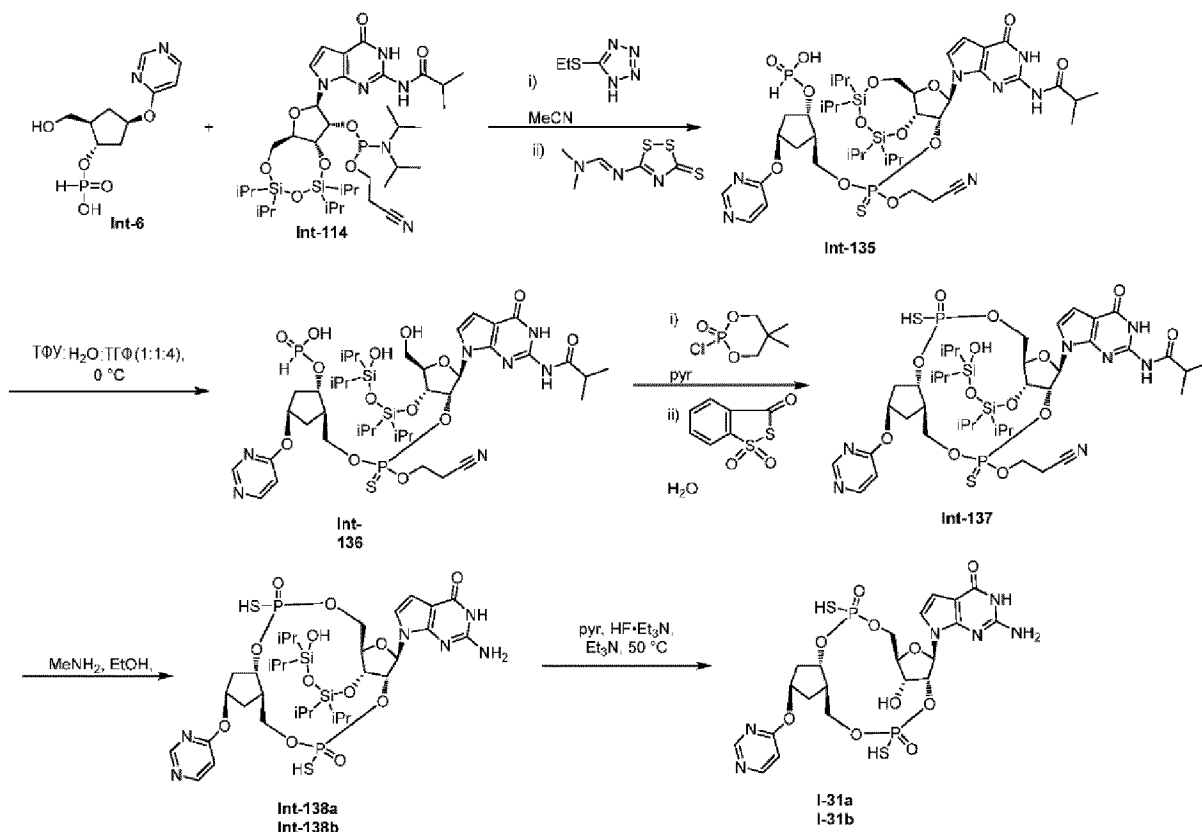
#### Пример 43

2-амино-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он или

2-амино-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

2-амино-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

2-амино-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, I-31a и I-31b



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*R*)-(2-цианоэтокс)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(изобутириламино)-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил}окси)фосфоротиоил}окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-(2-цианоэтокс)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(изобутириламино)-4-оксо-3,4-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил}окси)фосфоротиоил}окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 135

[0379] Смесь **Промежуточного соединения 6** (598 мг, 2,06 ммоль) и **Промежуточного соединения 114** (1,83 г, 2,30 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл). Остаток затем растворили в ACN (7,52 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (801 мг, 6,15 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×6 мл), остаток растворили в ACN (3,42 мл) и прибавили к реакционной смеси в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. ((Диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (505 мг, 2,46 ммоль) прибавляли к реакционной смеси, и перемешивание продолжили в течение 45 мин при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-80% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 135** (206 мг, 10%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (FA): *m/z*=1000,4 (M+H).

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианоэтоксипиримидин-4-ил)тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил}метил)-4-(пиридин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтоксипиримидин-4-ил)тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил}метил)-4-(пиридин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 136

[0380] **Промежуточное соединение 135** (204 мг, 0,20 ммоль) перенесли в ТГФ (2,3 мл) и воду (0,57 мл) и охлаждали до 0 °С. По каплям прибавляли ТФУ (0,57 мл, 7,50 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °С в течение 2 ч. Порциями прибавляли гидрокарбонат натрия (930 мг, 11,0 ммоль) с последующим прибавлением воды и EtOAc. Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-60% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 136** (155 мг, 75%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (FA): *m/z*=1018,4 (M+H).

Стадия 3: N-{7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксипиримидин-4-илокси)-2-оксидо-14-(пиридин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфаклотетрадецин-7-ил]-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксипиримидин-4-илокси)-2-оксидо-14-(пиридин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфаклотетрадецин-7-ил]-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридин-2-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксипиримидин-4-илокси)-2-оксидо-14-(пиридин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфаклотетрадецин-7-ил]-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридин-2-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксипиримидин-4-илокси)-2-оксидо-14-(пиридин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфаклотетрадецин-7-ил]-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 137

[0381] **Промежуточное соединение 136** (154 мг, 0,15 ммоль) концентрировали из

сухого пиридина (3×5 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин и растворили в пиридине (3,03 мл) в атмосфере аргона. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (97,7 мг, 0,53 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,10 мл) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (37,7 мг, 0,18 ммоль), затем перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли дополнительную порцию 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (36,3 мг, 36,0 мкмоль), и перемешивание продолжили в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и концентрировали из толуола. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-40% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 137** с небольшим содержанием примесей (204 мг) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (ФА):  $m/z=1032,3$  (M+H).

Стадия 4: 2-амино-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он или

2-амино-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

2-амино-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

2-амино-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, Промежуточное соединение 138a и 138b

[0382] **Промежуточное соединение 137** (216 мг, 0,21 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 10,4 мл, 83,7 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться в атмосфере азота при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 138a** в виде второго элюируемого пика (67 мг, 34%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=909,4$  (M+H) и **Промежуточного соединения 138b** в виде третьего элюируемого пика (22 мг, 11%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=909,4$  (M+H).

Стадия 5: 2-амино-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он или

2-амино-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

2-амино-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, или

2-амино-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он I-31a

[0383] **Промежуточное соединение 138a** (67,0 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в пиридине (0,37 мл) и TEA (0,92 мл) в пропиленовой пробирке. Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,06 мл, 0,37 ммоль), и данную пробирку герметично закрыли, и реакционную смесь оставили перемешиваться при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комн. темп., и прибавляли воду (1,38 мл) с последующим прибавлением по каплям раствора хлорида кальция (170 мг, 1,47 ммоль) в воде (1,38 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин, затем отфильтровали через целит, и целит ополаскивали водой (5×3 мл). Фильтрат концентрировали с получением белого твердого вещества. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-15% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-31a** (37 мг, 56%) в виде *N*, *N*-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА): *m/z*=648,9 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, *J*=1,0, 6,0 Гц, 1H), 6,55 (д, *J*=3,7 Гц, 1H), 6,20 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,53-5,47 (м, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 4,59 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,40 (уш. с, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 4,14-4,01 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,20 (к, *J*=7,3 Гц, 12H), 2,58-2,48 (м, 4H), 1,67-1,57 (м, 1H), 1,28 (т, *J*=7,3 Гц, 18H); <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 58,48 (с, 1P), 54,33 (с, 1P).

#### Пример 43А

[0384] Перечисленное ниже соединение (**I-31b**) получали, как описано в Примере 43, начиная со стадии 5, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 138a**.

| Соединение | Форма соли | Исходный материал | Данные ЖХ-МС | Данные ЯМР |
|------------|------------|-------------------|--------------|------------|
|------------|------------|-------------------|--------------|------------|

|              |                   |                                          |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|-------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-31b</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное<br/>соединение 138b</b> | ЖХ-МС<br>(АА):<br>m/z=648,9<br>(M+H). | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 8,69 (с, 1H),<br>8,44 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,26 (д,<br>J=3,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J=6,1 Гц,<br>1H), 6,56 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,19<br>(д, J=8,4 Гц, 1H), 5,51-5,43 (м,<br>1H), 5,28 (дт, J=4,2, 8,9 Гц, 1H),<br>4,99 (квин, J=6,3 Гц, 1H), 4,58-<br>4,57 (м, 1H), 4,42 (д, J=2,1 Гц,<br>1H), 4,39-4,31 (м, 1H), 4,12-4,02<br>(м, 2H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,19<br>(к, J=7,3 Гц, 12H), 2,60-2,47 (м,<br>3H), 2,46-2,36 (м, 1H), 1,68-1,57<br>(м, 1H), 1,27 (т, J=7,3 Гц, 18H);<br><sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 54,13 (с, 1P),<br>52,70 (с, 1P). |
|--------------|-------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

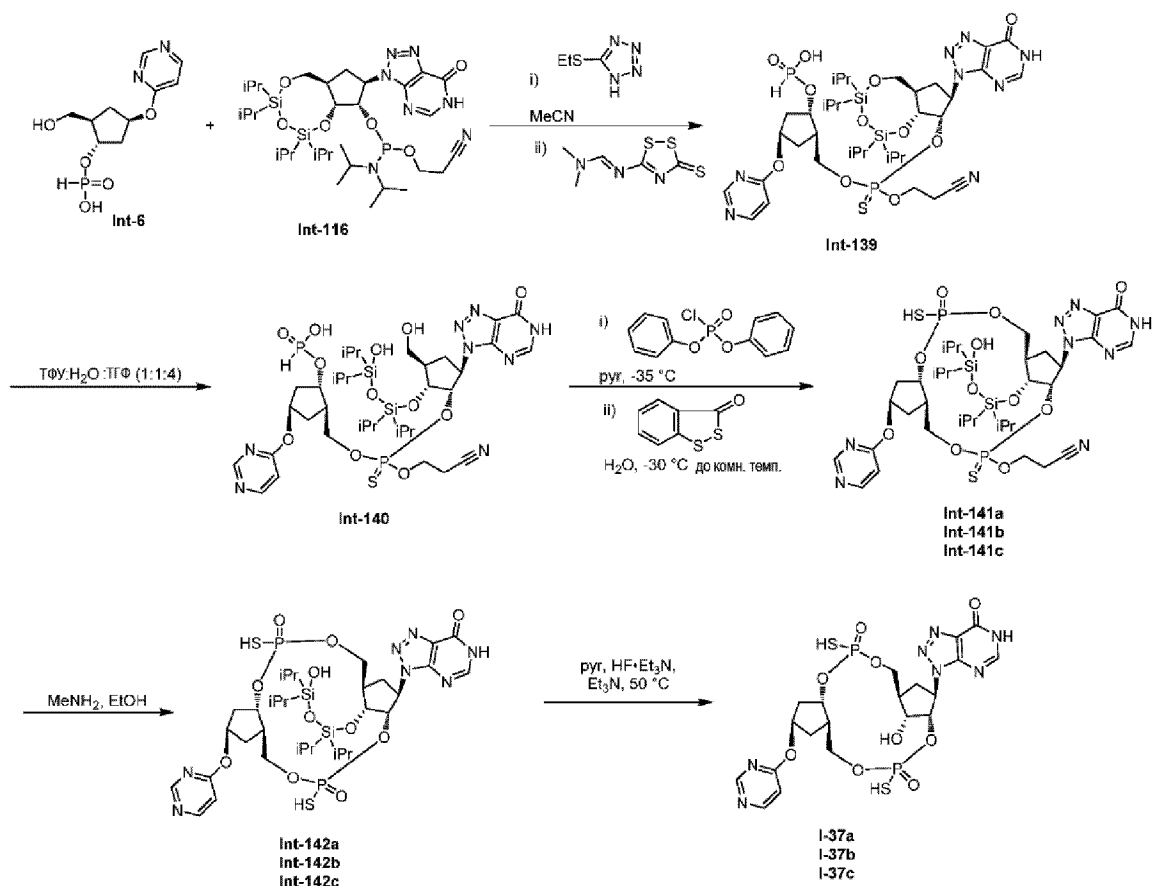
## Пример 44

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он I-37a, I-37b и I-37c



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианоэтокс){[(6*aR*,8*R*,9*S*,9*aR*)-2,2,4,4-тетраизопропил-8-(7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)гексагидроциклопента[*f*][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил]окси}фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтокс){[(6*aR*,8*R*,9*S*,9*aR*)-2,2,4,4-тетраизопропил-8-(7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)гексагидроциклопента[*f*][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил]окси}фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 139

[0385] Смесь **Промежуточного соединения 6** (350 мг, 1,28 ммоль) и **Промежуточного соединения 116** (1,10 г, 1,55 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл). Остаток затем растворили в ACN (4,78 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (510 мг, 3,92 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×5 мл), остаток растворили в ACN (2,18 мл) и прибавили к реакционной смеси в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 40 мин. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (321 мг, 1,56 ммоль) к реакционной смеси, и перемешивание продолжили в течение 1,5 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-75% MeOH в ДХМ) с получением



**Промежуточного соединения 139** (904 мг, 77%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (FA):  $m/z=915,4$  (M+H).

Стадия 2: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианоэтокси){[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-2-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-5-(7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)циклопентил]окси}фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтокси){[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-2-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-5-(7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)циклопентил]окси}фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 140

[0386] **Промежуточное соединение 139** (903 мг, 0,99 ммоль) перенесли в ТГФ (9,03 мл) и воду (2,05 мл) и охлаждали до 0 °С. По каплям прибавляли ТФУ (2,05 мл, 27,1 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °С в течение 2,5 ч. Порциями прибавляли гидрокарбонат натрия (3,12 г, 37,1 ммоль) с последующим прибавлением воды. Смесь оставили перемешиваться в течение 5 мин, затем оставляли нагреваться до комн. темп. и экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле с получением **Промежуточного соединения 140** (580 мг, 63%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (FA):  $m/z=933,3$  (M+H).

Стадия 3: 3-{{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-7-(7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8]тетраоксидифосфациклотетрадецин-10-ил]окси}пропаннитрил или

3-{{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-7-(7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8]тетраоксидифосфациклотетрадецин-10-ил]окси}пропаннитрил, или

3-{{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-7-(7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8]тетраоксидифосфациклотетрадецин-10-ил]окси}пропаннитрил, или

3-{{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-7-(7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-

[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксациклофосфаттетрадецин-10-ил]окси}пропаннитрил, Промежуточное соединение 141a, 141b и 141c

[0387] Дифенилхлорфосфат (2,77 мл, 13,3 ммоль) прибавляли к пиридину (36,7 мл,) при -35 °С. **Промежуточное соединение 140** (550 мг, 0,59 ммоль) концентрировали из сухого пиридина (2×5 мл), переносили в ДХМ (14,7 мл) и пиридин (7,33 мл) и прибавляли к реакционной смеси в течение 20 мин. Реакционную смесь оставили перемешиваться при -35°С в течение 40 мин. Прибавляли 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он (220 мг, 1,31 ммоль) и воду (0,29 мл) при -30 °С. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли тиосульфат натрия (2,93 мг, 18,0 ммоль) в воде при 0 °С, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 5 мин. Летучие растворители удаляли выпариванием, и неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водн. растворе гидрокарбоната аммония (5 mM)) с получением **Промежуточного соединения 141a** в виде первого элюируемого продукта с небольшим содержанием примесей (90 мг, 16%), **Промежуточного соединения 141b** в виде второй элюируемой смеси диастереомеров (один главный и один минорный, 60 мг, 11%) и **Промежуточного соединения 141c** в виде третьего элюируемого продукта с небольшим содержанием примесей (181 мг, 32%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=947,3$  (M+H).

Стадия 4: 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксациклофосфаттетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксациклофосфаттетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксациклофосфаттетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксациклофосфаттетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он, Промежуточное соединение 142a

[0388] **Промежуточное соединение 141a** (110 мг, 0,12 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 1,31 мл, 10,5 ммоль) в атмосфере азота, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водн. растворе гидрокарбоната аммония (5 mM)) с получением **Промежуточного соединения 142a** (42 мг, 40%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=894,2$  (M+H).

Стадия 5: 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он Промежуточное соединение 142b

[0389] **Промежуточное соединение 142a** обрабатывали способом, аналогичным **Промежуточному соединению 141a**. Очистка обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водн. растворе гидрокарбоната аммония (5 mM)) с получением **Промежуточного соединения 142b** в виде второго элюируемого пика. ЖХ-МС (АА):  $m/z=894,2$  (M+H).

Стадия 6: 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он или

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]

тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8]

тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8]

тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он Промежуточное соединение 142с

[0390] **Промежуточное соединение 141с** обрабатывали способом, аналогичным **Промежуточному соединению 141а**. Очистка обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водн. растворе гидрокарбоната аммония (5 мМ)) с получением **Промежуточного соединения 142с** в виде второго элюируемого пика. ЖХ-МС (АА):  $m/z=894,2$  (M+H).

Стадия 7: 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8]тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он или

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8] тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8] тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8] тетраоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он I-37а, I-37b и I-37с

[0391] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 43, начиная со стадии 5, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 138а**.

| Соединение   | Форма соли        | Исходный материал    | Данные ЖХ-МС | Данные ЯМР                                |
|--------------|-------------------|----------------------|--------------|-------------------------------------------|
| <b>I-37а</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное</b> | ЖХ-МС        | <sup>1</sup> H ЯМР (MeOD) δ 8,70 (с, 1H), |

|              |                   |                                      |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------|-------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                   | <b>соединение 142a</b>               | (AA):<br>m/z=634,1<br>(M+H).          | 8,39 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,87 (дд, $J=0,9$ , 6,0 Гц, 1H), 5,63-5,57 (м, 1H), 5,49 (к, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,42-5,34 (м, 1H), 4,92-4,88 (м, 1H), 4,62 (уш. д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,41-4,30 (м, 1H), 4,08-3,96 (м, 2H), 3,79-3,72 (м, 1H), 3,19 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,66-2,49 (м, 3H), 2,48-2,35 (м, 2H), 2,26 (ддд, $J=4,0$ , 8,8, 13,3 Гц, 1H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,31 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР (MeOD) $\delta$ 59,83 (с, 1P), 54,96 (с, 1P). |
| <b>I-37b</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное соединение 142b</b> | ЖХ-МС<br>(AA):<br>m/z=634,1<br>(M+H). | $^1\text{H}$ ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8,68 (с, 1H), 8,45 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,52-5,41 (м, 2H), 5,13-5,04 (м, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,38 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,02-3,90 (м, 2H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,19 (к, $J=7,3$ Гц, 13H), 2,72-2,41 (м, 7H), 1,63-1,53 (м, 1H), 1,27 (т, $J=7,3$ Гц, 20H); $^{31}\text{P}$ ЯМР (MeOD) $\delta$ 60,45 (с, 1P), 54,70 (с, 1P).                                                         |
| <b>I-37c</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное соединение 142c</b> | ЖХ-МС<br>(AA):<br>m/z=634,1<br>(M+H). | $^1\text{H}$ ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8,69 (с, 1H), 8,47 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,98 (дд, $J=0,9$ , 6,0 Гц, 1H), 5,52-5,40 (м, 2H), 5,26 (дт, $J=4,0$ , 10,0 Гц, 1H), 5,10-5,01 (м, 1H), 4,54 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,28 (ддд, $J=2,8$ , 7,4, 10,2 Гц, 1H), 4,03-3,92 (м, 2H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,19 (к, $J=7,4$ Гц, 12H),                                                                                                                                                 |

|  |  |  |  |                                                                                                                                                                         |
|--|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | 2,76-2,66 (м, 1H), 2,56-2,39 (м, 6H), 1,65-1,54 (м, 1H), 1,27 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 53,45 (с, 1P), 52,04 (с, 1P). |
|--|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

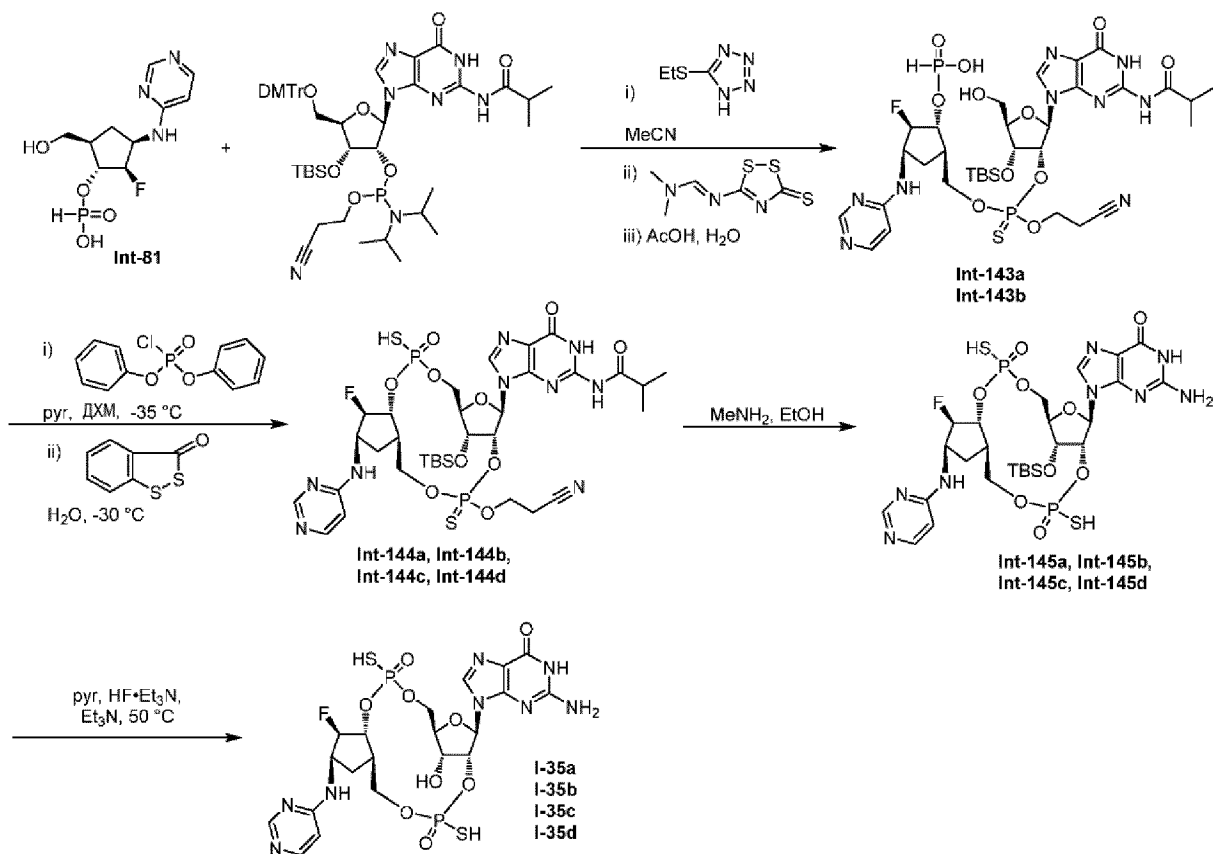
## Пример 45

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-35a, I-35b, I-35c и I-35d



Стадия 1: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат и

(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 143a и 143b

[0392] (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-Фтор-5-(гидроксиметил)-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат (**Промежуточное соединение 81**) (447 мг, 1,53 ммоль) и

*N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[2-цианоэтоксифосфоротиоил]окси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метилпропанамид (1,79 г, 1,84 ммоль) объединили и растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×20 мл). Остаток затем растворили в ACN (6,11 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (652 мг, 5,01 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), затем растворили в ACN (2,78 мл) и прибавили к реакционной смеси в атмосфере

аргона. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 40 мин. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (410 мг, 2,00 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Остаток растворили в уксусной кислоте (6,62 мл, 115 ммоль) и воде (1,65 мл), и оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавляли толуол (15 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (2×15 мл), а затем сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле 3 раза (25-45% MeOH в ДХМ, 0 -40% MeOH в ДХМ и 25-40% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 143a** (310 мг, 39%) в первом элюируемом пике и **Промежуточного соединения 143b** (350 мг, 44%) во втором элюируемом пике. ЖХ-МС (АА):  $m/z=890,3$  (M+H).

Стадия 2: N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокс)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокс)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокс)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианоэтокс)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточные соединения 144a, 144b, 144c и 144d

[0393] Дифенилхлорфосфат (0,70 мл, 3,37 ммоль) прибавляли к пиридину (12,0 мл) при -30 °С. Раствор **Промежуточного соединения 143a** (150 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (8,00 мл) и пиридине (2,00 мл) прибавляли к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при -35 °С в течение 40 мин. Прибавляли 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он (56,7 мг, 0,34 ммоль) и воду (0,12 мл) при -30 °С. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли тиосульфат натрия (675 мг, 0,41 ммоль) в воде при 0 °С, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 5 мин. Летучие растворители удаляли выпариванием. и остаток дважды очищали



хроматографией на силикагеле (0-90% MeOH в ДХМ и 0-25% MeOH в ДХМ) с последующей очисткой обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-65% ACN в водном растворе ацетата триэтиламония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 144a** (50 мг, 33%) в виде неочищенной смеси в первом элюируемом пике, и **Промежуточного соединения 144b** (103 мг, 68%) в виде второго элюируемого пика. ЖХ-МС (АА):  $m/z=904,2$  (M+H).

[0394] **Промежуточное соединение 143b** (343 мг, 0,39 ммоль) со стадии 1 обрабатывали способом, аналогичным, указанному в методике выше, с получением **Промежуточного соединения 144c** (180 мг, 52%) в виде первого элюируемого пика и **Промежуточного соединения 144d** (10 мг, 2,9%) в виде второго элюируемого пика.

Стадия 3: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-15-фтор-10-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфиододекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-15-фтор-10-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфиододекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или 2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-15-фтор-10-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфиододекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или 2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-15-фтор-10-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфиододекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточное соединение 145a

[0395] **Промежуточное соединение 144a** (100 мг, 0,11 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 3,32 мл, 26,7 ммоль) в атмосфере азота, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-45% ACN в водном растворе ацетата триэтиламония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 145a** (48 мг, 67%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=781,2$  (M+H).

Стадия 4: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента

[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-35a

[0396] В полипропиленовой пробирке суспендировали **Промежуточное соединение 145a** (58 мг, 0,07 ммоль) в пиридине (0,45 мл). Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (45,0 мкл, 0,27 ммоль) с последующим прибавлением ТЕА (0,67 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комн. темп. и прибавляли воду (1,30 мл) с последующим прибавлением раствора хлорида кальция (238 мг, 2,06 ммоль) в воде (1,00 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин, затем отфильтровали через целит, и целит ополаскивали водой (5×5 мл). Фильтрат концентрировали с получением белого твердого вещества. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-10% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-35a** (6,48 мг, 10%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА): *m/z*=667,2 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,61 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,06-7,97 (м, 1H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,05 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,42-5,25 (м, 2H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,71 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 4,46-4,42 (м, 1H), 4,27-4,06 (м, 3H), 3,85 (к, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,17 (к, *J*=7,3 Гц, 12H), 2,65-2,53 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 1H) 1,24 (т, *J*=7,3 Гц, 18H) ; <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 54,63 (с, 1P), 52,99 (с, 1P).

#### Пример 45А

[0397] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 45, начиная со стадии 3, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 144a**.

| Соединение   | Форма соли        | Исходный материал                    | Данные ЖХ-МС                         | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-35b</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное соединение 144b</b> | ЖХ-МС (АА): <i>m/z</i> =667,1 (M+H). | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 8,48 (с, 1H), 8,07-8,01 (м, 2H), 6,68-6,63 (м, 1H), 6,02 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 5,49-5,41 (м, 1H), 5,25 (д, <i>J</i> =51,6 Гц, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,80-4,55 (м, 2H), 4,47-4,43 (м, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,13-4,02 (м, 2H), |

|              |                       |                                      |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                       |                                      |                                  | 3,88-3,79 (м, 1H), 3,17 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,42-2,30 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 1H), 1,25 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 54,26 (с, 1P), 53,06 (с, 1P).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>I-35c</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 144c</b> | ЖХ-МС (АА): $m/z=667$ , 1 (M+H). | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,45 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,02 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,45 (ддд, $J=4,3$ , 8,5, 12,7 Гц, 1H), 5,23 (д, $J=50,4$ Гц, 1H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,80-4,65 (м, 1H), 4,54 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,44 (уш. д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 4,13-4,06 (м, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,16 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,53-2,36 (м, 2H), 1,48-1,38 (м, 1H), 1,24 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta=58,99$ (с, 1P), 54,31 (с, 1P). |
| <b>I-35d</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 144d</b> | ЖХ-МС (АА): $m/z=667$ , 1 (M+H). | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta=8,47$ -8,45 (м, 1H), 8,10-8,05 (м, 2H), 6,65-6,60 (м, 1H), 6,02 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,50-5,40 (м, 1H), 5,24 (д, $J=53,3$ Гц, 1H), 4,91-4,64 (м, 3H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,13-4,00 (м, 2H), 3,87-3,79 (м, 1H), 3,17 (к, $J=7,3$ Гц, 24H), 2,54-2,43 (м, 1H), 2,41-2,31 (м, 1H), 1,68-1,46 (м, 1H), 1,25 (т, $J=7,3$ Гц, 36 H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 54,30 (с, 1P), 53,09 (с, 1P)                                                                                                    |

Пример 46

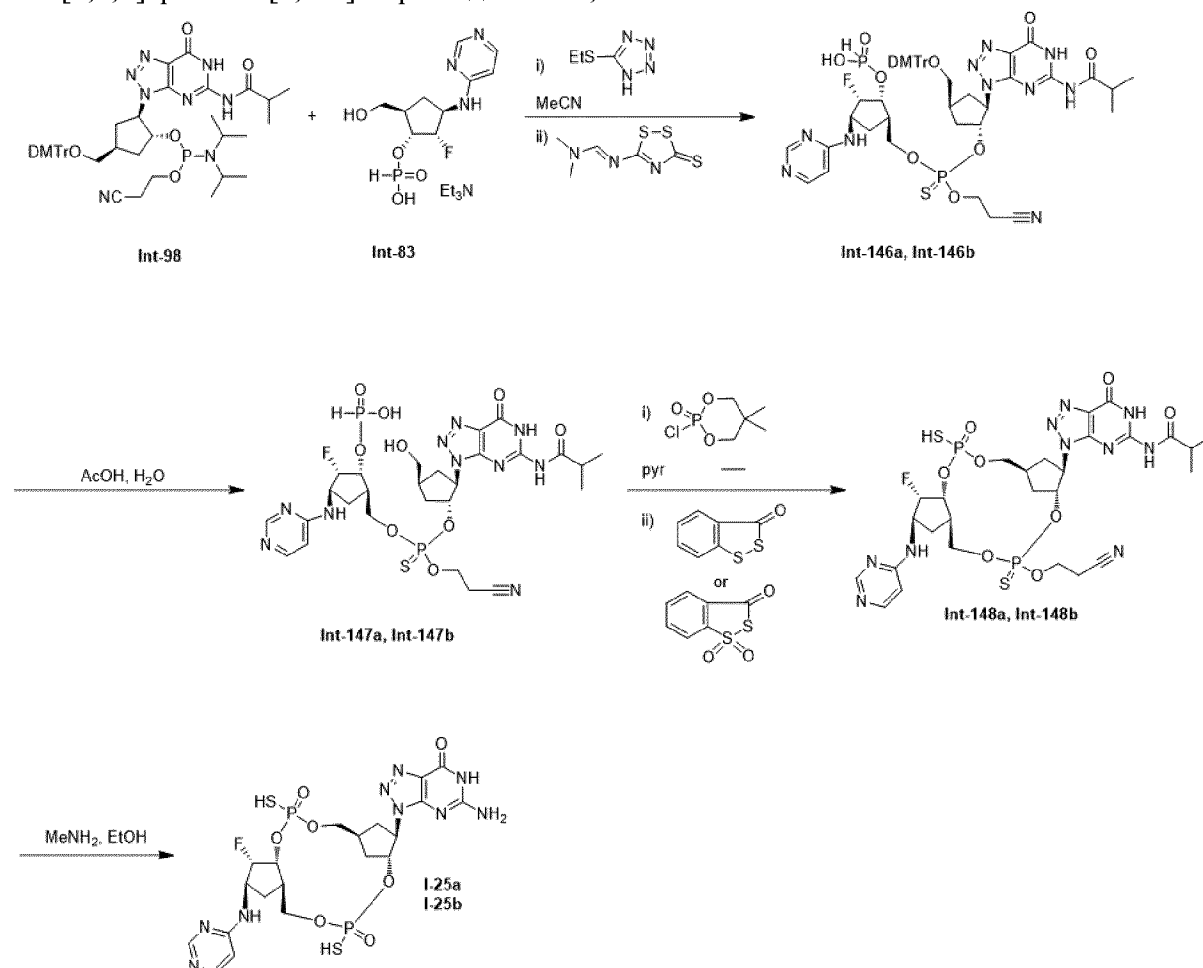
5-амино-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-

(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8] тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*] пиримидин-7-он или

5-амино-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8] тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*] пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8] тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*] пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[*d*][1,3,7,9,2,8] тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*] пиримидин-7-он, I-25a и I-25b



Стадия 1: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-({[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[бис(4-метоксифенил)(фенил) метокси]метил}-2-[5-(изобутириламино)-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]циклопентил}окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат и

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-2-[5-(изобутириламино)-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]циклопентил}окси)(2-цианозтокси)фосфоротиоил}окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 146а и 146b

[0398] [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-Фтор-5-(гидроксиметил)-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновую кислоту, *N*, *N*-диэтилэтанаминовую соль (**Промежуточное соединение 83**) (420 мг, 1,07 ммоль) и **Промежуточное соединение 98** (1,20 г, 1,40 ммоль) объединили, растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×20 мл). Остаток затем растворили в ACN (3,70 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (348 мг, 2,68 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), затем растворили в ACN (1,80 мл) и прибавляли к реакционной смеси в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (264 мг, 1,28 ммоль) и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь выпарили. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 146а** в виде первого элюируемого пика (260 мг, 23%) и **Промежуточного соединения 146b** в виде второго элюируемого пика (250 мг, 22%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=1061,1 (М-Н).

Стадия 2: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-(2-цианозтокси)({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-2-[5-(изобутириламино)-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]циклопентил}окси)фосфоротиоил}окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат или

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-цианозтокси)({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-2-[5-(изобутириламино)-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]циклопентил}окси)фосфоротиоил}окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат (**Промежуточное соединение 147а** и 147b)

[0399] **Промежуточное соединение 146а** (260 мг, 0,25 ммоль) растворили в уксусной кислоте (4,46 мл) и воде (1,12 мл) и оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Растворители выпарили, и остаток концентрировали из толуола (3 х). Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-45% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 147а** (140 мг, 75%) ЖХ-МС (АА): *m/z*=759,0 (М+Н).

[0400] **Промежуточное соединение 146b** обрабатывали способом аналогичным описанному выше с получением **Промежуточного соединения 147b** ЖХ-МС (АА): *m/z*=759,0 (М+Н).

Стадия 3: N-{3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-4*H*-5,8-

метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил}-2-метилпропанамид или

N-{3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-10-(2-цианоэтоксиде)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-10-(2-цианоэтоксиде)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-10-(2-цианоэтоксиде)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил}-2-метилпропанамид (Промежуточное соединение 148а и 148b)

[0401] **Промежуточное соединение 147а** (140 мг, 0,19 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3 x ~5 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, а затем растворили в пиридине (2,66 мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан- 2-оксид (124 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли воду (0,12 мл), с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-она (47,0 мг, 0,28 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Прибавляли толуол, и данную смесь концентрировали, затем концентрировали из толуола (3×25 мл). Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-50% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 148а** (40 мг, 28%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=773,0 (M+H).

[0402] **Промежуточное соединение 147b** (100 мг, 0,13 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3 x ~2 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, а затем растворили в пиридине (1,90 мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан- 2-оксид (88,7 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли воду (83,0 мкл, 4,61 ммоль) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диооксида (40,0 мг, 0,20 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Прибавляли толуол, и данную смесь концентрировали, затем концентрировали из толуола (3×25 мл). Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-50% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 148b** (90 мг, 88%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=773,0 (M+H).

Стадия 4: 5-амино-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-фтор-2,10-диоксидо-

14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента  
[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-  
[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он или

5-амино-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-  
(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента  
[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-  
[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-  
(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента  
[d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-  
[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

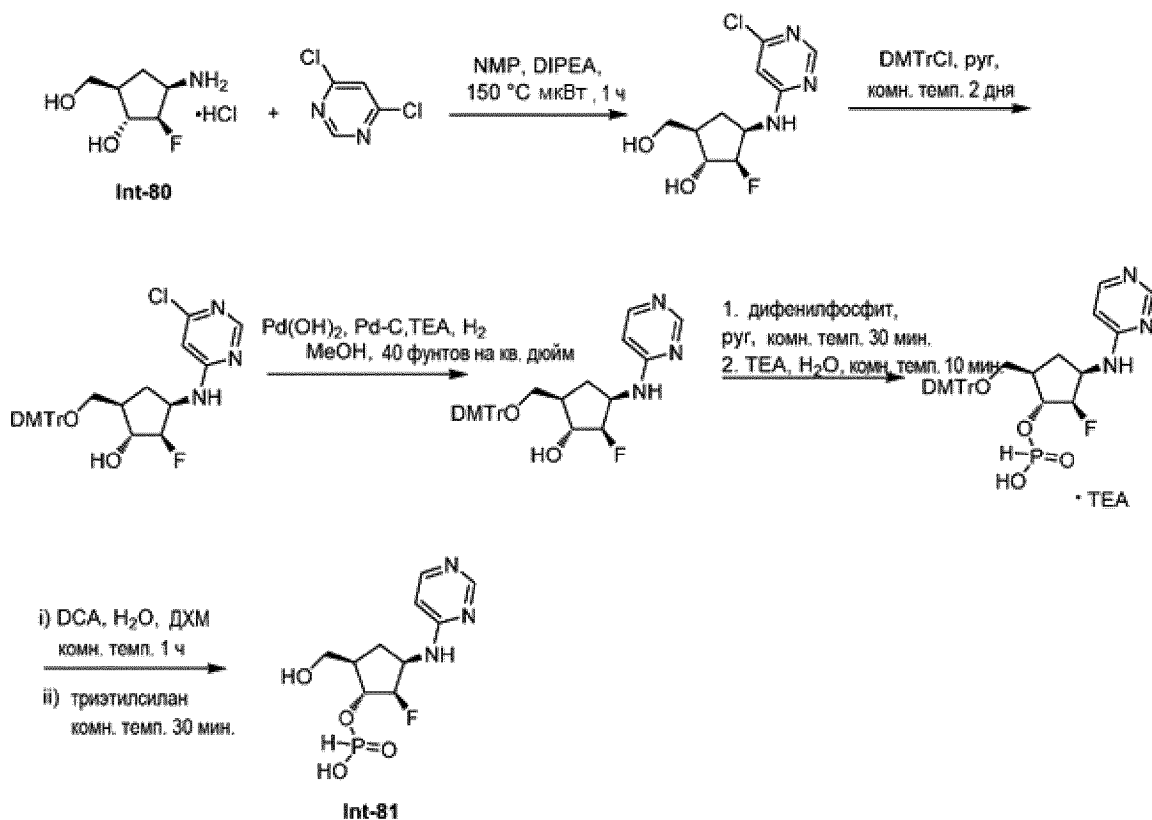
5-амино-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-  
(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-4*H*-5,8-метаноциклопента  
d][1,3,7,9,2,8]тетраоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-  
[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, I-25a и I-25b

[0403] **Промежуточное соединение 148a** (30 мг, 39,0 мкмоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 1,16 мл, 9,32 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали и прибавляли 10 mM ацетата триэтиламмония с 1% ACN (50 мл) и выпарили (2 x). Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-12% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-25a** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (12 мг, 35%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=650,0$  (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,37 (с, 1H), 7,92 (уш. д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,44 (уш. д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 5,29-5,19 (м, 1H), 5,04 (дд,  $J=3,9$ , 49,5 Гц, 1H), 4,95-4,88 (м, 1H), 4,81-4,69 (м, 2H), 4,34-4,22 (м, 1H), 4,14 (ддд,  $J=3,4$ , 7,4, 10,3 Гц, 1H), 3,92 (уш. с, 2H), 3,80 (дт,  $J=4,6$ , 9,7 Гц, 1H), 3,05 (к,  $J=7,3$  Гц, 10H), 2,45-2,34 (м, 3H), 2,21-1,98 (м, 3H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,13 (т,  $J=7,3$  Гц, 15H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,62 (с, 1P), 51,97 (с, 1P).

[0404] **Промежуточное соединение 148b** обрабатывали способом, аналогичным, указанному в методике выше, с получением **I-25b** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=650,0$  (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,44 (с, 1H), 7,92 (уш. д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,58 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,44 (тд,  $J=8,3$ , 16,4 Гц, 1H), 5,21-4,85 (м, 4H), 4,40-4,31 (м, 1H), 4,15-4,01 (м, 3H), 3,99-3,90 (м, 2H), 3,13 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,68-2,56 (м, 1H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,32-2,08 (м, 3H), 1,60-1,51 (м, 1H), 1,20 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,56 (с, 1P), 53,85 (с, 1P).

#### Пример 47

[(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновая кислота, Промежуточное соединение 81



Стадия 1: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентан-1-ол

[0405] 4,6-Дихлорпиримидин (1,13 г, 7,56 ммоль) растворили в NMP (7,77 мл) и DIPEA (3,30 мл, 18,9 ммоль). Прибавляли (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентан-1-ол гидрохлорид (**Промежуточное соединение 80**, 1,17 г, 6,30 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C при облучении микроволновым излучением в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и концентрировали с получением (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентан-1-ола, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фторциклопентан-1-ол

[0406] (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентан-1-ол (1,60 г, 6,11 ммоль) концентрировали из сухого толуола (3 x ~15 мл). Прибавляли пиридин (16 мл) и порциями прибавляли DMTr-Cl (2,97 г, 8,78 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 дней. Растворитель выпарили, и остаток разделили между насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc. Органическую фазу отделили, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпарили. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ) с получением (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентан-1-ола (3,72 г, 92%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (FA):  $m/z=564,2$  (M+H).

Стадия 3: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-фтор-3-



(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1-ол

[0407] (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентан-1-ол (3,70 г, 6,56 ммоль) растворили в метаноле (50 мл). Прибавляли гидроксид палладия (20% на угле, 138 мг, 0,20 ммоль) с последующим прибавлением ТЕА (2,74 мл, 19,7 ммоль). Смесь перемешивали при 40 фунтов кв. дюйм водорода в течение 2 ч. Прибавляли палладий (10% на угле, 500 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при 40 фунтов кв. дюйм в течение еще одного часа. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат выпарили с получением неочищенного (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1-ола, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (FA):  $m/z=530,2$  (M+H).

Стадия 4: [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновая кислота

[0408] К раствору (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси) метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентан-1-ола (3,50 г, 6,61 ммоль) в пиридине (23,0 мл) прибавляли дифенилфосфит (2,55 мл, 13,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере аргона в течение 30 мин. Прибавляли ТЕА (4,6 мл, 33,1 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 5 мин до прибавления воды (79,7 мл). Перемешивание продолжали в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали. Водную фазу затем экстрагировали EtOAc (2 x). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновой кислоты в виде *N*, *N*-диэтилэтанаминовой соли (1,36 г, 35%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=594,2$  (M+H).

Стадия 5: [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновая кислота, Промежуточное соединение 81

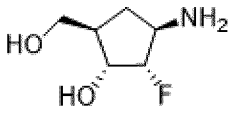
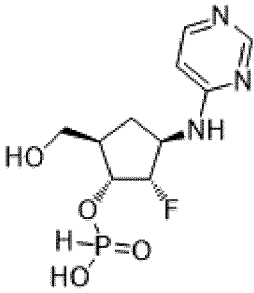
[0409] К раствору [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновой кислоты, *N*, *N*-диэтилэтанаминовой соли (1,30 г, 1,87 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) прибавляли воду (0,17 мл) и раствор DCA (0,72 мл, 8,78 ммоль) в ДХМ (10,0 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли триэтилсилан (15,0 мл, 91,1 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин, а затем растворители выпарили. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-90% MeOH в ДХМ) с получением [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновой кислоты (485 мг, 82%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=292,1$  (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub> с D<sub>2</sub>O) δ 8,72 (с, 1H), 8,09 (уш. д, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,39 (с, 0,5H), 6,79 (уш. д, *J*=6,72 Гц, 1H), 5,88 (с, 0,5H), 4,82-5,06 (м, 1H), 4,48-4,69 (м, 1H),

4,22-4,41 (м, 1H), 3,39-3,50 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 1H), 2,01-2,09 (м, 1H), 1,51 (уш. д,  $J=11,0$  Гц, 1H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,64 (с, 1P).

#### Пример 47А

[0410] Перечисленное ниже соединение получали, как описано в Примере 47, начиная со стадии 1, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице,

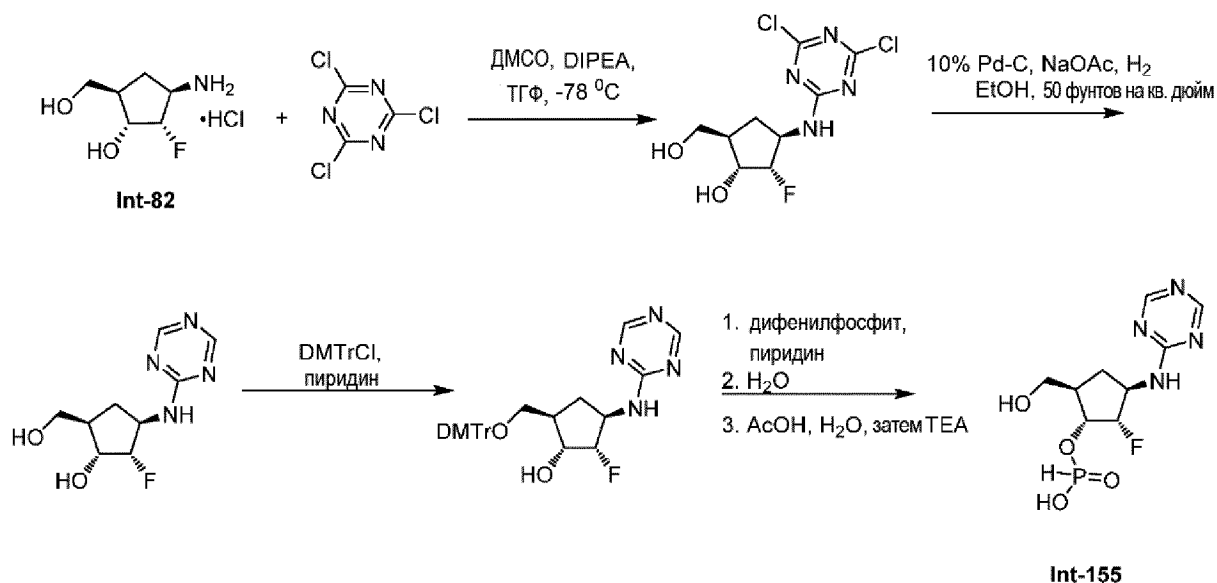
#### Промежуточным соединением 80.

| Исходный материал                                                                                      | Промежуточное соединение                                                                                | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>Int-82</b></p> |  <p><b>Int-83*</b></p> | $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,91 (уш. с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,06 (уш. д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,57 (уш. д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,39 (с, 0,5H), 6,50 (дд, $J=0,9$ , 6,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 0,5H), 4,68-4,51 (м, 1H), 4,27-4,13 (м, 2H), 3,57-3,41 (м, 2H), 3,31 (уш. с, 1 H), 3,06 (к, $J=7,3$ Гц, 6H), 2,21 (тд, $J=8,6$ , 13,2 Гц, 1H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,37-1,26 (м, 1H), 1,18 (т, $J=7,3$ Гц, 9H); $^{31}\text{P}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 1,44 (с, 1P). |

\* Снятие DMTr защиты как описано в Примере 47, стадии 5, замещая AcOH на DCA.

#### Пример 47В

[(1R,2S,3R,5R)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентокси]фосфиновая кислота, *N*, *N*-диэтилэтанаминовая соль, Промежуточное соединение 155



Стадия 1: (1R,2S,3R,5R)-3-[(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанол

[0411] Цианурхлорид (6,45 г, 35,0 ммоль) растворили в ТГФ (2,0 л) и охладили до -78°C. К данному раствору по каплям прибавляли раствор хлорид [(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]аммония (**Промежуточное соединение 82**, 3,25 г, 17,5 ммоль), растворенного в ДМСО (12 мл) и DIPEA (9,15 мл, 52,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили прибавлением 4М HCl в диоксане (17,5 мл, 70 ммоль) и медленно нагревали до комн. темп. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанола (3,87 г, 75%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=297,0$  (M+H).

Стадия 2: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-Фтор-5-(гидроксиметил)-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанол

[0412] (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанол (3,87 г, 13,0 ммоль) и ацетат натрия (3,21 г, 39,0 ммоль) растворили в этаноле (80 мл). Прибавляли палладий (10% на угле, 690 мг, 0,65 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50 фунтов на кв. дюйм в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат выпарили досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в EtOAc) с получением (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанола (2,63 г, 89%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=229,1$  (M+H).

Стадия 3: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[Бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанол

[0413] Указанное в заголовке соединение получали из (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанола (2,62 г, 11,5 ммоль), следуя методике, описанной в Примере 47, стадии 2, перемешивая при комн. темп. в течение 2 ч. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси гексанов) дала получить (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[Бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанол (4,79 г, 79%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=531,2$  (M+H).

Стадия 4: [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-Фтор-5-(гидроксиметил)-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентокси]фосфиновая кислота

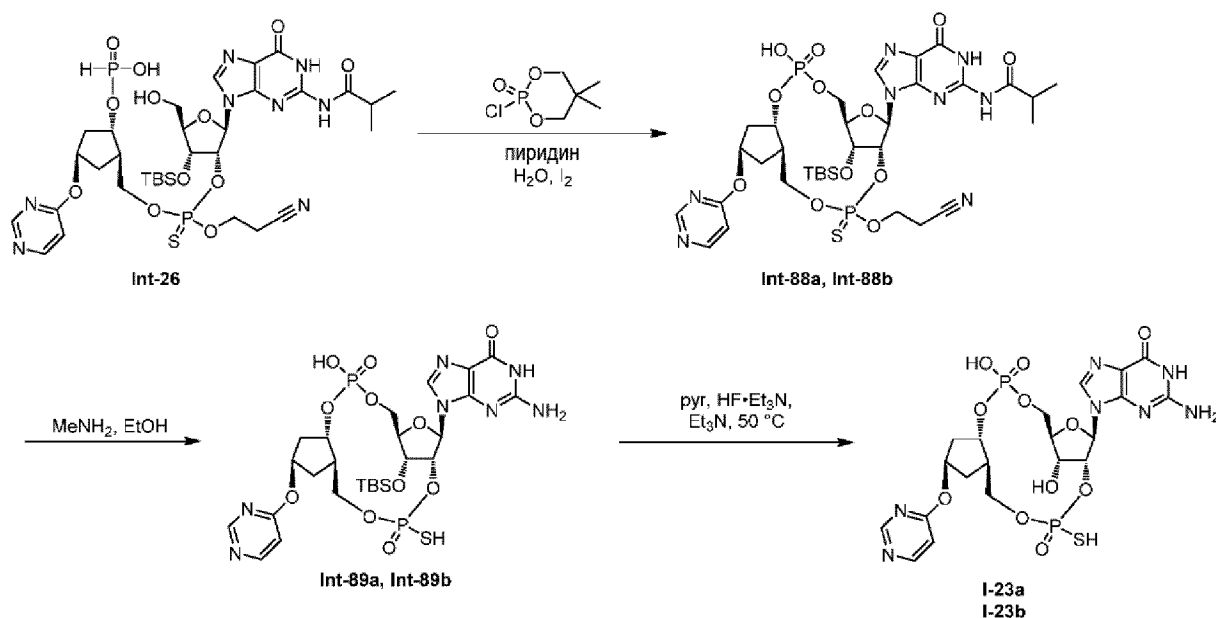
[0414] К раствору (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[Бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанола (4,78 г, 9,0 ммоль) в пиридине (80,0 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли дифенилфосфит (3,46 мл, 18,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 ч. Затем раствор охлаждали до 0 °C и прибавляли воду (5,0 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 1 ч при комн. темп. Данную смесь концентрировали досуха, и остаток концентрировали из сухого толуола (2 × 15 мл). Полученный остаток затем растворили в воде (5,5 мл) и AcOH (21 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Раствор затем концентрировали досуха, и неочищенный продукт повторно растворили в метаноле (10 мл) и TEA (2 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Раствор затем

концентрировали, и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ) с получением [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентокси]фосфиновой кислоты в виде *N*, *N*-диэтилэтаноаминовой соли (2,22 г, 63%). ЖХ-МС (АА):  $m/z$ =293,1 ( $M+H$ );  $^1H$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  8,53 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,62 (с, 0,5H), 6,06 (с, 0,5H), 4,83 (дт,  $J=51,4$ , 4,0 Гц, 1H), 4,58-4,39 (м, 2H), 3,72-3,65 (м, 2H), 3,15 (к,  $J=7,3$  Гц, 6H), 2,46-2,29 (м, 2H), 1,51-1,44 (м, 1H), 1,29 (т,  $J=7,3$  Гц, 9H);  $^{31}P$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  3,44 (с, 1P).

#### Пример 48

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-23a и I-23b



Стадия 1: N-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианэтоксидо)-2-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианэтоксидо)-2-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 88a, Промежуточное соединение 88b

[0415] Промежуточное соединение 26 (730 мг, 0,84 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), а затем поместили под вакуум на 15

мин. Остаток растворили в пиридине (30 мл) в атмосфере аргона. Затем прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (563 мг, 2,93 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,53 мл) с последующим прибавлением йода (276 мг, 1,09 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере аргона в течение 8 мин. Прибавляли тиосульфат натрия (177 мг, 1,09 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 15 мин. Прибавляли сухой толуол (15 мл) и концентрировали. Остаток концентрировали из сухого толуола (2×15 мл). Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-50% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 мМ)) с получением **Промежуточного соединения 88a** в виде первого элюируемого пика (81 мг, 11%) и **Промежуточного соединения 88b** в виде второго элюируемого пика (111 мг, 15%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=871,2$  (M+H).

Стадия 2 и 3: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или

2-амино-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, I-23a

[0416] **I-23a** получали из **Промежуточного соединения 88a**, следуя методикам, описанным в **Примере 14**, стадиях 3 и 4. ЖХ-МС (АА):  $m/z=634,1$  (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,65 (с, 1H), 8,41 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,89 (дд,  $J=1,0, 6,1$  Гц, 1H), 6,01 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 5,47-5,39 (м, 2H), 4,94-4,86 (м, 1H), 4,58 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,39-4,36 (м, 1H), 4,18-4,13 (м, 2H), 4,06 (к,  $J=9,7$  Гц, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,16 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,54-2,43 (м, 3H), 2,42-2,32 (м, 1H), 1,63-1,54 (м, 1H), 1,23 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  58,91 (с, 1P), -0,65 (с, 1P).

Стадия 2 и 3: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или

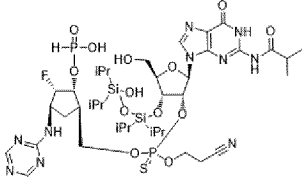
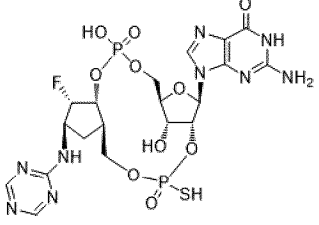
2-амино-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, I-23b

[0417] **I-23b** получали из **Промежуточного соединения 88b**, следуя методикам, описанным в **Примере 14**, стадиях 3 и 4. ЖХ-МС (АА):  $m/z=634,1$  (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,69 (с, 1H), 8,45 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,86 (дд,  $J=6,1, 1,1$  Гц, 1H), 6,05 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,53-5,41 (м, 2H), 4,88-4,82 (м, 2H), 4,44-4,41 (м, 1H), 4,26-4,14 (м, 2H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,19 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,58-2,44 (м, 3H), 2,35-2,27 (м, 1H), 1,70-1,63

(м, 1H), 1,28 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  52,93 (с, 1P), -0,62 (с, 1P).

#### Пример 48А

[0418] Перечисленное ниже соединение получали, как описано в Примере 48, начиная со стадии 1, замещая промежуточное соединение, проиллюстрированное в таблице, **Промежуточным соединением 26**.

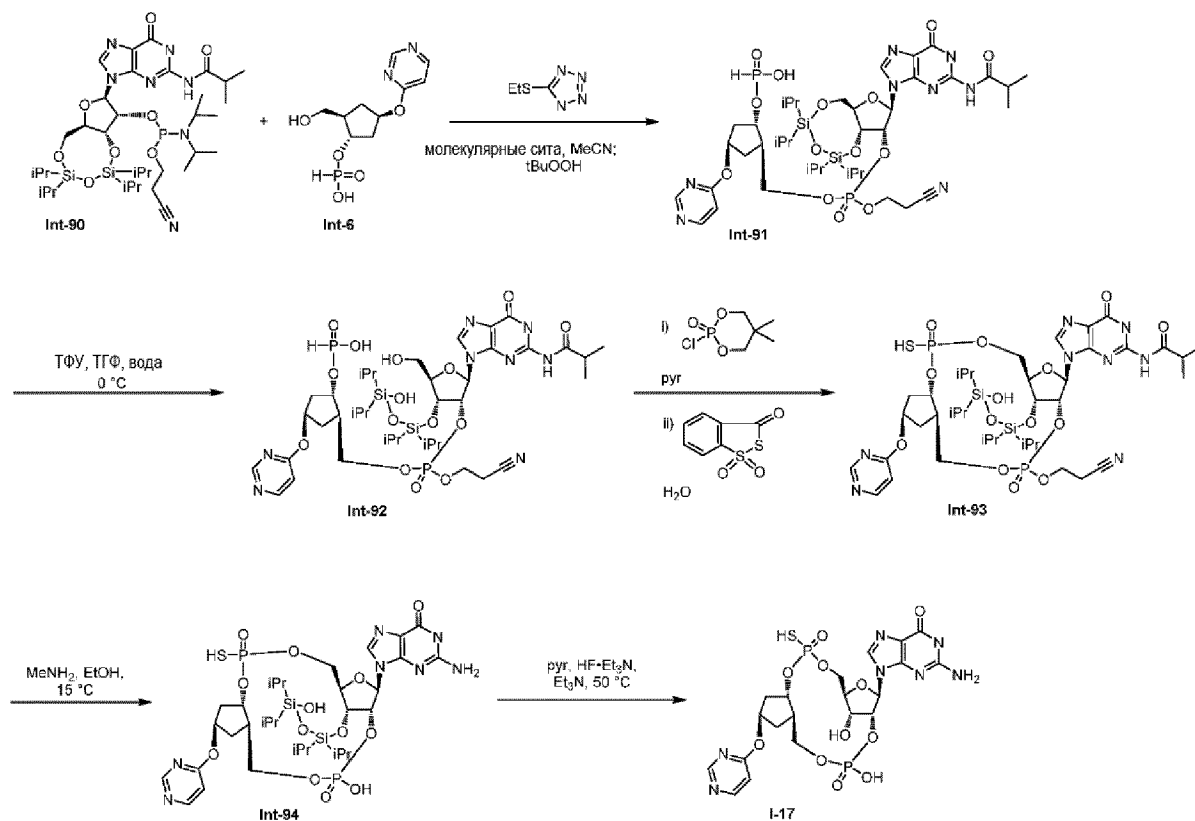
| Соединение   | Форма соли            | Промежуточное соединение                                                                             | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                                      | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-42*</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <br><b>Int-159</b> | <br>ЖХ-МС (AA):<br>$m/z=652,4$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$<br>8,65 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,67-5,61 (м, 1H), 5,17 (д, $J=51,5$ Гц, 1H), 4,85-4,81 (м, 1H), 4,73 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,53-4,41 (м, 2H), 4,35-4,23 (м, 2H), 4,12-3,99 (м, 2H), 3,24 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,69-2,53 (м, 2H), 1,72-1,49 (м, 1H), 1,32 (т, $J=7,3$ Гц, 18H)<br>$^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$<br>52,92 (с, 1P), -1,30 (с, 1P). |

\* На Стадии 2 28% водный раствор гидроксида аммония использовали вместо  $\text{MeNH}_2$ .

#### Пример 49

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, **I-17**



Стадия 1: (1R,2S,4S)-2-({[(2-цианозтокси)({(6aS,8S,9S,9aS)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 91

[0419] Смесь **Промежуточного соединения 6** (500 мг, 1,82 ммоль) и **Промежуточного соединения 90** (1,87 г, 2,36 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×30 мл), прибавляли молекулярные сита (1,50 г), и данную смесь затем суспендировали в ACN (10 мл) в атмосфере азота. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1H-тетразол (709 мг, 5,45 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), растворили в ACN (5,00 мл) и прибавляли к реакционной смеси в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 50 мин. Прибавляли *трет*-бутилгидропероксид (0,99 мл, 5,45 ммоль)), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Растворитель выпарили, и данный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% MeOH в ДХМ) с получением (1R,2S,4S)-2-({[(2-цианозтокси)({(6aS,8S,9S,9aS)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфата, **Промежуточного соединения 91** (1,40 г, 70%) в виде белого твердого вещества. HRMS:  $m/z=985,4592$  (M+H).

Стадия 2: (1R,2S,4S)-2-({[(2-цианозтокси)({(2S,3S,4S,5S)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-

дигидро-9H-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 92

[0420] Раствор **Промежуточное соединение 91** (1,00 г, 1,01 ммоль) в ТГФ/вода (4/1, 16,6 мл) охладили до 0 °С и по каплям прибавляли ТФУ (2,18 мл, 33,3 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °С в течение 2 ч. Порциями прибавляли гидрокарбонат натрия до тех пор, пока pH не стал равен 7, затем данную реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. Прибавили воду (20 мл) и EtOAc (20 мл). После разделения фаз водный слой промывали дополнительными порциями EtOAc (2х). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпарили. Неочищенный материал объединяли с материалом, полученным в результате другой реакции, проведенной при загрузке 400 мг, и смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 92** (770 мг, 54%). HRMS:  $m/z=1003,3994$  (M+H).

Стадия 3: N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтокси)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтокси)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 93

[0421] **Промежуточное соединение 92** (530 мг, 0,528 ммоль) концентрировали из сухого пиридина (3 х ~ 10 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, а затем растворили в пиридине (13,2 мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (339 мг, 1,84 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 ч. Прибавляли воду (0,331 мл, 18,4 ммоль) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (126 мг, 0,633 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в атмосфере азота в течение 30 мин. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта в виде главного единичного диастереомера, который очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-100% ACN с 0,1% TEA/вода, затем лиофилизировали с получением **Промежуточного соединения 93** в виде белого твердого вещества (310 мг, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,65-13,28 (м, 1H), 12,34-12,18 (м, 1H), 8,77-8,73 (м, 1H), 8,48-8,44 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,81-6,67 (м, 1H), 6,09-5,92 (м, 2H), 5,51-5,39 (м, 1H), 4,91-4,76 (м, 1H), 4,75-4,66 (м, 1H), 4,38-4,20 (м, 2H), 4,17-3,75 (м, 5H), 3,73-3,60 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,44-2,25 (м, 4H), 2,21-2,05 (м, 1H), 1,52-1,37 (м, 1H), 1,10-0,98 (м, 34H).

Стадия 4: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-



илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточное соединение 94

[0422] **Промежуточное соединение 93** (310 мг, 0,304 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 10,0 мл, 20,0 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться в атмосфере азота при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и объединили с реакционной смесью с загрузкой 120 мг. Неочищенную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали препаративной ВЭЖХ (ACN /вода с 0,1% NH<sub>4</sub>OH/ 0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> с получением **Промежуточного соединения 94** в виде аммониевой соли (253 мг, 65%), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,70-10,62 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,49 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,40-7,06 (м, 5H), 6,93 (дд, *J*=0,9, 5,9 Гц, 1H), 6,66-6,53 (м, 1H), 5,89 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,52-5,44 (м, 1H), 5,40-5,31 (м, 1H), 4,86-4,78 (м, 1H), 4,72 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 4,02 (уш. т, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,85-3,75 (м, 3H), 2,42-2,14 (м, 5H), 1,42-1,30 (м, 1H), 1,09-0,98 (м, 28H), 0,91-0,82 (м, 2H).

Стадия 5: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он I-17

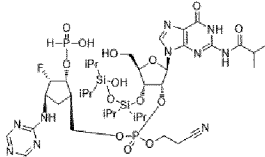
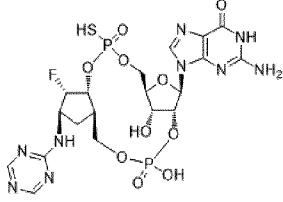
[0423] **Промежуточное соединение 94** (117 мг, 0,128 ммоль) переносили в пиридин (0,644 мл) с получением суспензии. Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,171 мл, 1,03 ммоль) с последующим прибавлением ТЕА (1,64 мл, 11,6 ммоль). Реакционную смесь герметично закрыли в пропиленовой пробирке и оставили перемешиваться при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (2,46 мл), и прибавляли раствор CaCl<sub>2</sub> (297 мг, 2,57 ммоль) в воде (2,46 мл). Мутную белую смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 60 мин. Суспензию отфильтровали через целит, и целит промывали водой (5×5 мл). Прозрачный водный фильтрат концентрировали до твердого остатка. HF не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенное соединение адсорбировали на целит и очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-10% ACN в водном растворе ацетата триэтиламония (10 mM)) с получением чистого **I-17** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (50 мг, 47%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=634,0 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,59 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,70 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,95 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,38-5,29 (м, 2H), 4,95 (квин, *J*=6,8 Гц, 1H), 4,56 (д, *J*=4,1 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 1H),

4,35-4,27 (м, 1H), 4,06 (уш. дд,  $J=2,8$ , 12,0 Гц, 1H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,78 (тд,  $J=5,5$ , 10,7 Гц, 1H), 3,14-3,07 (м, 16H), 2,55-2,30 (м, 3H), 2,25 (тд,  $J=7,0$ , 14,2 Гц, 1H), 1,64-1,56 (м, 1H), 1,19 (т,  $J=7,3$  Гц, 24H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,13 (с, 1P), -0,80 (с, 1P).

#### Пример 49А

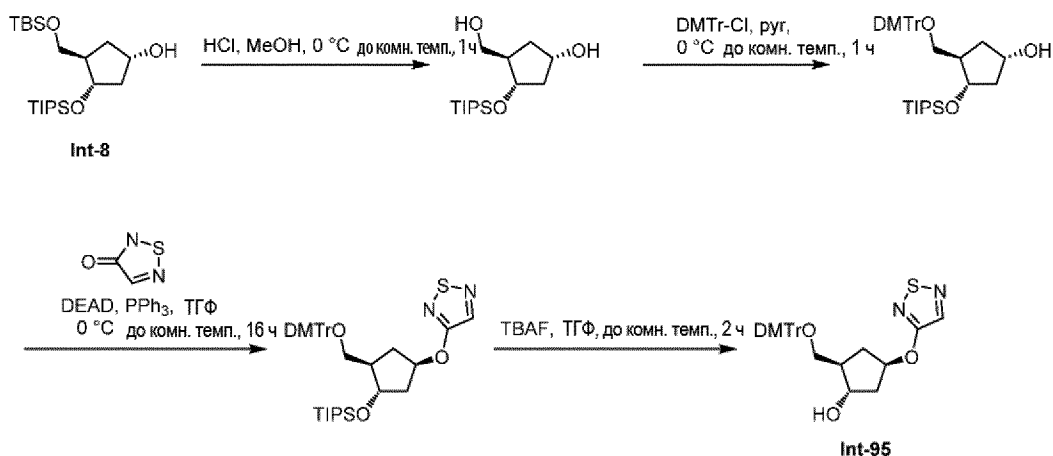
[0424] Перечисленное ниже соединение получали, как описано в Примере 49, следуя стадиям 3, 4 и 5, замещая промежуточное соединение, проиллюстрированное в таблице,

#### Промежуточным соединением 92.

| Соединение  | Формат соли           | Промежуточное соединение                                                                             | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                    | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-43</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <br><b>Int-160</b> | <br>ЖХ-МС (AA):<br>$m/z=652,1$ (M+H) | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,62 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,56-5,48 (м, 1H), 5,25 (уш. д, $J=2,2$ Гц, 0,5H), 5,12 (д, $J=2,0$ Гц, 0,5H), 4,98-4,84 (м, 1H), 4,62 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 2H), 4,43-4,34 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,20 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,64-2,53 (м, 2H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 54,62 (с, 1P), -1,12 (с, 1P). |

#### Пример 50

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-(1,2,5-тиадиазол-3-илокси)циклопентанол, Промежуточное соединение 95



Стадия 1: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентан-1-ол

[0425] Раствор **Промежуточного соединения 8** (16,1 г, 40,0 ммоль) в метаноле (650 мл) прибавляли медленно к смеси концентрированной соляной кислоты (6,7 мл, 80 ммоль) и метанола (650 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Прибавляли воду (50 мл) и гидрокарбонат натрия (15,0 г, 178 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 10 мин. Растворители выпарили, и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 23%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=289,2$  (M+H).

Стадия 2: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентан-1-ол

[0426] Раствор (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентан-1-ола (2,60 г, 9,01 ммоль) в пиридине (30 мл), охлажденном до 0 °С, и прибавляли раствор DMTrCl (4,02 г, 11,3 ммоль) в пиридине (15,0 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °С в течение 15 мин, затем оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Прибавляли MeOH (20 мл), и растворитель выпарили, затем концентрировали из толуола (2×50 мл). Неочищенный остаток разбавили ДХМ (100 мл) и насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). После разделения фаз водную фазу экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (от 0:1 до 1:1 EtOAc:гексан с 0,5% ТЕА) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 81%) в виде пенообразного твердого вещества. ЖХ-МС (АА):  $m/z=589,3$  (M-H).

Стадия 3: 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)окси)-1,2,5-тиадиазол

[0427] (1*S*,3*R*,4*S*)-3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентан-1-ол (1,50 г, 2,54 ммоль), 1,2,5-тиадиазол-3(2*H*)-он

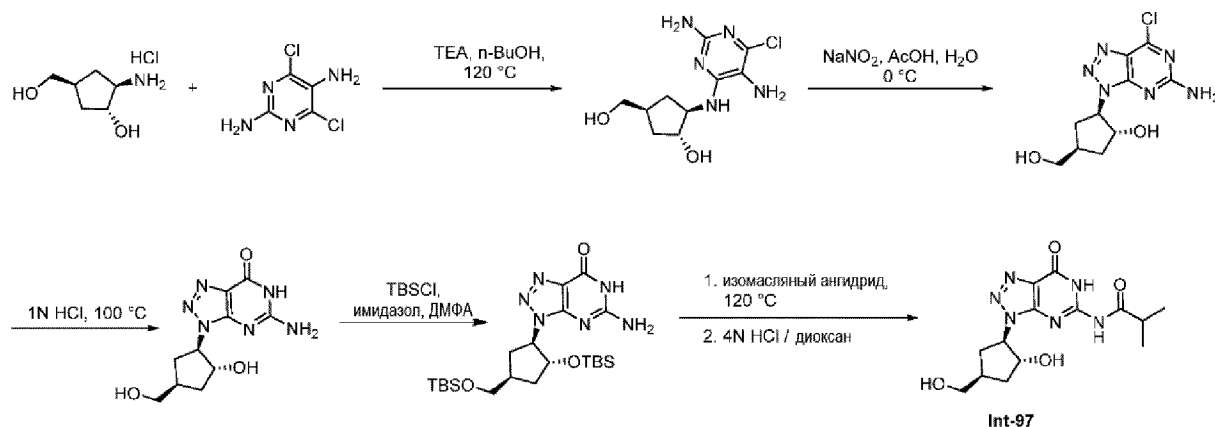
(311 мг, 3,05 ммоль) и трифенилфосфин (766 мг, 2,92 ммоль) растворили в ТГФ (30 мл), и данную реакционную смесь охладил до 0 °С. По каплям прибавляли DEAD (0,440 мл, 2,79 ммоль), и реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Растворители выпарили, и неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 15% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,38 г, 81%) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (FA):  $m/z=673,3$  (М-Н).

Стадия 4: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-(1,2,5-тиадиазол-3-илокси)циклопентанол, Промежуточное соединение 95

[0428] К раствору 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси) метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)окси)-1,2,5-тиадиазола (1,26 г, 1,87 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) при 0 °С прибавляли гидрат фторида тетрабутиламмония (626 мг, 2,24 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 2 ч. Прибавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия, и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2х), промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпарили. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (866 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (AA):  $m/z=517,1$  (М-Н).

#### Пример 51

N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид, Промежуточное соединение 97



Стадия 1: (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-диамино-6-метил-пиримидин-4-ил)амино]-4-(гидроксиметил)циклопентанол

[0429] К раствору (1*R*,2*R*,4*S*)-2-амино-4-(гидроксиметил)циклопентанола гидрохлорида (30,0 г, 228 ммоль) в *n*-BuOH (250 мл) прибавляли 4,6-дихлорпиримидин-2,5-диамин (61,2 г, 342 ммоль) и TEA (50 мл). Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 48 ч. Растворитель выпаривали в вакууме, и темный остаток разделили между 250 мл каждого из ДХМ и воды. Водную фазу дважды промывали порциями по 200 мл ДХМ. Водный раствор затем смешивали с ионообменной смолой Dowex SBR (OH-) до pH=7. Смолу удаляли фильтрованием, и

основной фильтрат упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:MeOH 10:1) с получением (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-диамино-6-метил-пиримидин-4-ил)амино]-4-(гидроксиметил)циклопентанола в виде желтого масла (48,0 г, 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 6,36 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 5,62 (уш. с, 2H), 4,77 (уш. с, 1H), 4,54 (т, *J*=5,1 Гц, 1H), 3,96-4,10 (м, 1H), 3,78-3,92 (м, 2H), 3,20-3,35 (м, 3H), 2,14 (квин, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,43-1,56 (м, 1H), 1,03-1,18 (м, 1H).

Стадия 2: (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-амино-7-хлор-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-(гидроксиметил)циклопентанол

[0430] Раствор (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-диамино-6-метил-пиримидин-4-ил)амино]-4-(гидроксиметил)циклопентанола (48,0 г, 175 ммоль) в воде (500 мл) и ледяной уксусной кислоте (110 мл) охладили до 0°C в атмосфере азота. К нему прибавляли по каплям раствор нитрита натрия (15,6 г, 227 ммоль) в воде (50 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и данный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:MeOH=10:1) с получением (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-амино-7-хлор-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-(гидроксиметил)циклопентанола в виде желтого твердого вещества (42,0 г, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,59 (уш. с, 2H), 5,14 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,68-4,78 (м, 1H), 4,61 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,43-4,54 (м, 1H), 3,38 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,29-2,39 (м, 1H), 2,14-2,26 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 2H), 1,63-1,75 (м, 1H).

Стадия 3: 5-амино-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он

[0431] Раствор (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-амино-7-хлор-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-(гидроксиметил)циклопентанола (42,0 г, 147 ммоль) в 1 N HCl (200 мл) нагревали до кипения в течение 5 ч. Растворитель концентрировали в вакууме с получением 5-амино-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества. (35 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,91 (с, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,58 (дт, *J*=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,45 (к, *J*=7,0 Гц, 1H), 3,36 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,23-3,60 (уш. с, 2H), 2,24-2,34 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 1H), 1,74-1,90 (м, 2H), 1,59-1,71 (м, 1H).

Стадия 4: 5-амино-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопентил]-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он

[0432] К суспензии 5-амино-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она (23 г, 86,3 ммоль) в ДМФА (200 мл) прибавляли TBSCl (38,8 г, 258 ммоль) и имидазол (17,5 г, 258 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 4 ч. Смесь вылили в воду (600 мл), экстрагировали EtOAc (200 мл x 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc=1: 1) с получением 5-амино-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-[[трет-бутил(диметил)силил] оксиметил]циклопентил]-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она в виде белого твердого вещества (38 г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,83 (уш. с, 1H), 6,70 (уш. с, 2H), 4,81 (дт, *J*=10,5, 7,7 Гц, 1H), 4,63 (к, *J*=7,0 Гц,

1H), 3,62 (уш. д,  $J=5,7$  Гц, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 0,92 (с, 9H), 0,74 (с, 9H), 0,09 (с, 6H), -0,14 (с, 3H), -0,22 (с, 3H).

Стадия 5: N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопентил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид

[0433] Суспензию 5-амино-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопентил]-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она (38,0 г, 76,8 ммоль) в изомасляном ангидриде (150 мл) нагревали при 120°C в течение 3 ч, затем оставили охлаждаться до комн. темп. Прибавляли PE (300 мл), и данную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем отфильтровали. Твердое вещество растирали с EtOAc (100 мл) и сушили при пониженном давлении с получением N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопентил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид в виде белого твердого вещества (37 г, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12,29 (уш. с, 1H), 8,39 (с, 1H), 5,07 (дт,  $J=10,8$ , 7,6 Гц, 1H), 4,92 (к,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,91 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,29 (дт,  $J=13,4$ , 6,7 Гц, 1H), 2,10 (ддд,  $J=13,3$ , 9,4, 7,3 Гц, 1H), 1,60 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H), 1,21 (с, 9H), 1,02 (с, 9H), 0,37 (с, 6H), 0,15 (с, 3H), 0,00 (с, 3H).

Стадия 6: N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид, Промежуточное соединение 97

[0434] Раствор N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопентил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид (42,0 г, 74,3 ммоль) и 4*N* HCl/диоксана (20 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь объединили с аналогичной реакционной смесью с загрузкой 1 г. Объединенные смеси концентрировали, растирали с EtOAc (100 мл) и отфильтровали с получением N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид, **Промежуточного соединения 97**, в виде белого твердого вещества (23 г, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,27 (с, 1H), 11,95 (с, 1H), 5,28 (м, 1H), 4,76 (дт,  $J=10,2$ , 7,5 Гц, 1H), 4,56 (к,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,85 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,17 (д,  $J=6,7$  Гц, 6H).

#### Пример 52

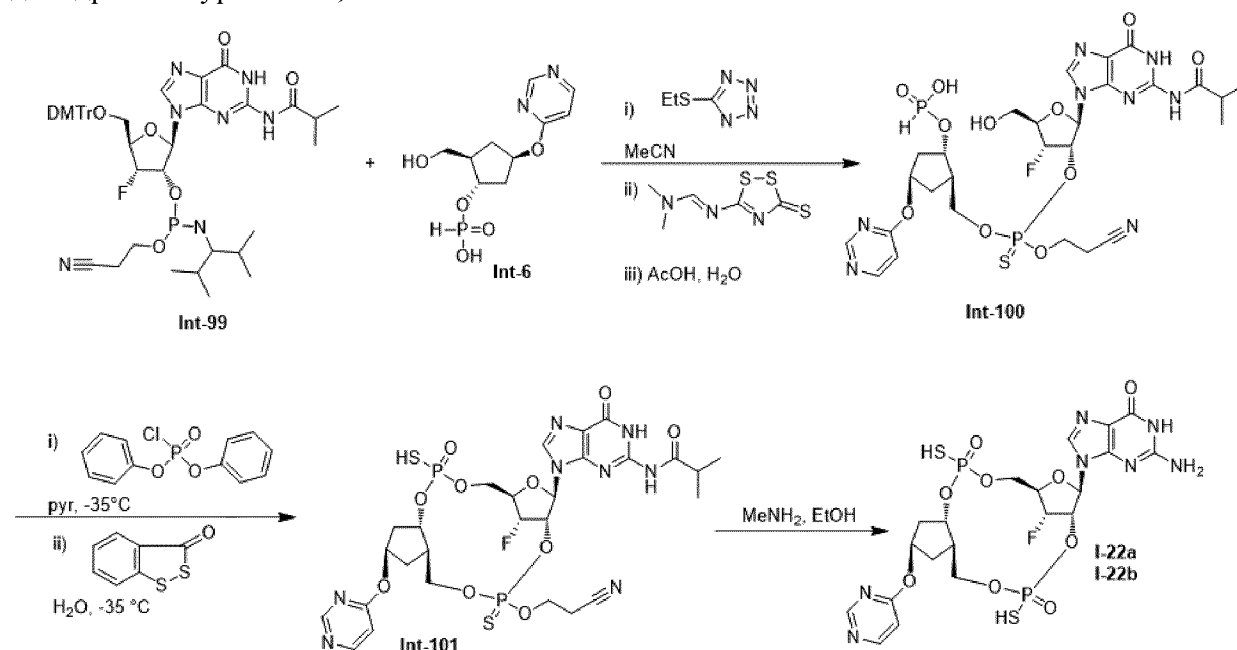
2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-

(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-22a и I-22b



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианозетокси)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианозетокси)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 100

[0435] Смесь [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-пиримидин-4-илокси-циклопентокси] фосфиновой кислоты (**Промежуточное соединение 6**, 56,0 мг, 0,204 ммоль) и *N*-[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-3-[2-цианозетокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамида (**Промежуточное соединение 99**, 224 мг, 0,261 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×20 мл). Остаток затем растворили в ACN (0,765 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (81,6 мг, 0,627 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), затем растворили в ACN (0,348 мл) и прибавляли к реакционной смеси в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 40 мин. К данной реакционной смеси прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-

1,2,4-дитиазолин-3-тион (51,4 мг, 0,250 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Остаток растворили в уксусной кислоте (0,829 мл, 14,5 ммоль) и воде (0,207 мл, 11,5 ммоль), обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин, затем оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавляли толуол (15 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (2×15 мл), а затем сушили в вакууме в течение 10 минут. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 100** (120 мг, 77%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (АА):  $m/z=761,1$  (M+H).

Стадия 2: *N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтокси)-16-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид и

*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтокси)-16-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, и

*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтокси)-16-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, и

*N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтокси)-16-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 101

[0436] Дифенилхлорфосфат (0,546 мл, 2,63 ммоль) прибавляли к пиридину (8,00 мл, 98,9 ммоль) при -35 °С. **Промежуточное соединение 100** (100 мг, 0,131 ммоль) концентрировали из пиридина (2×5 мл), переносили в ДХМ (5,33 мл) и прибавляли к данной реакционной смеси. Прибавляли пиридин (1,33 мл, 16,5 ммоль) к реакционной смеси, и перемешивание продолжили при -35 °С в течение 40 мин. Прибавляли 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он (44,2 мг, 0,263 ммоль) и воду (0,0947 мл, 5,26 ммоль) при -35 °С. Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Прибавляли тиосульфат натрия (107 мг, 0,657 ммоль) в воде (0,500 мл) при 0 °С, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 5 мин. Летучий растворитель удалили выпариванием, данный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 101** в виде смеси диастереомеров, содержащую примеси, которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он



или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

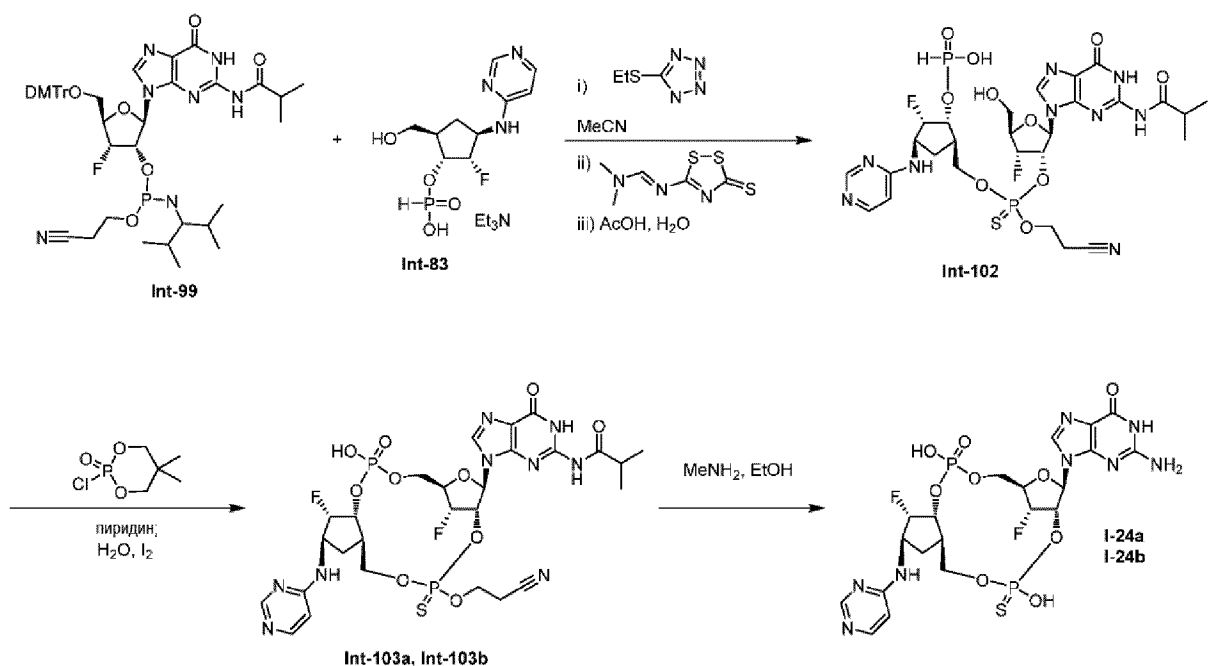
2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-22a и I-22b

[0437] К Промежуточному соединению **101** (100 мг, 0,1291 ммоль) прибавляли метиламин (33% в EtOH, 0,643 мл, 5,16 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0%-100% ACN в водн. растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением неочищенный продукт, который затем очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией 10-100% ACN в водн. растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением N, N-диэтилэтанаминовой соли **I-22a** в виде первого элюируемого главного продукта (3,5 мг, 3%), ЖХ-МС (ФА):  $m/z=652,1$  (M+H),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,54 (с, 1H), 8,29 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,75 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 5,95 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,27-5,38 (м, 2H), 4,87-5,01 (м, 1H), 4,28 (т,  $J=12,1$  Гц, 1H), 3,86-4,06 (м, 2H), 3,75 (м, 1H), 3,05 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,25-2,48 (м, 5H), 1,42-1,55 (м, 1H), 1,13 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H),  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  58,59 (с, 1P), 54,01 (с, 1P); и N, N-диэтилэтанаминовой соли **I-22b** в виде второго главного элюируемого продукта (6,8 мг, 5%), ЖХ-МС (ФА):  $m/z=652,1$  (M+H),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,52 (с, 1H), 8,28 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,65 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,20-5,34 (м, 2H), 4,86 (квин,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,28 (ддд,  $J=11,2, 8,7, 2,3$  Гц, 1H), 3,96 (уш. д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 3,85 (уш. с, 1H), 3,69-3,80 (м, 1H), 3,02 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,24-2,47 (м, 4H), 2,10-2,22 (м, 1H), 1,42-1,60 (м, 1H), 1,10 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H),  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,08 (с, 1P), 53,20 (с, 1P).

#### Пример 53

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он I-24a и I-24b



Стадия 1: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-(2-цианоэтокс)]({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат и

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-цианоэтокс)]({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 102

[0438] [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-Фтор-5-(гидроксиметил)-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновую кислоту (**Промежуточное соединение 83**, 330 мг, 0,841 ммоль) и *N*-[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-3-[2-цианоэтокс-(диизопропиламино)фосфанил]окси-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамид (**Промежуточное соединение 99**, 950 мг, 1,11 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×20 мл). Остаток затем растворили в ACN (2,90 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (274 мг, 2,10 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), затем растворили в ACN (1,40 мл) и прибавляли к реакционной смеси в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (207 мг, 1,01 ммоль) и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Остаток растворили в уксусной кислоте (3,50 мл, 60,0 ммоль) и воде (0,860 мл, 48,0 ммоль), обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин, затем оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1,5 ч. Прибавляли толуол (15 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (2×15 мл), а затем сушили в вакууме в течение 10 минут.

Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 102** (620 мг, 95%) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (АА):  $m/z=778,2$  (M+H).

Стадия 2: N-{9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксидифтор-2-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксидифтор-2-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид

[0439] **Промежуточное соединение 102** (100 мг, 0,129 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин и растворили в пиридине (4,17 мл) в атмосфере аргона. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (86,5 мг, 0,450 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,081 мл, 4,50 ммоль) и йод (42,5 мг, 0,167 ммоль) и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 10 мин. Прибавляли тиосульфат натрия (27,2 мг, 0,167 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 15 мин. Прибавляли толуол (15 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток концентрировали из толуола (15 мл), а затем сушили в вакууме в течение 15 мин. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-30% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 103a** в виде первого элюируемого диастереомера (30 мг, 30%) и **Промежуточного соединения 103b** (40 мг, 40%) в виде второго элюируемого диастереомера ЖХ-МС (АА):  $m/z=776,2$  (M+H).

Стадия 3: 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он I-24a

[0440] **Промежуточное соединение 103a** (30 мг, 0,039 ммоль) растворили в растворе метиламина (33% в EtOH, 1,16 мл, 9,32 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и прибавляли 10 mM ацетата триэтиламмония с 1% ACN (10 мл) и выпарили (2х). Остаток адсорбировали на целит. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-10% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-24a** в виде соли TEA (8 мг, 28%) ЖХ-МС (АА):

$m/z=653,1$  (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,36 (уш. д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,83 (уш. д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,47-6,38 (м, 1H), 5,91 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,70-5,54 (м, 1H), 5,32 (дд,  $J=3,1$ , 53,8 Гц, 1H), 4,99 (дд,  $J=1,0$ , 51,8 Гц, 1H), 4,74-4,65 (м, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 4,21-4,13 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,94-3,82 (м, 2H), 3,03 (к,  $J=7,3$  Гц, 6H), 2,57-2,39 (м, 3H), 1,47-1,39 (м, 1H), 1,10 (т,  $J=7,3$  Гц, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta=55,13$  (с, 1P), -1,50 (с, 1P).

Стадия 4: 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-10-сульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-24b

[0441] Промежуточное соединение **103b** обрабатывали способом, аналогичным, указанному в методике выше, с получением **I-24b** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (4 мг, 12%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=653,1$  (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,45 (с, 1H), 8,08 (уш. д,  $J=4,5$  Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,48-6,40 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 5,85-5,70 (м, 1H), 5,50 (дд,  $J=53,8$ , 3,3 Гц, 1H), 5,13 (д,  $J=52,0$  Гц, 1H), 4,82-4,68 (м, 1H), 4,38-4,29 (м, 2H), 4,26-4,19 (м, 1H), 4,12-4,06 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 4H), 2,67-2,55 (м, 3H), 1,64-1,54 (м, 1H), 1,33-1,23 (м, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  53,14 (с, 1P), -1,49 (с, 1P).

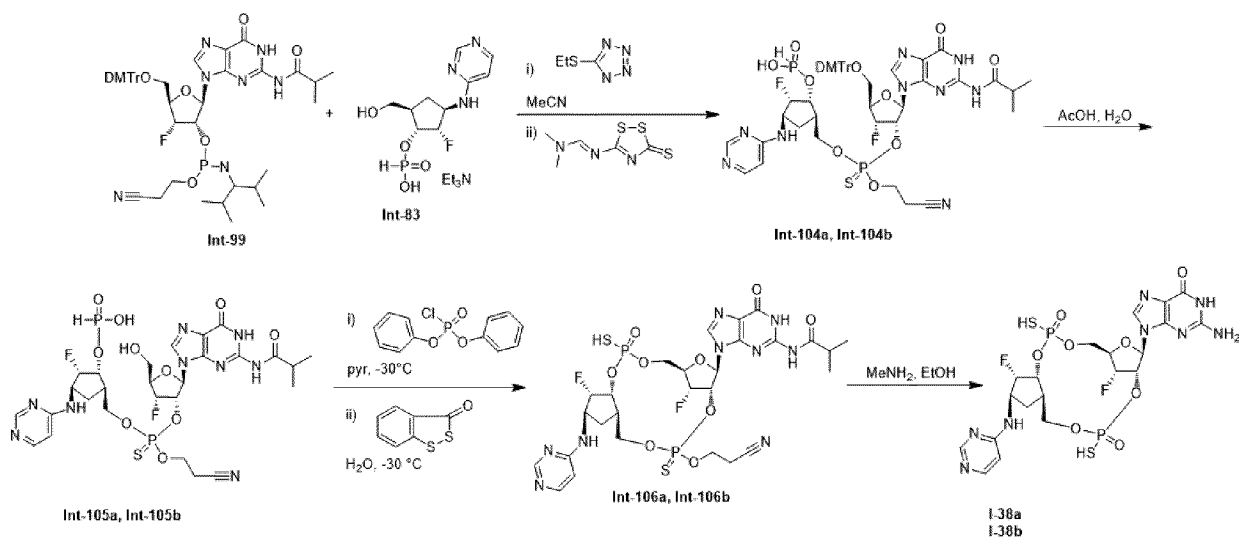
#### Пример 54

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-38a и I-38b



Стадия 1: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-фтор-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозетокси)фосфоротиоил]окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат и

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-4-фтор-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозетокси)фосфоротиоил]окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат Промежуточное соединение 104a и Промежуточное соединение 104b

[0442] [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-Фтор-5-(гидроксиметил)-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентокси]фосфиновая кислота (**Промежуточное соединение 83**, 383 мг, 0,976 ммоль) и *N*-[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-3-[2-цианозетокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-4-фтор-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамид (**Промежуточное соединение 99**, 1,08 г, 1,26 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×20 мл). Остаток затем растворили в ACN (3,35 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (318 мг, 2,44 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×10 мл), затем растворили в ACN (1,67 мл) и прибавляли к реакционной смеси в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (241 мг, 1,17 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь разделили между 15% н-бутанолом/водой (250 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделили, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпарили. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-50% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 104a** в виде первого элюируемого пика (233 мг, 22%) и **Промежуточного соединения 104b** в виде второго элюируемого пика (277 мг, 26%). ЖХ-МС (FA): *m/z*=1078,3 (M-H).

Стадия 2: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-(2-цианозетокси)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-

(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат или

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-цианоэтокси)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил]окси}метил)-2-фтор-3-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфонат, Промежуточное соединение 105a

[0443] **Промежуточное соединение 104a** (233 мг, 0,216 ммоль) растворили в уксусной кислоте (4,00 мл) и воде (1,00 мл) и оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Растворители выпарили, и остаток концентрировали из толуола (3х). Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-30% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 105a** (81 мг, 48%) ЖХ-МС (FA):  $m/z=778,2$  (M+H).

Стадии 3 и 4: 2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

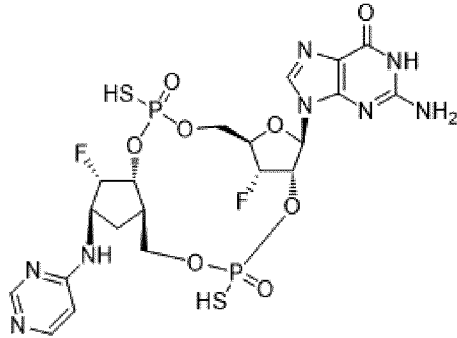
2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-иламино)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, **I-38a**

[0444] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 105a**, следуя методикам, описанным в Примере 52, стадиях 2 и 3. ЖХ-МС (AA):  $m/z=669,1$  (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD)  $\delta$  8,57 (уш. с, 1H), 7,94-7,78 (м, 2H), 6,78 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 5,92-5,72 (м, 2H), 5,28 (д,  $J=55,8$  Гц, 1H), 5,09 (д,  $J=52,5$  Гц, 1H), 4,57-4,38 (м, 3H), 4,09 (уш. д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 4,00 (уш. д,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,89 (уш. д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 2,58-2,41 (м, 3H), 1,58-1,48 (м, 1H). <sup>31</sup>P ЯМР (MeOD)  $\delta=55,86$  (с, 1P), 55,44 (с, 1P).

Пример 54A

[0445] Перечисленное ниже соединение (**I-38b**) получали, как описано в Примере 54, начиная со стадии 2, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 104a**

| Соед | Форма | Исходный | Конечное соединение/ | Данные ЯМР |
|------|-------|----------|----------------------|------------|
|------|-------|----------|----------------------|------------|

| инени<br>е | соли     | материал                            | Данные ЖХ-МС                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------|----------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-38b      | исходное | Промежуточное<br>соединение<br>104b |  <p>ЖХ-МС (АА): <math>m/z=669,1</math> (M+H)</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (MeOD)<br>$\delta$ 8,43 (с, 1H),<br>8,07-7,95 (м,<br>2H), 6,52 (уш. д,<br>$J=5,9$ Гц, 1H),<br>5,99 (д, $J=8,4$ Гц,<br>1H), 5,81-5,66<br>(м, 1H), 0,00 (дд,<br>$J=3,1, 54,3$ Гц,<br>1H), 4,89-4,73<br>(м, 2H), 4,60-<br>4,41 (м, 3H),<br>4,15-3,95 (м,<br>3H), 2,61-2,51<br>(м, 1H), 2,50-<br>2,39 (м, 1H), 1,51<br>(ддд, $J=4,6, 8,5,$<br>13,6 Гц, 1H); <sup>31</sup> P<br>ЯМР (MeOD)<br>$\delta=55,71$ (с, 1P),<br>55,11 (с, 1P). |

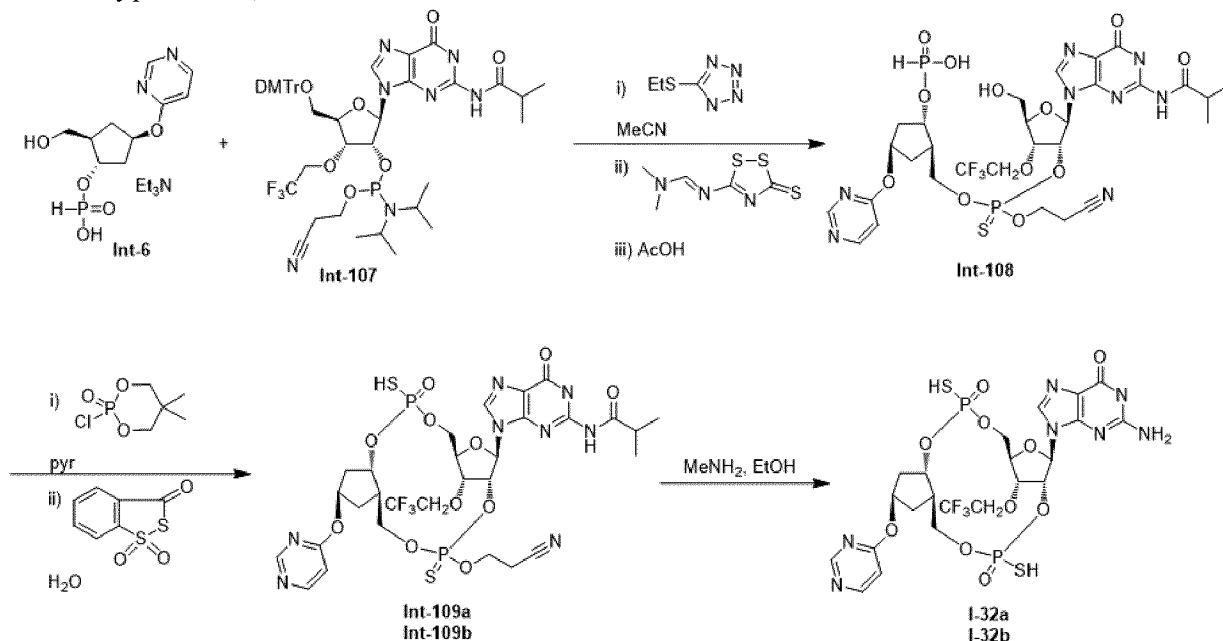
## Пример 55

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*SH*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*SH*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*SH*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанил-16-(2,2,2-трифторэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*SH*-пурин-6-он, I-32a и I-32b



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-цианоэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил]-2-метилпропанамином}фосфоротиоил)окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-цианоэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил]-2-метилпропанамином}фосфоротиоил)окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 108

[0446] Указанное в заголовке соединение получали, следуя методике, описанной в Примере 31, стадии 1, замещая **Промежуточное соединение 6** **Промежуточным соединением 23** и **Промежуточное соединение 107** *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-[2-цианоэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метилпропанамином с получением **Промежуточного соединения 108** в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (АА): *m/z*=841,2 (M+H).

Стадия 2: *N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил]-2-метилпропанамином} или

*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксидекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил]-2-метилпропанамином} или



метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-(2-цианоэтоксид)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидо-16-(2,2,2-трифторэтоксид)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-(2-цианоэтоксид)-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидо-16-(2,2,2-трифторэтоксид)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 109a, Промежуточное соединение 109b

[0447] Указанные в заголовке соединения получали из **Промежуточного соединения 108**, следуя методике, описанной в Примере 31, стадии 2. Очистка хроматографией на силикагеле (0-80% MeOH в EtOAc) дала получить **Промежуточное соединение 109a** в виде первого элюируемого продукта и **Промежуточное соединение 109b** в виде второго элюируемого продукта. ЖХ-МС (AA):  $m/z=855,2$  (M+H).

Стадия 3: 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-гидроксид-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидо-16-(2,2,2-трифторэтоксид)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-10-гидроксид-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидо-16-(2,2,2-трифторэтоксид)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-10-гидроксид-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидо-16-(2,2,2-трифторэтоксид)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-гидроксид-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидо-16-(2,2,2-трифторэтоксид)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он I-32a и I-32b

[0448] **Промежуточное соединение 109a** (63 мг, 0,074 ммоль) переносили в метиламин (33% в EtOH, 0,734 мл, 5,90 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0%-55% ACN в водн. растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией 10-100% ACN в водн. растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-32a** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (45 мг, 62%), ЖХ-МС (AA):  $m/z=732,1$  (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$

8,69 (с, 1H), 8,45 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 6,93 (дд,  $J=1,1, 6,1$  Гц, 1H), 6,05 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 5,59-5,47 (м, 2H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,63-4,57 (м, 1H), 4,54 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,52-4,23 (м, 3H), 4,18-4,08 (м, 2H), 3,89 (тд,  $J=2,9, 10,5$  Гц, 1H), 3,20 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,60-2,46 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,28 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  59,19 (с, 1P), 54,12 (с, 1P).

[0449] **Промежуточное соединение 109b** обрабатывали способом, аналогичным, указанному в методике выше, с получением **I-32b** в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА):  $m/z=732,1$  (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,69 (с, 1H), 8,46 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,87 (дд,  $J=1,0, 6,1$  Гц, 1H), 6,04 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,61-5,51 (м, 1H), 5,46 (тд,  $J=3,0, 6,1$  Гц, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,66 (д,  $J=4,3$  Гц, 1H), 4,63-4,58 (м, 1H), 4,55-4,25 (м, 3H), 4,13 (ддд,  $J=1,7, 4,3, 12,2$  Гц, 1H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,90 (тд,  $J=7,1, 10,4$  Гц, 1H), 3,20 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,61-2,46 (м, 3H), 2,43-2,34 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,28 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54,18 (с, 1P), 53,39 (с, 1P).

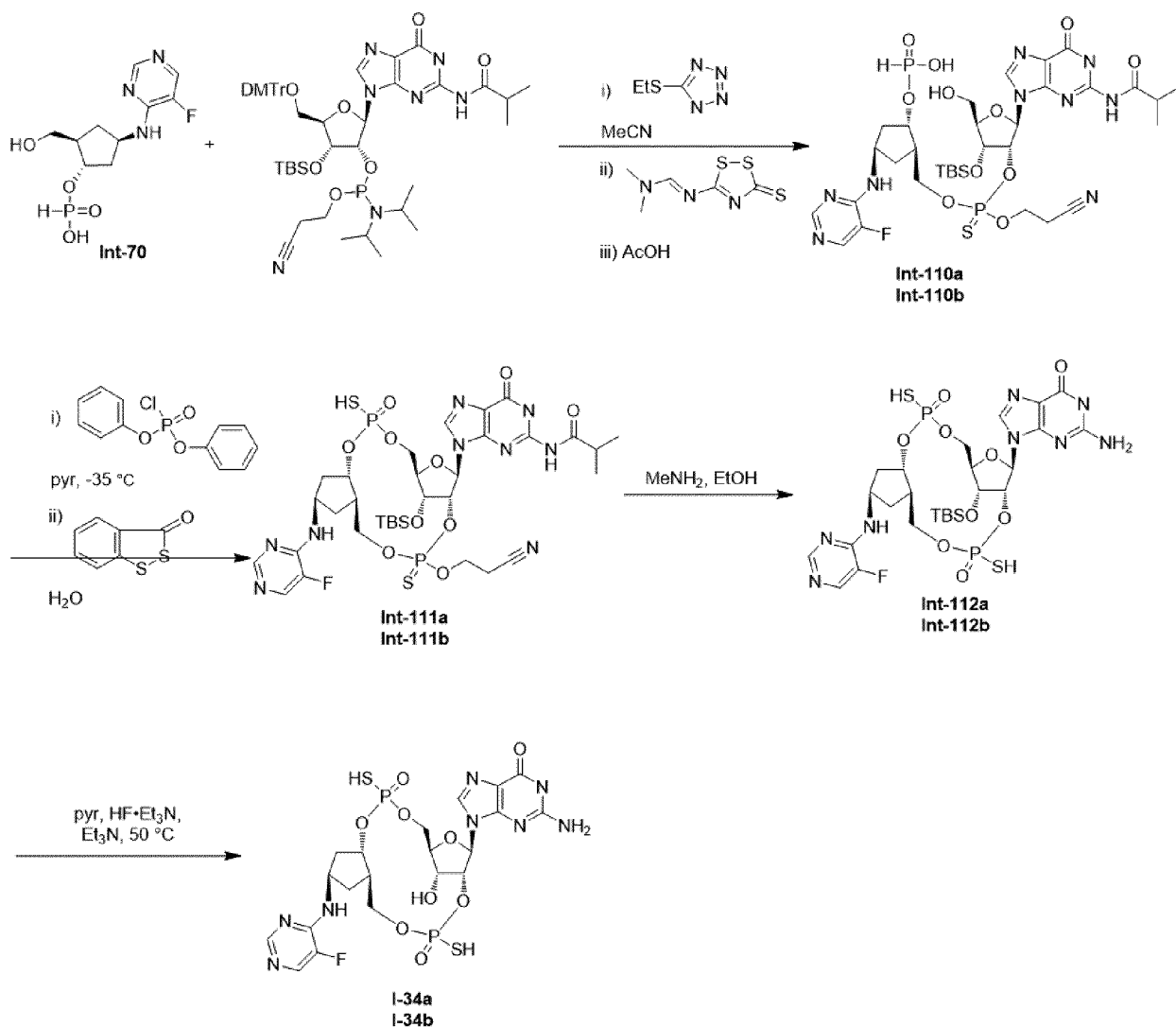
#### Пример 56

2-амино-9- $\{(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)$ -14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9- $\{(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)$ -14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9- $\{(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)$ -14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9- $\{(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)$ -14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента [1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-34a и I-34b



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(R)*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси}метил)-4-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклопентил гидрофосфат или

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(S)*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси}метил)-4-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклопентил гидрофосфат, Промежуточные соединения 110a и 110b

[0450]

*N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[2-цианоэтоксифосфанил]окси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метилпропанамид (1,35 г, 1,39 ммоль), и **Промежуточное соединение 70** (350 мг, 1,20 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×50 мл) и сушили в вакууме в течение 1 ч, затем суспендировали в ACN (4,78 мл) в атмосфере аргона. Отдельно 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (510 мг, 3,92 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3 × 20 мл), сушили в вакууме в течение 1

ч, растворили в ACN (2,18 мл) и добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 40 мин. Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2, 4-дитиазолин-3-тион (321 мг, 1,56 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме в течение 10 мин. К остатку прибавляли уксусную кислоту (5,18 мл) и воду (1,3 мл), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, и остаток концентрировали из толуола и сушили в вакууме. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (25-50% MeOH в ДХМ) с получением смеси **Промежуточного соединения 110a** и **Промежуточного соединения 110b**, которое дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-85% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 110a** (340 мг, 32%) в виде первого элюируемого пика и **Промежуточного соединения 110b** (161 мг, 15%) в виде второго элюируемого пика. ЖХ-МС (FA):  $m/z=890,3$  (M+H).

Стадия 2: N-(9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)-2-метилпропанамид или

N-(9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)-2-метилпропанамид, или

N-(9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)-2-метилпропанамид, или

N-(9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-14-[(5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-оксидо-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил}-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 111a

[0451] Раствор дифенилхлорфосфата (2,15 г, 8,00 ммоль) в пиридине (22 мл) при -30 °C по каплям прибавляли к раствору **Промежуточного соединения 110a** (330 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (8,8 мл) и пиридине (4,4 мл) при -30 °C в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -35 °C в течение 40 мин. Прибавляли 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он (132 мг, 0,78 ммоль) и воду (0,176 мл) при -30 °C. Смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Тиосульфат натрия (1,76 г, 10,8 ммоль) в воде прибавляли при 0 °C, и

реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 5 мин при комн. темп. Растворители выпарили, и неочищенный остаток очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 мМ)) с получением **Промежуточного соединения 111a** (179 мг, 53%). ЖХ-МС (ФА):  $m/z=904,3$  (M+H).

Стадия 3: 2-амино-9- $\{(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)\}$ -16- $\{[трет\text{-}бутил(диметил)силил]окси\}$ -14- $[(5\text{-}фторпиримидин\text{-}4\text{-}ил)амино]$ -2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9- $\{(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)\}$ -16- $\{[трет\text{-}бутил(диметил)силил]окси\}$ -14- $[(5\text{-}фторпиримидин\text{-}4\text{-}ил)амино]$ -2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9- $\{(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)\}$ -16- $\{[трет\text{-}бутил(диметил)силил]окси\}$ -14- $[(5\text{-}фторпиримидин\text{-}4\text{-}ил)амино]$ -2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9- $\{(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)\}$ -16- $\{[трет\text{-}бутил(диметил)силил]окси\}$ -14- $[(5\text{-}фторпиримидин\text{-}4\text{-}ил)амино]$ -2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, Промежуточное соединение 112a

[0452] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 111a**, используя условия, описанные для Примера 23, стадии 3. ЖХ-МС (ФА):  $m/z=781,3$  (M+H).

Стадия 4: 2-амино-9- $\{(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)\}$ -14- $[(5\text{-}фторпиримидин\text{-}4\text{-}ил)амино]$ -16-гидроксидо-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9- $\{(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)\}$ -14- $[(5\text{-}фторпиримидин\text{-}4\text{-}ил)амино]$ -16-гидроксидо-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

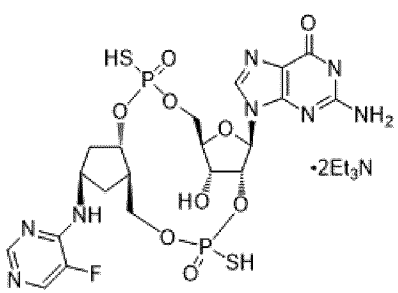
2-амино-9- $\{(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)\}$ -14- $[(5\text{-}фторпиримидин\text{-}4\text{-}ил)амино]$ -16-гидроксидо-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9- $\{(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)\}$ -14- $[(5\text{-}фторпиримидин\text{-}4\text{-}ил)амино]$ -16-гидроксидо-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил}-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-34a

[0453] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 112a**, используя условия, описанные для Примера 23, стадии 4. ЖХ-МС (АА):  $m/z=667,1$  (М+Н).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 6,01 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,52 (дт,  $J=4,1$ , 8,9 Гц, 1H), 5,00 (тд,  $J=6,4$ , 12,9 Гц, 1H), 4,54-4,43 (м, 3H), 4,43-4,35 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,20 (к,  $J=7,3$  Гц, 12H), 2,54-2,41 (м, 2H), 2,30 (т,  $J=6,2$  Гц, 2H), 1,51-1,40 (м, 1H), 1,28 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  53,95 (с, 1P), 52,55 (с, 1P).

#### Пример 56А

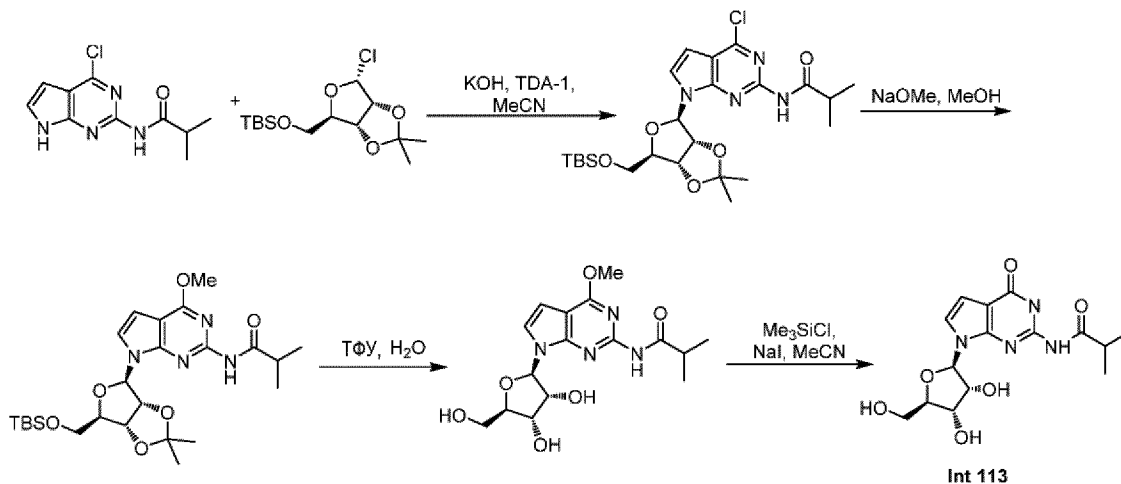
[0454] Перечисленное ниже соединение (**I-34b**) получали, как описано в Примере 56, начиная со стадии 2, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 110a**

| Соединение   | Форма соли            | Исходный материал                    | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                                 | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-34b</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 110b</b> |  <p>ЖХ-МС (АА): <math>m/z=667,2</math> (М+Н)</p> | $^1\text{H}$ ЯМР (MeOD) $\delta$ 8,36 (с, 1H), 8,24 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,43 (ддд, $J=4,3$ , 8,4, 12,2 Гц, 1H), 5,21-5,14 (м, 2H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,54 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,34-4,23 (м, 2H), 4,13 (к, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), |

|  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                          |
|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | 3,78-3,71 (м, 1H), 3,23-3,14 (к, $J=7,2$ Гц, 12H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,54-2,44 (м, 2H), 1,29 (т, $J=7,3$ Гц, 18H), 1,10-1,01 (м, 1H); $^{31}\text{P}$ ЯМР (MeOD) $\delta$ 61,41 (с, 1P), 55,22 (с, 1P). |
|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Пример 57

N-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-4-оксо-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-2-метил-пропанамид, Промежуточное соединение 113



Стадия 1: N-[7-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3*a*,4,6,6*a*-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлор-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-2-метил-пропанамид

[0455] Раствор [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-хлор-2,2-диметил-3*a*,4,6,6*a*-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]метокси-трет-бутил-диметил-силана (53,9 г, 167 ммоль) в ACN (500 мл) прибавляли к интенсивно перемешиваемой суспензии N-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-

d]пиримидин-2-ил)изобутирамида (20,0 г, 83,7 ммоль), порошкообразного КОН (9,37 г, 167 ммоль), и TDA-1 (13,3 мл, 41,8 ммоль) в ACN (100 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Реакционную смесь объединили с другой реакционной смесью аналогичной загрузки и отфильтровали. Органическую фазу погасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (500 мл) и экстрагировали DCM (1 л x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали, выпарили, и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 20:1 до 7:1 PE:EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (37,5 г, 38,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,72-10,77 (м, 1H), 7,66-7,76 (м, 1H), 6,57-6,69 (м, 1H), 6,21-6,26 (м, 1H), 5,42-5,48 (м, 1H), 5,25-5,31 (м, 1H), 4,73-4,76 (м, 1H), 4,37-4,41 (м, 1H), 4,16-4,20 (м, 1H), 4,08-4,14 (м, 1H), 3,62-3,71 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 1H), 1,51-1,57 (м, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,09-1,14 (м, 6H).

Стадия 2: N-[7-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3*a*,4,6,6*a*-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил]-4-метокси-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-2-метил-пропанамид

[0456] К смеси N-[7-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3*a*,4,6,6*a*-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлор-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-2-метил-пропанамид (47,5 г, 90,4 ммоль) в MeOH (80 мл) прибавляли NaOMe (24,3 г, 135 ммоль, 30% в MeOH), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь привели к pH 7 путем прибавления 1N HCl. Прибавили воду (60 мл), и смесь экстрагировали смесью ДХМ (600 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 20:1 до 4:1 PE:EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (37,0 г, 55%). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: N-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-4-метокси-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-2-метил-пропанамид

[0457] N-[7-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3*a*,4,6,6*a*-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил]-4-метокси-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-2-метил-пропанамид (37,0 г, 49,7 ммоль) прибавляли к ТФУ/H<sub>2</sub>O (9:1, 150 мл) при комн. темп. Раствор оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток несколько раз выпаривали вместе с MeOH. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH 20:1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде липкого твердого вещества (18,0 г, 72,5%), <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,49 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,07 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,40 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,10 (дд, *J*=4,9, 3,0 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,87 (уш. д, *J*=3,1 Гц, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,80-2,92 (м, 1H), 1,06-1,12 (м, 6H).

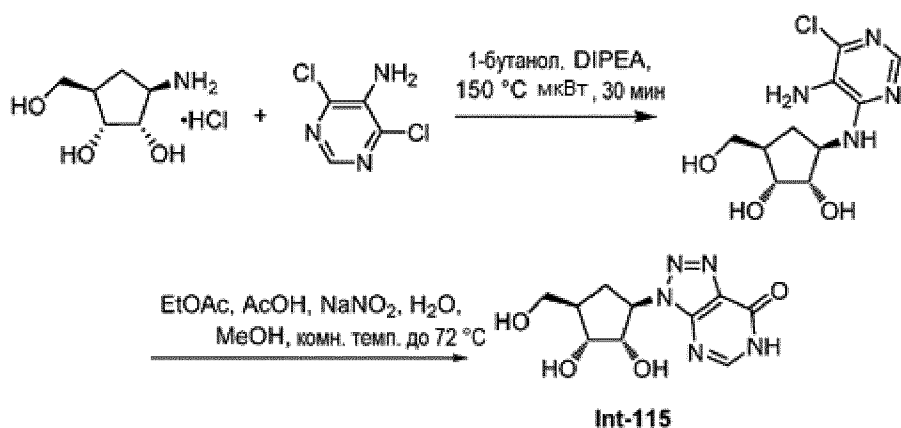
Стадия 4: N-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-4-оксо-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-2-метил-пропанамид, Промежуточное соединение 113



[0458] К раствору N-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-4-метокси-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-2-метил-пропанамида (18,0 г, 36,0 ммоль) в ACN (180 мл) прибавляли NaI (8,09 г, 54,0 ммоль) и Me<sub>3</sub>SiCl (6,06 г, 55,8 ммоль). Смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,34 г, 40,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD) δ 7,29 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 6,62 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 6,16 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,41 (т, *J*=5,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, *J*=5,1, 4,1 Гц, 1H), 4,03 (к, *J*=3,7 Гц, 1H), 3,80-3,86 (м, 1H), 3,71-3,78 (м, 1H), 2,67-2,78 (м, 1H), 1,24 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).

#### Пример 58

3-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]-6H-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, Промежуточное соединение 115



Стадия 1: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диол

[0459] В 20-мл микроволновый сосуд прибавляли (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1-аминоциклопентан гидрохлорид (1,66 г, 9,04 ммоль), 5-амино-4,6-дихлорпиримидин (1,78 г, 10,9 ммоль), 1-бутанол (8,0 мл) и DIPEA (3,15 мл, 22,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C при облучении микроволновым излучением в течение 30 мин. Реакционную смесь объединили с двумя порциями продуктов реакции с такой же загрузкой, и растворители выпарили, затем концентрировали из толуола (3×150 мл) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (FA): *m/z*=275,1 (M+H).

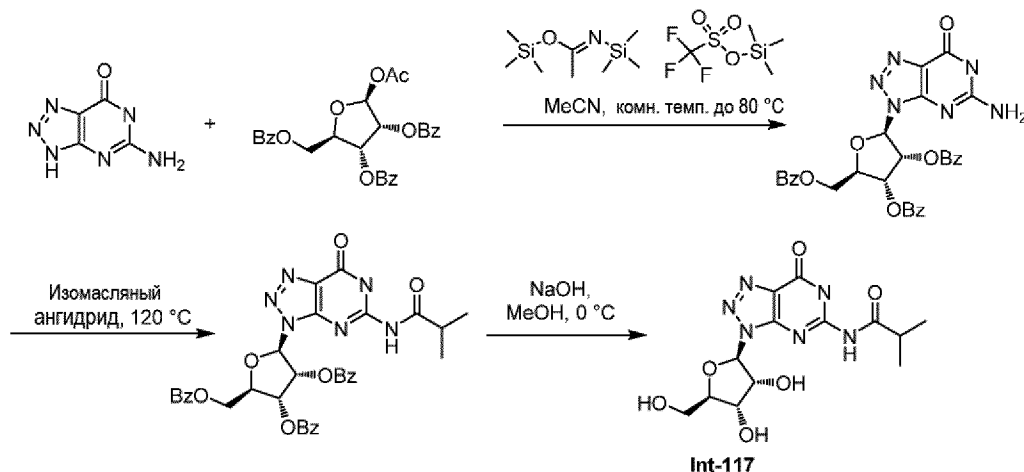
Стадия 2: 3-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]-6H-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он

[0460] (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диол (7,45 г, 27,1 ммоль) суспендировали в EtOAc (100 мл), метаноле (100 мл), уксусной кислоте (20,0 мл) и воде (40 мл). Прибавляли нитрит натрия (2,80 г, 41,0 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 7 ч, а затем нагревали при 72°C в течение 16 ч. Растворители выпарили, и данный остаток концентрировали из толуола (2×100 мл). Неочищенное соединение очищали

хроматографией на силикагеле (от 1:0 до 4:1 ДХМ: MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 115**, 5,40 г, 75%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=268,2$  (M+H).

### Пример 59

N-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид, Промежуточное соединение 117



Стадия 1: [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-3,4-дibenзоилокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоат

[0461] К суспензии 8-азагуанина (980 мг, 6,44 ммоль) в сухом ACN (27,0 мл) в атмосфере аргона последовательно прибавляли N, O-бис(триметилсилил)ацетамид (3,93 г, 19,3 ммоль), [(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-ацетокси-3,4-дibenзоилокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоат (3,56 г, 7,06 ммоль) и триметилсилил трифторметансульфонат (2,86 г, 12,9 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 15 мин, а затем нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставили охлаждаться до комн. темп., и растворители выпарили. Остаток разделили между EtOAc и насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub>, и фазы разделили. Органическую фазу промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Остаток адсорбировали на целит. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-7% MeOH/ДХМ) с получением [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-3,4-дibenзоилокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата в виде желтого твердого вещества (2,30 г, 57%). ЖХ-МС (AA):  $m/z=597,2$  (M+H).

Стадия 2: [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-дibenзоилокси-5-[5-(2-метилпропаноиламино)-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоат

[0462] [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-3,4-дibenзоилокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоат (2,30 г, 3,70 ммоль) концентрировали из сухого толуола (3×20 мл), затем прибавляли изомасляный ангидрид (1,02 мл, 73 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 16 ч. Прибавляли дополнительную порцию изомасляного ангидрида (6,10 мл, 37 ммоль), и нагревание продолжали в течение 4

ч, смесь затем оставили охлаждаться до комн. темп. Прибавляли EtOAc, и смесь промывали 1:1 воды/насыщенным водным раствором хлорида натрия, насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/гексан) с получением [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-дibenзоилокси-5-[5-(2-метилпропаноиламино)-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата в виде желтой пены (2,29 г, 89%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=667,2 (М+Н).

Стадия 3: N-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид, Промежуточное соединение 117

[0463] [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-дibenзоилокси-5-[5-(2-метилпропаноиламино)-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоат (4,70 г, 7,0 ммоль) растворили в ТГФ (32 мл) и MeOH (25 мл), и данную реакционную смесь охладили до 0 °С. Прибавляли раствор NaOH (1,0 N, 25 мл, 25 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, концентрировали из толуола (3х) и адсорбировали на целит. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением N-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-7-оксо-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]-2-метил-пропанамид, **Промежуточного соединения 117** в виде белого твердого вещества (2,14 г, 86%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=355,1 (М+Н).

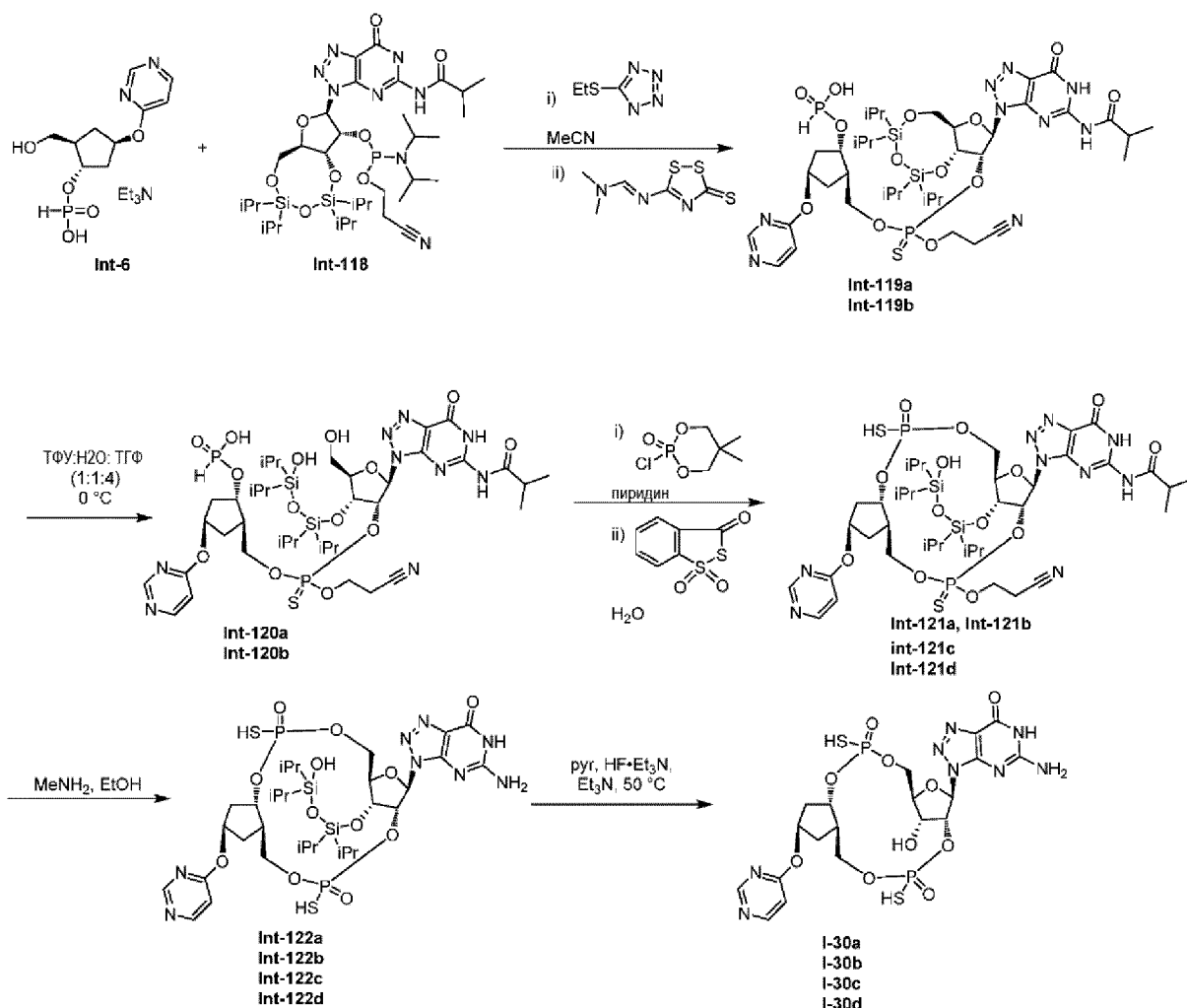
#### Пример 60

5-амино-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3] триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он или

5-амино-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3] триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, I-30a I-30b I-30c I-30d



Стадия 1: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*R*)-(2-цианоэтокс){(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[5-(изобутириламино)-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил}окси)фосфотиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*S*)-(2-цианоэтокс){(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[5-(изобутириламино)-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил}окси)фосфотиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат, Промежуточное соединение 119a и 119b

[0464] Смесь **ТЕА соли Промежуточного соединения 6** (345 мг, 0,919 ммоль) и **Промежуточного соединения 118** (947 мг, 1,19 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3 x ~5 мл). Остаток затем растворили в АСН (3,37 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе растворили 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (359 мг, 2,76 ммоль) в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3 x ~2 мл), растворили в АСН (1,69 мл) и прибавили к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч.

[0465] Прибавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (226 мг, 1,10 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 1 ч.

Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворили в ДХМ и промывали насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу отделяли и дополнительно экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (5-50%  $\text{MeOH}$  в  $\text{EtOAc}$ ) с получением первого элюируемого диастереомера **Промежуточного соединения 119a** в виде бледно-желтого твердого вещества с небольшим содержанием примесей (267 мг, 29%) и второго элюируемого диастереомера **Промежуточного соединения 119b** в виде белого твердого вещества (269 мг, 29%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=1002,3$  ( $M+H$ ).

Стадия 2: (1S,2R,4R)-2-({[(R)-(2-цианоэтоксипропан-2-ил)окси]-(2R,3R,4R,5R)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-[5-(изобутириламино)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат и (1S,2R,4R)-2-({[(S)-(2-цианоэтоксипропан-2-ил)окси]-(2R,3R,4R,5R)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-[5-(изобутириламино)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфоротиоил}метил)-4-(пиримидин-4-илокси)циклопентилгидрофосфат  
Промежуточное соединение 120a и 120b

[0466] **Промежуточное соединение 119a** (412 мг, 0,411 ммоль) перенесли в ТГФ (4,60 мл) и воду (1,20 мл). Раствор охладил до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям прибавляли ТФУ (1,20 мл, 15,0 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при  $0^\circ\text{C}$  в течение 90 мин. Порциями прибавляли гидрокарбонат натрия (1,87 г, 22,2 ммоль) с последующим прибавлением воды и  $\text{EtOAc}$ . Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и экстрагировали в  $\text{EtOAc}$  (3х). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал адсорбировали на целит и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20%  $\text{MeOH}$  в  $\text{EtOAc}$ ) с получением **Промежуточного соединения 120a** (243 мг, 58%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=1020,3$  ( $M+H$ ).

[0467] **Промежуточное соединение 120b** получали из **Промежуточного соединения 119b**, следуя методике, описанной выше для **Промежуточного соединения 120a** ЖХ-МС (АА):  $m/z=1020,3$  ( $M+H$ ).

Стадия 3: N-{3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-10-(2-цианоэтоксипропан-2-ил)окси]-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфатиклотетрадецин-7-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил}-2-метилпропанамид или

N-{3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-(2-цианоэтоксипропан-2-ил)окси]-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфатиклотетрадецин-7-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксид)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-цианоэтоксид)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточные соединения 121a, 121b, 121c и 121d

[0468] **Промежуточное соединение 120a** (240 мг, 0,224 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле и концентрировали досуха (3×15 мл), сушили в вакууме в течение 15 мин, а затем перенесли в пиридин (4,56 мл) в атмосфере аргона. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (158 мг, 0,823 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,15 мл, 8,23 ммоль) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (71,4 мг, 0,353 ммоль), и данную реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли толуолом и концентрировали с получением неочищенной смеси одного главного и одного минорного диастереомера. Остаток растворили в EtOAc и прибавляли 5% раствор NaHCO<sub>3</sub>. Фазы отделили и водную фазу экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь адсорбировали на целит и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в EtOAc) с получением **Промежуточных соединений 121a и 121b** в виде смеси диастереомеров (181 мг, 74%). ЖХ-МС (АА): *m/z*=1034,3 (M+H).

[0469] **Промежуточные соединения 121c и 121d** получали из **Промежуточного соединения 120b**, следуя методике, описанной выше для **Промежуточных соединений 121a и 121b**. Очистка хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в EtOAc) дала получить **Промежуточное соединение 121c** в виде первого элюируемого диастереомера и **Промежуточное соединение 121d** в виде второго элюируемого диастереомера ЖХ-МС (АА): *m/z*=1034,3 (M+H).

Стадия 4: 5-амино-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он или

5-амино-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1]](1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1]](1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, Промежуточные соединения 122а, 122b, 122с и 122d

[0470] Смесь **Промежуточные соединения 121а** и **121b** (180 мг, 0,174 ммоль) переносили в метиламин (33% в EtOH, 1,73 мл, 13,9 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и адсорбировали на целит. Неочищенный материал очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (20-55% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 122а** в виде первого элюируемого диастереомера (14 мг, 9%) и **Промежуточного соединения 122b** в виде второго элюируемого диастереомера (105 мг, 66%) ЖХ-МС (АА):  $m/z=911,3$  (M+H).

[0471] **Промежуточное соединение 121с** обрабатывали способом, аналогичным, указанному в методике выше, с получением **Промежуточного соединения 122с** ЖХ-МС (АА):  $m/z=911,3$  (M+H).

[0472] **Промежуточное соединение 121d** обрабатывали способом, аналогичным, указанному в методике выше, с получением **Промежуточного соединения 122d** ЖХ-МС (АА):  $m/z=911,3$  (M+H).

Стадия 5: 5-амино-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1]](1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он или

5-амино-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1]](1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1]](1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, или

5-амино-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-

(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента  
[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7*H*-  
[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он, I-30a

[0473] В полипропиленовый сосуд прибавляли **Промежуточное соединение 122a** (14 мг, 0,016 ммоль), пиридин (0,078 мл, 0,963 ммоль), триэтиламин тригидрофторид (0,013 мл, 0,078 ммоль) и TEA (0,195 мл, 1,38 ммоль). Сосуд герметично закрыли, и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи при энергичном перемешивании. Реакционную смесь охладили до комн. темп. и прибавляли воду (0,292 мл) с последующим прибавлением по каплям раствора CaCl<sub>2</sub> (27 мг, 0,234 ммоль) в воде (0,292 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч, затем отфильтровали через целит, и окончательно ополаскивали водой (7×2 мл). Фильтрат концентрировали, и удаление фторида было подтверждено с помощью <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-30% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-30a** (0,97 мг, 7%) в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли. ЖХ-МС (АА): *m/z*=651,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 6,74 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), 6,16 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,98-5,87 (м, 1H), 5,52-5,41 (м, 1H), 4,98-4,87 (м, 2H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 1H), 3,80-3,68 (м, 1H), 3,02 (к, *J*=7,2 Гц, 10H), 2,54-2,30 (м, 5H), 1,52-1,40 (м, 1H), 1,17 (т, *J*=7,5 Гц, 15H). <sup>31</sup>P ЯМР (MeOD) δ 54,50 (с, 1P), 53,72 (с, 1P).

#### Пример 60A

[0474] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 60, начиная со стадии 5, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 122a**.

| Соединение   | Форма соли        | Исходный материал                    | Данные ЖХ-МС                           | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-30b</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное соединение 122b</b> | ЖХ-МС (АА):<br><i>m/z</i> =651,1 (M+H) | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 8,52 (с, 1H), 8,29 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, <i>J</i> =1,1, 6,0 Гц, 1H), 6,15 (д, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 5,70 (ддд, <i>J</i> =4,1, 8,5, 9,8 Гц, 1H), 5,29-5,23 (м, 1H), 5,05 (квин, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 4,56 (уш. с, 1H), 4,36-4,34 (м, 1H), 4,29-4,22 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,03 (к, <i>J</i> =7,3 Гц, 12H), 2,46-2,38 (м, 1H), |

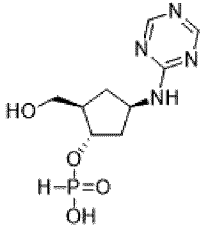
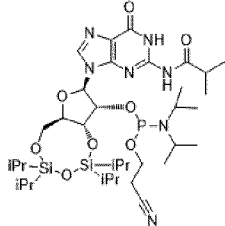
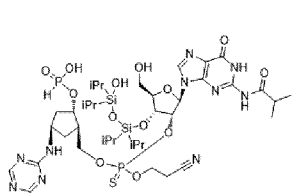
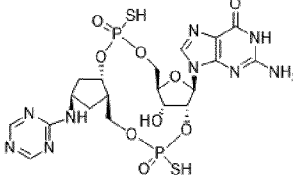
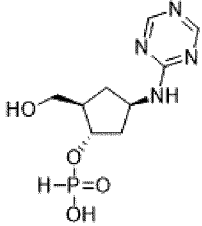
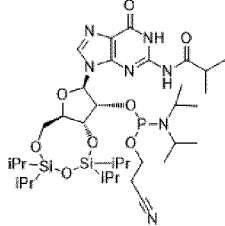
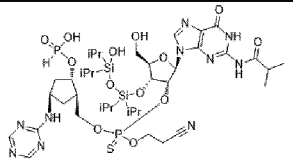
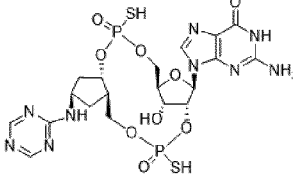


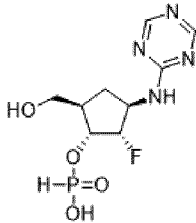
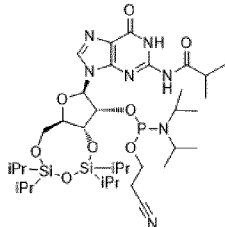
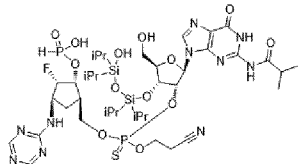
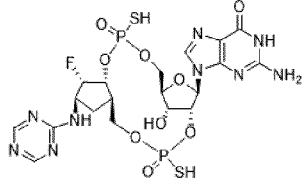
|              |                       |                                      |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                       |                                      |                               | 2,38-2,26 (м, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,62-1,54 (м, 1H), 1,10 (т, $J=7,3$ Гц, 18H). $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 53,86 (с, 1P), 52,23 (с, 1P).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>I-30c</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 122c</b> | ЖХ-МС (АА): $m/z=651,1$ (M+H) | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,62 (с, 1H), 8,37 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=1,0, 6,0$ Гц, 1H), 6,26 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,77 (ддд, $J=4,1, 8,3, 12,4$ Гц, 1H), 5,43-5,37 (м, 1H), 5,15-5,08 (м, 1H), 4,56 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,47-4,43 (м, 1H), 4,35 (ддд, $J=3,2, 8,4, 11,8$ Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,13 (к, $J=7,3$ Гц, 14H), 2,54-2,41 (м, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,21 (т, $J=7,3$ Гц, 20H). $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 57,34 (с, 1P), 53,77 (с, 1P). |
| <b>I-30d</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ | <b>Промежуточное соединение 122d</b> | ЖХ-МС (АА): $m/z=651,1$ (M+H) | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{MeOD}$ ) $\delta$ 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,91-5,79 (м, 1H), 5,43-5,35 (м, 1H), 4,84-4,70 (м, 2H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 2,97 (к, $J=7,6$ Гц, 8H), 2,60-2,49 (м, 1H), 2,39-2,24 (м, 4H), 1,35-1,23 (м,                                                                                                                                                                                                                        |

|  |  |  |  |                                                                                                           |
|--|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | 1H), 1,10 (т, $J=7,3$ Гц, 11H). $^{31}\text{P}$ ЯМР (MeOD) $\delta$ 59,66 (уш. с, 1P), 54,32 (уш. с, 1P). |
|--|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Пример 60В

[0475] Перечисленные ниже соединения получали, как описано в Примере 60, начиная со стадии 1, замещая проиллюстрированный Н-фосфонат **Промежуточным соединением 6**, проиллюстрированный фосфорамидит **Промежуточным соединением 118**, и соединения в колонке для промежуточных соединений **Промежуточными соединениями 120a и 120b**.

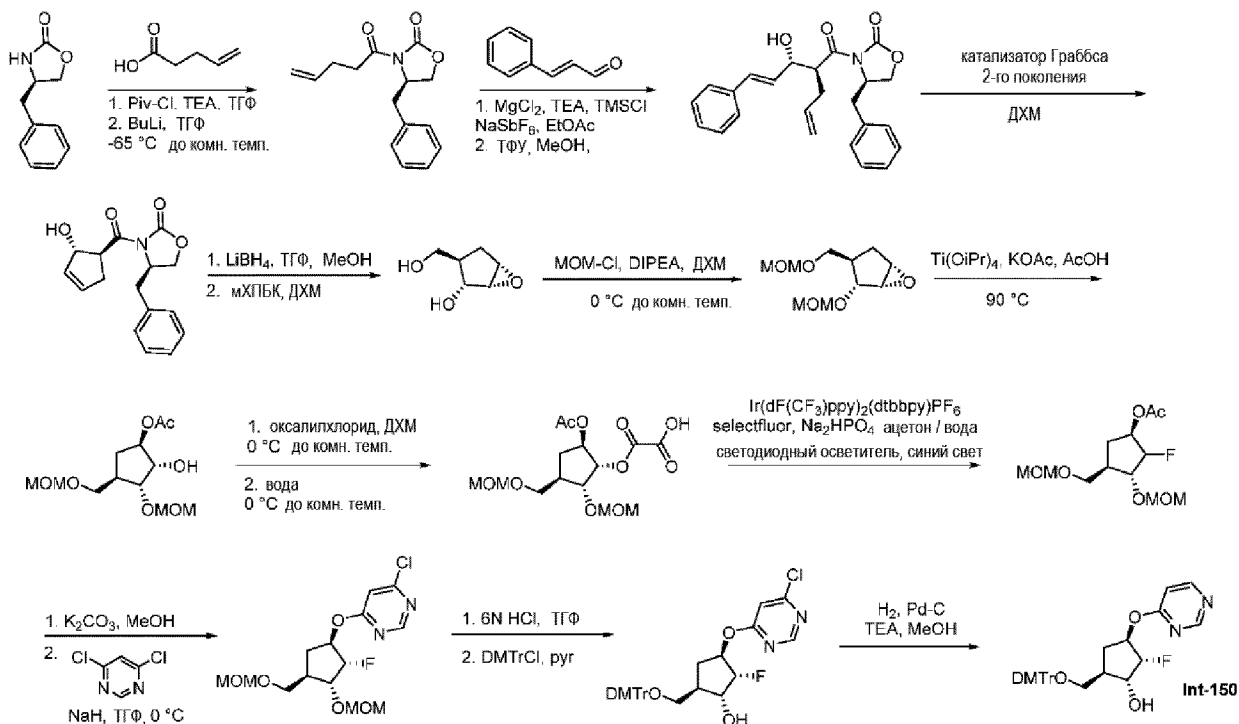
| Соединение    | Форма соли      | Н-фосфонат                                                                                               | Фосфорамидит                                                                                              | Промежуточное соединение                                                                                     | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                                      | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-44a*</b> | NH <sub>3</sub> |  <p><b>Int-79</b></p>   |  <p><b>Int-90</b></p>   |  <p><b>Int-161a</b></p>   |  <p>ЖХ-МС (AA):<br/><math>m/z=650,0</math> (M+H)</p>   | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8,54 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,18 (уш. с, 1H), 6,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,50-5,44 (м, 1H), 5,04-4,99 (м, 1H), 4,57 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,53-4,45 (м, 2H), 4,39-4,33 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 3,99-3,86 (м, 2H), 2,52-2,43 (м, 3H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,30-1,22 (м, 1H); <sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 58,46 (с, 1P), 53,99 (с, 1P). |
| <b>I-44b*</b> | NH <sub>3</sub> |  <p><b>Int-79</b></p> |  <p><b>Int-90</b></p> |  <p><b>Int-161b</b></p> |  <p>ЖХ-МС (AA):<br/><math>m/z=650,0</math> (M+H)</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8,55 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,03 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,56-5,51 (м, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,68 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,50-4,36 (м, 3H), 4,14-4,09 (м, 1H),                                                                                                                                                                                  |

|             |                       |                                                                                                         |                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                       |                                                                                                         |                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                                                                                                                           | 4,03-3,98 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 2,50-2,22 (м, 4H), 1,44-1,37 (м, 1H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 53,97 (с, 1P), 53,09 (с, 1P).                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>I-45</b> | $\text{Et}_3\text{N}$ |  <p><b>Int-155</b></p> |  <p><b>Int-90</b></p> |  <p><b>Int-159</b></p> |  <p><b>ЖХ-МС (AA):</b><br/><math>m/z=668,3</math> (<math>\text{M}+\text{H}</math>)</p> | $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,65 (уш. с, 1H), 8,52 (уш. с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,03 (уш. д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,67-5,59 (м, 1H), 5,23 (д, $J=52,3$ Гц, 1H), 4,97-4,84 (м, 1H), 4,71 (уш. д, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,57-4,40 (м, 3H), 4,20-3,99 (м, 3H), 3,23 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,72-2,55 (м, 2H), 1,72-1,48 (м, 1H), 1,31 (т, $J=7,3$ Гц, 18H) $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 54,59 (с, 1P), 52,82 (с, 1P). |

\* Стадию 3 циклизации выполняли в условиях, описанных в Примере 44, Стадии 3.

## Пример 61

(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил]-2-фтор-3-(пиримидин-4-илокси)циклопентанол, Промежуточное соединение 150

Стадия 1: (*R*)-4-бензил-3-(пент-4-еноил)оксазолидин-2-он

[0476] К раствору (*R*)-4-бензилоксазолидин-2-она (125 г, 705 ммоль) в сухом ТГФ (1,25 л) по каплям прибавляли *n*-BuLi (296 мл, 740 ммоль) при  $-40^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при  $-40^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, а затем охлаждали до  $-65^{\circ}\text{C}$ . В отдельной колбе пивалоилхлорид (118 г, 986 ммоль) прибавляли к раствору 4-пентеновой кислоты (91,7 г, 916 ммоль) и TEA (127 г, 1,26 моль) в сухом ТГФ (1,80 л) при  $-65^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, а затем охлаждали до  $-65^{\circ}\text{C}$ . К данной реакционной смеси прибавляли реакционную смесь (*R*)-4-бензилоксазолидин-2-она, и полученную реакционную смесь оставили перемешиваться при  $-65^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, а затем нагревали до комн. темп. И перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,00 л), экстрагировали EtOAc ( $3 \times 1,00$  л). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2,00 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали. Остаток объединили с реакционной смесью аналогичной загрузки и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 1:20 до 1:5 EtOAc в PE) с получением (*R*)-4-бензил-3-(пент-4-еноил)оксазолидин-2-она в виде желтого масла (250 г, 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,38 (м, 3H), 7,22 (уш. д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 5,90 (ддт,  $J=16,9, 10,3, 6,5, 6,5$  Гц, 1H), 5,00-5,18 (м, 2H), 4,63-4,74 (м, 1H), 4,13-4,27 (м, 2H), 3,31 (дд,  $J=13,4, 2,9$  Гц, 1H), 2,96-3,19 (м, 2H), 2,77 (дд,  $J=13,2, 9,8$  Гц, 1H), 2,47 (к,  $J=7,0$  Гц, 2H).

Стадия 2: (4*R*)-3-[(2*S*,3*S*,4*E*)-2-аллил-3-гидрокси-5-фенилпент-4-еноил]-4-бензил-

## 1,3-оксазолидин-2-он

[0477] К раствору (*R*)-4-бензил-3-(пент-4-еноил)оксазолидин-2-она (126,5 г, 485 ммоль),  $\text{MgCl}_2$  (4,61 г, 48,5 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (98,1 г, 970 ммоль),  $\text{TMSCl}$  (78,9 г, 727 ммоль) и  $\text{NaSbF}_6$  (37,5 г, 145 ммоль) в  $\text{EtOAc}$  (2,53 л) прибавляли (2*E*)-3-фенилпроп-2-еналь (83,2 г, 630 ммоль) при комн. темп. в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь объединили с другой реакционной смесью аналогичной загрузки и отфильтровали через слой целита. Фильтр-прессную лепешку промывали  $\text{EtOAc}$  (1,00 л х 3). Объединенные фильтраты концентрировали досуха. Прибавляли  $\text{MeOH}$  (5,00 л) и ТФУ (20 мл), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь привели к  $\text{pH}=8$  с помощью ТЕА, а затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 1:20 до 1:5  $\text{EtOAc}$  в РЕ) с получением (4*R*)-3-[(2*S*,3*S*,4*E*)-2-аллил-3-гидрокси-5-фенилпент-4-еноил]-4-бензил-1,3-оксазолидин-2-она (311 г, 81%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,43 (м, 2H), 7,33 (уш. т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 7,27 (уш. с, 4H), 7,16 (уш. д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 6,69 (уш. д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 6,33 (дд,  $J=15,9$ , 6,1 Гц, 1H), 5,75-5,90 (м, 1H), 5,00-5,19 (м, 2H), 4,63-4,73 (м, 1H), 4,54 (к,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,30-4,39 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 2H), 3,26 (уш. дд,  $J=13,4$ , 2,4 Гц, 1H), 2,93 (уш. д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,42-2,68 (м, 3H).

Стадия 3: (4*R*)-4-бензил-3-{[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклопент-3-ен-1-ил]карбонил}-1,3-оксазолидин-2-он

[0478] К раствору (4*R*)-3-[(2*S*,3*S*,4*E*)-2-аллил-3-гидрокси-5-фенилпент-4-еноил]-4-бензил-1,3-оксазолидин-2-она (156 г, 395 ммоль) в ДХМ (3,11 л) прибавляли (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(фенилметилден)(трициклогексилфосфин) рутений (3,35 г, 3,95 ммоль, катализатор Граббса 2-го поколения) при комн. темп. в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 4 ч. Реакционную смесь объединили с другой реакционной смесью аналогичной загрузки и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 1:20 до 1:2  $\text{EtOAc}$  в РЕ) с получением (4*R*)-4-бензил-3-{[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклопент-3-ен-1-ил]карбонил}-1,3-оксазолидин-2-она (180 г, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ )  $\delta$  7,21-7,37 (м, 5H), 5,83-5,90 (м, 1H), 5,76 (дд,  $J=5,6$ , 2,2 Гц, 1H), 5,27 (уш. с, 1H), 4,71-4,80 (м, 1H), 4,22-4,35 (м, 2H), 4,09 (ддд,  $J=9,2$ , 5,9, 4,8 Гц, 1H), 3,17 (дд,  $J=13,6$ , 3,1 Гц, 1H), 2,85-3,02 (м, 2H), 2,34-2,46 (м, 1H).

Стадия 4: (1*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ол

[0479] К раствору (4*R*)-4-бензил-3-{[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклопент-3-ен-1-ил]карбонил}-1,3-оксазолидин-2-она (90,0 г, 313 ммоль) в ТГФ (1,35 л) прибавляли  $\text{MeOH}$  (22,0 г, 688 ммоль) и  $\text{LiBH}_4$  (14,9 г, 688 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили водным раствором  $\text{NaOH}$  (10%, 500 мл). Реакционную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (5×1,0 л). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1,0 л х 2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток объединили с другой реакционной смесью аналогичной загрузки и

очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-50% EtOAc в PE). Объединенные водные фазы концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя (от 1:5 до 1:2 EtOAc в PE). Продукты из данных колонок объединили с получением (1*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ола (58 г, 81%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,91 (тд, *J*=2,3, 1,1 Гц, 1H), 5,78 (дд, *J*=4,9, 2,0 Гц, 1H), 4,73 (уш. с, 1 H) 3,62-3,82 (м, 2 H) 2,55-2,68 (м, 1 H) 2,21 -2,34 (м, 1 H) 1,95-2,04 (м, 1 H).

Стадия 5: (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-ол

[0480] К раствору (1*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ола (36,0 г, 315 ммоль) в ДХМ (520 мл) прибавляли м-ХПБК (101 г, 472 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 2 ч. Суспензию отфильтровали через слой целита и фильтр-прессную лепешку промывали ДХМ (30 мл x 3). Фильтраты объединили, и прибавляли целит (100 г), затем концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 1:2 EtOAc:PE до EtOAc, до 1:10 MeOH:EtOAc) с получением (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-ол (15,0 г, 36,6%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,82 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,44 (т, *J*=5,0 Гц, 1H), 3,81 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,49-3,43 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,56-1,41 (м, 2H).

Стадия 6: (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(метоксиметокси)-3-[(метоксиметокси)метил]-6-оксабицикло[3.1.0]гексан

[0481] К раствору (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-ола (17,8 г, 136 ммоль) в безводном ДХМ (500 мл) при 0°C прибавляли DIEA (105 г, 816 ммоль) с последующим прибавлением MOM-Cl (65,6 г, 816 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 15 ч. Прибавляли воду (100 мл), и данную смесь экстрагировали ДХМ (100 мл x 2), промывали водой затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 1:10 до 1:3 EtOAc в PE), а затем дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 1:10 до 1:3 EtOAc в PE) с получением (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(метоксиметокси)-3-[(метоксиметокси)метил]-6-оксабицикло[3.1.0]гексана (14,0 г, 38%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,80-4,77 (м, 1H), 4,74-4,69 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,95 (дд, *J*=1,2, 7,8 Гц, 1H), 3,57 (дд, *J*=1,4, 2,8 Гц, 1H), 3,54 (д, *J*=4,4 Гц, 2H), 3,44-3,42 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 2,16 (дд, *J*=7,9, 13,9 Гц, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H).

Стадия 7: (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-гидрокси-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетат

[0482] К раствору (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(метоксиметокси)-3-[(метоксиметокси) метил]-6-оксабицикло[3.1.0]гексана (14 г, 64,1 ммоль) в AcOH (300 мл) прибавляли KOAc (31,3 г, 320 ммоль) и Ti(OiPr)<sub>4</sub> (18,2 г, 64,1 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 90°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc, отфильтровали через целит и промывали водой (500 мл x 2). Прибавляли насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> для приведения pH к 7. Смесь экстрагировали EtOAc (500 мл x 2), промывали насыщенным водным раствором хлорида

натрия, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 1:5 до 1:2 EtOAc в PE), затем объединили с дополнительными порциями реакционных смесей загрузки на 1 г и 2 г и повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 1:10 до 1:2 EtOAc в PE) с получением (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-гидрокси-3-(метоксиметокси)-4-

[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетата в виде бесцветного масла (7,4 г, 34%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,97-4,91 (м, 1H), 4,71-4,64 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,88 (т,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3,50 (д,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 2,83 (уш. д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,39-1,29 (м, 1H).

Стадия 8: ((1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-5-ацетокси-2-(метоксиметокси)-3-[(метоксиметокси)метил]циклопентил}окси)(оксо)уксусная кислота

[0483] Раствор (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-гидрокси-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетата (992 мг, 3,56 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (35,7 мл) в атмосфере азота охладили до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям прибавляли оксалилхлорид (2,0М в ДХМ, 3,56 мл, 7,12 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охладили до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям прибавляли воду (6,40 мл, 355 ммоль), затем оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разделили между водой и EtOAc, экстрагировали в  $\text{Et}_2\text{O}$  (2х), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпарили с получением неочищенной ((1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-5-ацетокси-2-(метоксиметокси)-3-[(метоксиметокси)метил]циклопентил}окси)(оксо)уксусной кислоты (1,42 г) в виде прозрачного масла, которое использовали без очистки.

Стадия 9: (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетат и

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетат

[0484] В 100 мл круглодонную колбу, оснащенную резиновой септой, прибавляли ((1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-5-ацетокси-2-(метоксиметокси)-3-[(метоксиметокси)метил]циклопентил}окси)(оксо)уксусную кислоту (1,25 г, 3,57 ммоль), [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин- $\text{N}1,\text{N}1'$ ]бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил- $\text{N}$ ]фенил- $\text{C}$ ]иридий(III) гексафторфосфат (40,0 мг, 0,036 ммоль), динатрий гидрофосфат (1,01 г, 7,14 ммоль),  $\text{N}$ -фтор- $\text{N}'$ -хлорметил-триэтилендиамин-бис(тетрафторборат) (5,69 г, 16,1 ммоль), ацетон (27,5 мл) и воду (7,0 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и присоединяли баллон с аргоном. Колбу поместили между двумя светодиодными осветителями Kessil® (модель H150 синего цвета), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Прибавляли воду, и смесь экстрагировали в  $\text{Et}_2\text{O}$  (3х). Органическую фазу промывали водой, насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпарили. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% EtOAc в гексане) с получением (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетата и (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-



4-[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетата в виде смеси диастереомеров (578 мг, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  5,17-5,04 (м, 1H), 4,98-4,89 (м, 0,5H), 4,84-4,76 (м, 0,5H), 4,74-4,66 (м, 2H), 4,65-4,60 (м, 2H), 4,13-3,99 (м, 0,5H), 3,95-3,86 (м, 0,5H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,40-3,34 (м, 6H), 2,46-2,11 (м, 2H), 2,08-2,06 (м, 1,5H), 2,06-2,03 (м, 1,5H), 1,71-1,62 (м, 0,5H), 1,56-1,44 (м, 0,5H).

Стадия 10: (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентанол и

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентанол

[0485] К раствору (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетата и (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентилацетата (1,42 г, 5,07 ммоль) в метаноле (35,0 мл) прибавляли карбонат калия (135 мг, 0,977 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2,5 ч, после указанного времени прибавляли дополнительную порцию карбоната калия (233 мг, 1,69 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2 ч. Метанол выпарили, и остаток разделили между EtOAc и водой, и экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпарили. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 10% до 90% EtOAc/гексан) с получением (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентанола и (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентанола в виде смеси диастереомеров (475 мг, 39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,13 (д,  $J=4,2$  Гц, 0,5H), 5,02 (д,  $J=5,0$  Гц, 0,5H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,67-4,58 (м, 2H), 4,57-4,55 (м, 2H), 4,10-3,93 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 3H), 3,26-3,25 (м, 3H), 2,22-2,10 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 0,5H), 1,32-1,20 (м, 0,5H).

Стадия 11: 4-хлор-6-({(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентил}окси)пиримидин

[0486] (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентанол и (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентанол (1,19 г, 4,99 ммоль) в ТГФ (14,5 мл) прибавляли к суспензии гидрида натрия (392 мг, 15,5 ммоль) в ТГФ (43,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 30 мин. Прибавляли раствор 4,6-дихлорпиримидина (1,02 г, 6,85 ммоль) в ТГФ (23 мл), и реакционную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали EtOAc (3 х). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 40% EtOAc/гексан) с получением 4-хлор-6-({(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентил}окси)пиримидина в виде

первого элюируемого диастереомера (584 мг, 33%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=351,1$  (M+H).

Стадия 12: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-хлорпиримидин-4-ил)окси]-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанол

[0487] К раствору 4-хлор-6-({(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-фтор-3-(метоксиметокси)-4-[(метоксиметокси)метил]циклопентил}окси)пиримидина (270,5 мг, 0,771 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) прибавляли раствор HCl (6 N, 2,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (10-100% ACN в водн. гидрокарбоната аммония (5 mM)) с получением (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-хлорпиримидин-4-ил)окси]-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанола (185 мг, 91%). ЖХ-МС (AA):  $m/z=263,1$  (M+H).

Стадия 13: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3-[(6-хлорпиримидин-4-ил)окси]-2-фторциклопентанол

[0488] 4,4'-Диметокситритилхлорид (543 мг, 1,59 ммоль) прибавляли к раствору (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-хлорпиримидин-4-ил)окси]-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанола (379 мг, 1,44 ммоль) в пиридине (12 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Растворители выпарили, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 100% EtOAc в гексане) с получением (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3-[(6-хлорпиримидин-4-ил)окси]-2-фторциклопентанола (550 мг, 68%) в виде белого порошка. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD)  $\delta$  8,58-8,54 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 6H), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,83-6,77 (м, 4H), 5,52-5,40 (м, 1H), 4,86 (тд,  $J=3,5$ , 52,0 Гц, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 6H), 3,22 (д,  $J=4,9$  Гц, 2H), 2,59-2,48 (м, 1H), 2,35-2,24 (м, 1H), 1,59-1,50 (м, 1H).

Стадия 14: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-2-фтор-3-(пиримидин-4-илокси)циклопентанол, Промежуточное соединение 150

[0489] (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-3-[(6-хлорпиримидин-4-ил)окси]-2-фторциклопентанол (548 мг, 0,973 ммоль) и триэтиламин (0,41 мл, 2,91 ммоль) растворили в метаноле (40 мл). К раствору прибавляли палладий (10% на угле, 6,0 мг), и реакционную смесь оставляли в атмосфере водорода при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат выпарили, и данный остаток растворили в ДХМ (50 мл), а затем промывали водой (2×10 мл) сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси]метил}-2-фтор-3-(пиримидин-4-илокси)циклопентанола, **Промежуточного соединения 150** (494 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (AA):  $m/z=531,2$  (M+H).

Пример 62

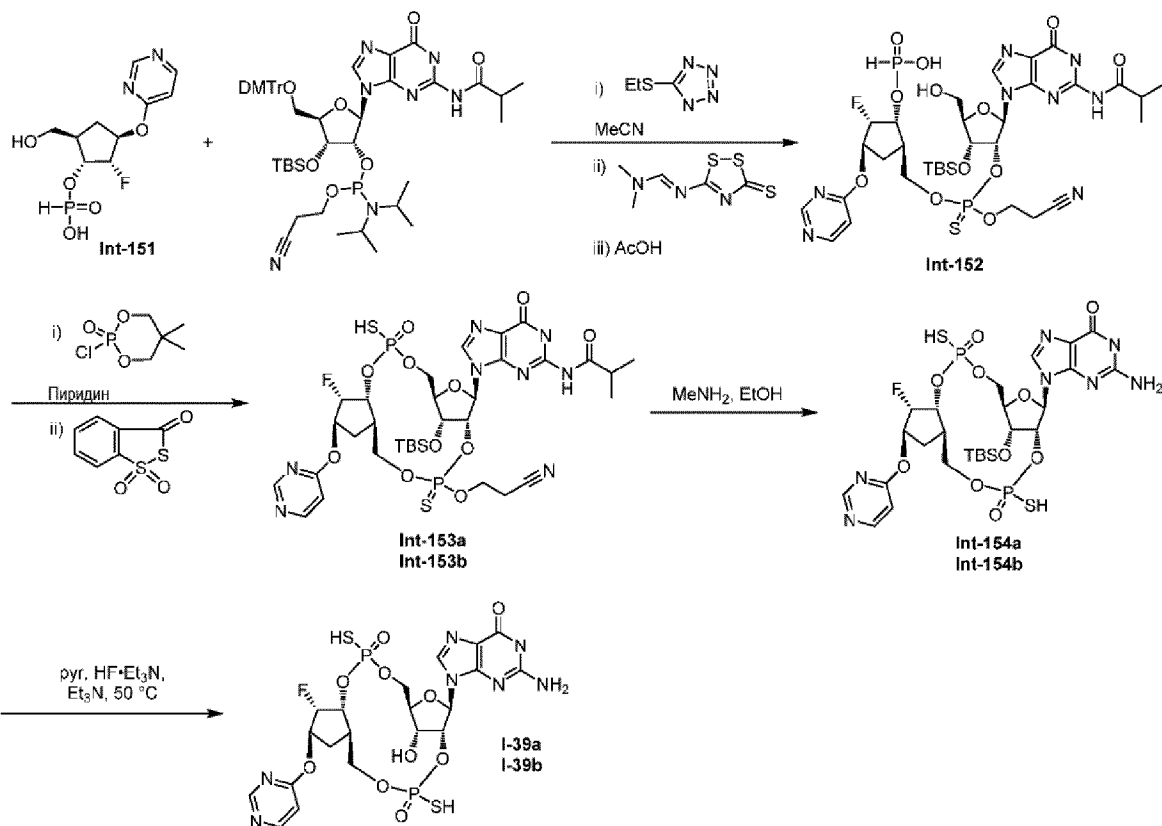
2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиаццифосфатетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он или

2-амино-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-

диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2,10-дисульфанилдекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, I-39a (ML01168516) и I-39b (ML01168514)



Стадия

1:

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозетокси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат или

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}-5-(гидроксиметил)-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)(2-цианозетокси)фосфоротиоил]окси}метил)-4-(пиримидин-4-иламино)циклопентилгидрофосфат

[0490] Промежуточное соединение 151 в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (265

мг, 0,67 ммоль) и *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-[2-цианозтокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1*H*-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамид (850 мг, 0,88 ммоль) объединили и концентрировали из ACN (3×10 мл). Остаток затем растворили в ACN (2,46 мл) в атмосфере аргона. В отдельной колбе 5-(этилтио)-1*H*-тетразол (263 мг, 2,02 ммоль) растворили в ACN, а затем концентрировали (3×5 мл), снова растворили в ACN (1,13 мл) и прибавляли к данной реакционной смеси. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 50 мин. Прибавляли ((диметиламино-метилиден)амино)-3*H*-1,2,4-дитиазолин-3-тион (166 мг, 0,81 ммоль), и перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Затем остаток растворили в уксусной кислоте (2,70 мл) и воде (0,67 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин и оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Прибавляли толуол (15 мл) и данную реакционную смесь концентрировали, затем подвергли азеотропной перегонке с толуолом (2×15 мл). Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) с получением **Промежуточного соединения 152** в виде смеси диастереомеров (490 мг, 65%) ЖХ-МС (АА):  $m/z=891,2$  (M+H)

Стадия 2: N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, или

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточные соединения 153а и 153b

[0491] **Промежуточное соединение 152** (490 мг, 0,44 ммоль) концентрировали из ACN (3×20 мл), сушили в вакууме в течение 10 мин, а затем растворили в пиридине (8,90

мл) в атмосфере азота. Прибавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид (284 мг, 1,54 ммоль), и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 45 мин. Прибавляли воду (0,28 мл) с последующим прибавлением 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (131 мг, 0,647 ммоль), затем перемешивание продолжили при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавляли дополнительную порцию 3*H*-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксида (134 мг, 0,66 ммоль), и перемешивание продолжили в течение дополнительного 1 ч. Прибавляли толуол (15 мл), и данную реакционную смесь концентрировали, затем концентрировали из толуола (2×15 мл). Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 153a** (100 мг, 25%) в виде первого элюируемого пика (ЖХ-МС (АА):  $m/z=905,2$  (M+H)) и **Промежуточного соединения 153b** (120 мг, 30%) в виде второго элюируемого пика (ЖХ-МС (АА):  $m/z=905,2$  (M+H)).

Стадия 3: N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил) силил]окси}-15-фтор-10-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил) силил]окси}-15-фтор-10-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил) силил]окси}-15-фтор-10-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид или

N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил) силил]окси}-15-фтор-10-гидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид, Промежуточное соединение 154a

[0492] **Промежуточное соединение 153a** (100 мг, 0,11 ммоль) растворили в метиламине (33% в EtOH, 3,3 мл) в атмосфере азота, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме в течение 10 мин. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-60% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) с получением **Промежуточного соединения 154a** (53 мг, 61%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=782,1$  (M+H).

Стадия 4: 2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, или

2-амино-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-10,16-дигидрокси-2-оксидо-14-(пиримидин-4-илокси)-2-сульфанил-10-сульфидодекагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, I-39a

[0493] В полипропиленовой пробирке суспендировали **Промежуточное соединение 154a** (55 мг, 0,07 ммоль) в пиридине (0,35 мл). Прибавляли триэтиламин тригидрофторид (0,059 мл, 0,35 ммоль) с последующим прибавлением ТЕА (0,88 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп., и прибавляли воду (1,32 мл) с последующим прибавлением по каплям раствора хлорида кальция (122 мг, 1,06 ммоль) в воде (1,32 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 60 мин, затем отфильтровали через целит, и целит ополаскивали водой (5×5 мл). Фильтрат концентрировали с получением белого твердого вещества. НФ не наблюдали по <sup>19</sup>F ЯМР. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-15% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) с получением **I-39a** (35 мг, 57%) в виде N, N-диэтилэтаноминовой соли. ЖХ-МС (FA): *m/z*=668,1 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,73 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,87 (дд, *J*=1,0, 6,0 Гц, 1H), 6,03 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,56-5,29 (м, 3H), 5,01-4,90 (м, 1H), 4,63 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 4,08-3,94 (м, 2H), 3,20 (к, *J*=7,3 Гц, 12H), 2,68-2,58 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,28 (т, *J*=7,3 Гц, 18H); <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 57,04 (с, 1P), 54,39 (с, 1P).

#### Пример 62A

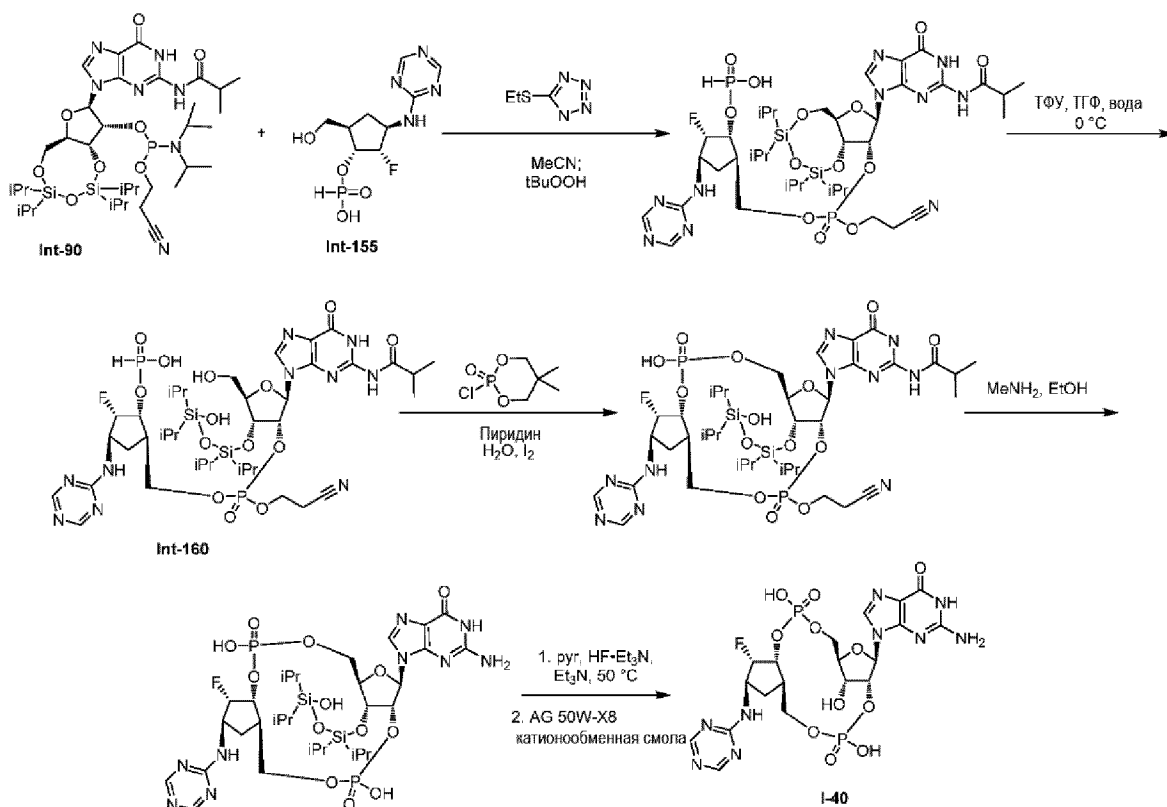
[0494] Перечисленное ниже соединение (**I-39b**) получали, как описано в Примере 62, начиная со стадии 3, замещая исходный материал, проиллюстрированный в таблице (**Промежуточное соединение 153b**), **Промежуточным соединением 153a**.

| Соединение   | Форма соли        | Исходный материал    | Данные ЖХ-МС | Данные ЯМР                                            |
|--------------|-------------------|----------------------|--------------|-------------------------------------------------------|
| <b>I-39b</b> | Et <sub>3</sub> N | <b>Промежуточное</b> | ЖХ-МС        | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 8,73 (с, 1H), |

|  |  |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|--|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <b>соединение 153b</b> | (FA):<br>m/z=668,1<br>(M+H).<br>8,48 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,79 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,55-5,29 (м, 3H), 4,96-4,83 (м, 1H), 4,75-4,73 (м, 1H), 4,51-4,44 (м, 2H), 4,17-4,12 (м, 1H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,20 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,67-2,56 (м, 2H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,3$ Гц, 18H); $^{31}\text{P}$ ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 54,57 (с, 1P), 52,26 (с, 1P). |
|--|--|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Пример 63

2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



Стадия 1: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-цианоэтокс){(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксидисилоцин-9-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентилгидрофосфат и

(1R,2S,3R,5R)-5-({[(R)-(2-цианозтокси)({(6aR,8R,9R,9aR)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентилгидрофосфат

[0495] Указанное в заголовке соединение получали из (1R,2S,3R,5R)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентилгидрофосфата (**Промежуточное соединение 155**, 440 мг, 1,12 ммоль) и **Промежуточное соединение 90** (1,16 г, 1,45 ммоль), следуя методике, описанной в Примере 49, стадия 1, без прибавления молекулярных сит. Очистка хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в ДХМ) дала получить желаемый продукт в виде смеси диастереомеров (1,01 г, 81%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=1003,3$  (M+H).

Стадия 2: (1R,2S,3R,5R)-5-({[(S)-(2-цианозтокси)({(2R,3R,4R,5R)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентилгидрофосфат и

(1R,2S,3R,5R)-5-({[(R)-(2-цианозтокси)({(2R,3R,4R,5R)-5-(гидроксиметил)-4-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентилгидрофосфат

[0496] **Промежуточное соединение 160** получали из (1R,2S,3R,5R)-5-({[(S)-(2-цианозтокси)({(6aR,8R,9R,9aR)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентилгидрофосфата и (1R,2S,3R,5R)-5-({[(R)-(2-цианозтокси)({(6aR,8R,9R,9aR)-8-[2-(изобутириламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуоро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ил}окси)фосфорил]окси}метил)-2-фтор-3-(1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентилгидрофосфата (1,00 г, 1,0 ммоль), следуя методике, описанной в Примере 49, стадии 2, перемешивая при комн. темп. в течение 2,5 ч. Очистка хроматографией на силикагеле (0-80% MeOH в ДХМ) дала получить желаемый продукт в виде смеси диастереомеров (0,74 г, 73%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=1021,4$  (M+H).

Стадия 3: N-{9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацилофосфаттетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид и

N-{9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксацилофосфаттетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил}-2-



метилпропанамид

[0497] Указанное в заголовке соединение получали из **Промежуточного соединения 160** (578 мг, 0,57 ммоль), следуя методике, описанной в Примере 48, стадии 1. Очистка обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) дала получить желаемый продукт в виде смеси диастереомеров (387 мг, 67%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=1019,3$  (M+H).

Стадия 4: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-2,10-дигидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

[0498] Указанное в заголовке соединение получали из N-{9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S, 15aR,16R)-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид и N-{9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S, 15aR,16R)-10-(2-цианозтокси)-15-фтор-2-гидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-6-оксо-6,9-дигидро-1Н-пурин-2-ил}-2-метилпропанамид (385 мг, 0,38 ммоль), следуя методике, описанной в Примере 14, стадии 3, перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Очистка обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-100% ACN в водном растворе ацетата аммония (10 mM)) дала получить желаемое соединение (239 мг, 71%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=896,3$  (M+H).

Стадия 5: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он N, N-диэтилэтанамин

[0499] Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S, 15aR,16R)-15-фтор-2,10-дигидрокси-16-[(3-гидрокси-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанил)окси]-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-она (223 мг, 0,25 ммоль), следуя методике, описанной в Примере 14, стадии 4, перемешивая при 50°C в течение ночи. Очистка обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (0-20% ACN в водном растворе ацетата триэтиламмония (10 mM)) дала получить 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-

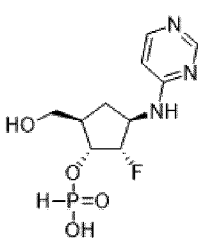
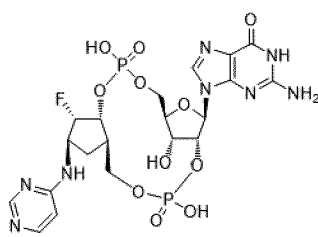
дигидро-6Н-пурин-6-он в виде N, N-диэтилэтанаминовой соли (35 мг, 17%). ЖХ-МС (АА):  $m/z=636,2$  (M+H).

Стадия 6: 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, I-40

[0500] Бис-натриевую соль указанного в заголовке соединения получали из N, N-диэтилэтанаминовой соли 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(1,3,5-триазин-2-иламино)декагидро-5,8-метаноциклопента[1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-она (32 мг, 0,038 ммоль), следуя методике, описанной в Примере 16, стадии 5. Лиофилизация собранного материала в течение ночи дала получить **I-40** в виде динатриевой соли (25 мг, 98%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=636,3$  (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,53-5,46 (м, 1H), 5,13 (д,  $J=52,3$  Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,62 (д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 4,42-4,34 (м, 2H), 4,28-4,18 (м, 2H), 4,01-3,91 (м, 2H), 2,59-2,48 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, 1H). <sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ -0,95 (с, 1P), -1,30 (с, 1P).

#### Пример 63А

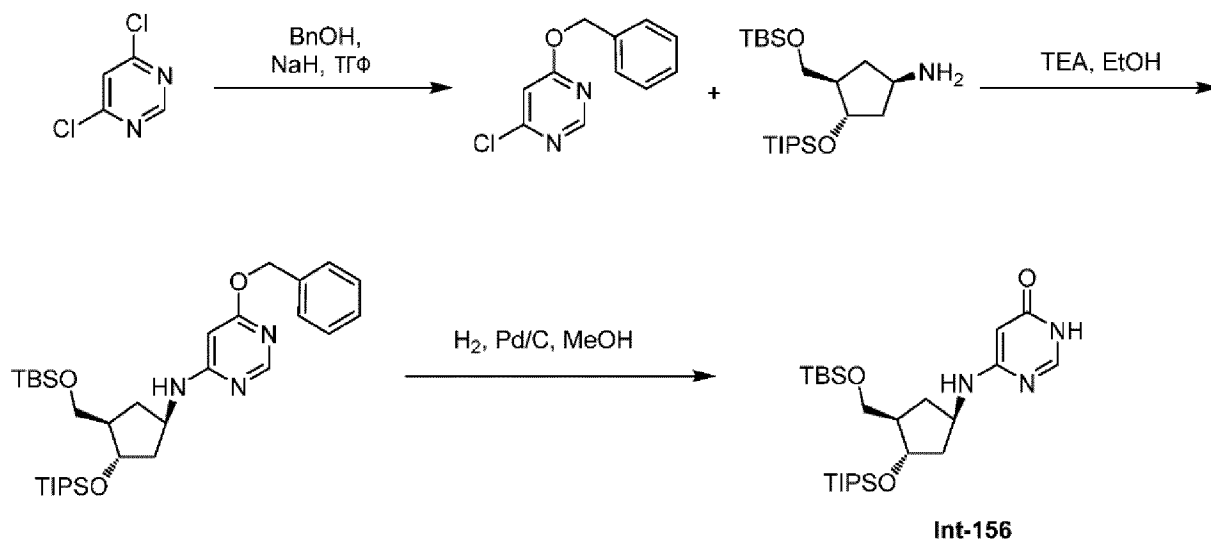
[0501] Перечисленное ниже соединение получали, как описано в Примере 63, начиная со стадии 1, замещая Н-фосфонат, проиллюстрированный в таблице, **Промежуточным соединением 155**.

| Соединение  | Форм а соли       | Н-фосфонат                                                                                           | Конечное соединение/<br>Данные ЖХ-МС                                                                                    | Данные ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-46</b> | Et <sub>3</sub> N | <br><b>Int-83</b> | <br>ЖХ-МС (АА):<br>$m/z=635,4$ (M+H) | <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ 8,54 (с, 1H), 8,11 (уш. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,55 (уш. с, 1H), 6,03 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,60-5,51 (м, 1H), 5,18 (д, $J=51,8$ Гц, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,68 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,53-4,36 (м, 2H), 4,36-4,21 (м, 2H), 4,10-3,94 (м, 2H), 3,23 (к, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,68-2,53 (м, 2H), 1,72-1,58 (м, 1H), 1,31 (т, $J=7,3$ Гц, 18H). <sup>31</sup> P ЯМР (D <sub>2</sub> O) δ -1,14 (с, 1P), -1,36 (с, 1P). |

#### Пример 64

6-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)амино)пиримидин-4(3*H*)-он, Промежуточное

соединение 156

**Стадия 1: 4-(Бензилокси)-6-хлорпиримидин**

[0502] К перемешиваемому раствору фенолметанола (20,2 г, 187 ммоль) в ТГФ (300 мл) порциями прибавляли 60% NaH (11,0 г, 276 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную суспензию перемешивали при 15°C в течение 20 мин. Раствор 4,6-дихлорпиримидина (28,0 г, 134 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям прибавляли при 0°C, и данную смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 1,5 ч, а затем при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпарили. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (от РЕ до РЕ/EtOAc=50/1) с получением указанного в заголовке соединения (29,4 г, 71%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (с, 1H), 7,49-7,32 (м, 5H), 6,82 (с, 1H), 5,45 (с, 2H).

**Стадия 2: 6-(Бензилокси)-N-((1R,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)пиримидин-4-амин**

[0503] К раствору 4-(бензилокси)-6-хлорпиримидина (15,0 г, 67,9 ммоль) в EtOH (300 мл) прибавляли (1R,3R,4S)-3-{[(трет-бутил-диметилсилил)окси]метил}-4-{[трис(пропан-2-ил)силил]окси}циклопентан-1-амин (28,6 г, 71,2 ммоль) и TEA (15 мл, 108 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 60 ч. Растворители выпарили, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (от РЕ до РЕ/EtOAc=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (25,0 г, 63%) в виде желтого масла.

**Стадия 3: 6-(((1R,3R,4S)-3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)амино)пиримидин-4(3H)-он, Промежуточное соединение 156**

[0504] 6-(Бензилокси)-N-((1R,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)пиримидин-4-амин (25 г, 42,6 ммоль) растворили

в MeOH (426 мл) и Pd/C (5% по массе, 1,00 г, 0,469 ммоль) прибавляли в атмосфере Ar. Смесь продували и промывали H<sub>2</sub> (3 раза), а затем перемешивали при 15°C в атмосфере H<sub>2</sub> (40 фунтов на кв. дюйм) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, ополаскивали MeOH, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (20,4 г, 97%). ЖХ-МС (FA):  $m/z=496,3$  (M+H).

#### Пример 65

### ДАННЫЕ АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СВЯЗЫВАНИЯ STING

#### Клонирование, экспрессия и очистка STING

[0505] ДНК кодирующие остатки 140-379 (H232R), человеческого STING (инвентарный номер GB:BC047779), были клонированы в pET28 в виде меченного N-терминального HIS и C-терминального Avi слитого белка, и сайта расщепления rTEV между меткой HIS и STING. Последовательность была проверена перед экспрессией рекомбинантного белка с использованием системы экспрессии E.coli.

[0506] Для экспрессии вектор экспрессии STING трансформировали в клетки BL21 (DE3). Экспрессию индуцировали прибавлением IPTG и экспрессию проводили при 16 °C в течение 20 часов.

[0507] Для очистки STING очищали с помощью никелевой аффинной смолы (Thermo Scientific № 25215) с последующим расщеплением ферментом TEV и очисткой на колонке Superdex 200 (GE Healthcare № 28-9893-35). Для сайт-направленного биотинилирования *in vitro* очищенный белок Avi-меченый STING инкубировали с биотином (SUPELCO № 47868), АТФ (SIGMA №A-7699) и ферментом BirA с последующей очисткой через колонку Superdex 200 (GE Healthcare № 28-9893-35). Биотинилирование было подтверждено масс-спектрометрическим анализом.

#### Анализ TR-FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением) STING

[0508] 40 нл тестируемых соединений в ДМСО прибавляли в лунки белого 384-луночного планшета для микротитрования (Greiner 784075). Прибавляли 2 мкл аналитического буфера STING (PBS и 0,01% BSA), содержащего меченный флуоресцеином лиганд (c[G(2',5')p-2'-Fluo-AHC-A(3',5')p]-Biolog C 195, конечная концентрация 100 нМ) и Tb-меченый стрептавидин (Стрептавидин-Tb криптит- CisBio 610SATLB). Затем прибавляли 2 мкл аналитического буфера STING, содержащего белок STING (конечная концентрация 100 нМ), и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем планшеты считывали на планшет-ридере BMG PheraStar Plus (модуль LanthasScreen).

[0509] Для спос оба анализа, описанного выше, процентное ингибирование испытуемого соединения при различных концентрациях рассчитывали относительно необработанных и обработанных только ДМСО образцов. Кривые концентрации соединения в зависимости от процента ингибирования подбирали для получения значений IC<sub>50</sub>. Специалист в данной области поймет, что значения, полученные как процентное

ингибирование при одной концентрации, или значения  $IC_{50}$ , подвержены экспериментальному изменению.

Условия иммунолюминесцентного анализа гена-репортера двойных THP-1

[0510] Клетки THP1-Dual™ (InvivoGen #thpd-nfis) были получены из клеточной линии моноцитов THP-1 человека путем стабильной интеграции гена люциферазы в иммунолюминесцентном анализе, секретируемого репортерного гена люциферазы, под контролем минимального промотора ISG54 (интерферон-стимулированный ген) в сочетании с пятью интерферонами (ИФН)-стимулированные элементы ответа. В день эксперимента клетки высевали на черный 384-луночный планшет (Corning 356697) при плотности 7500 клеток/25 мкл на лунку в питательной среде (RPMI 1640, 2 mM L-глутамин, 25 mM HEPES, 10% инактивированная нагреванием эмбриональная бычья сыворотка, 100 мкг/мл Normocin™, 100 ед./мл 100 мкг/мл Pen-Strep, 10 мкг/мл бластицидина и 100 мкг/мл зеоцина). Клеточные планшеты дозировали 62,5 нл исследуемых соединений и затем инкубировали при 37 °C в течение 20 часов. В конце инкубации прибавили 15 мкл/лунку QUANTI-Luc™ (InvivoGen #rep-qlc1) и люминесценцию сразу измеряли с использованием LeadSeeker.

[0511] Для спос оба анализа, описанного выше, процент индукции люминесцентного сигнала при различных концентрациях рассчитывали относительно необработанных и обработанных только ДМСО образцов. Кривые концентрации соединения в зависимости от процента индукции сигнала подбирали для получения значений  $EC_{50}$ . Специалист в данной области поймет, что значения, полученные в виде значений  $EC_{50}$ , подвержены экспериментальному изменению.

[0512] Как подробно описано выше, соединения по данному изобретению модулируют STING. В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретению являются STING-агонистами с значениями  $IC_{50}$  и  $EC_{50}$  проиллюстрированными в таблице ниже.

| Соединение | Enz-TR-Fret $IC_{50}$ (мкМ) | Клеточный THP1 $EC_{50}$ (мкМ) |
|------------|-----------------------------|--------------------------------|
| I-1a       | B                           | C                              |
| I-1b       | A                           | B                              |
| I-1c       | C                           | D                              |
| I-2a       | A                           | B                              |
| I-2b       | B                           | C                              |
| I-3a       | C                           | D                              |
| I-3b       | C                           | C                              |
| I-4a       | B                           | D                              |
| I-4b       | B                           | D                              |
| I-5a       | C                           | D                              |
| I-5b       | B                           | B                              |

|       |   |   |
|-------|---|---|
| I-5c  | A | B |
| I-5d  | B | C |
| I-6   | B | C |
| I-7   | B | D |
| I-8   | B | D |
| I-9a  | B | C |
| I-9b  | A | B |
| I-9c  | D | D |
| I-9d  | B | C |
| I-10  | A | B |
| I-11  | C | D |
| I-12a | C | D |
| I-12b | B | A |
| I-13  | B | C |
| I-14  | C | D |
| I-15  | C | D |
| I-16  | C | C |
| I-17  | A | B |
| I-18  | A | B |
| I-19a | A | B |
| I-19b | B | D |
| I-20a | A | B |
| I-20b | A | B |
| I-21  | A | B |
| I-22a | B | B |
| I-22b | A | A |
| I-23a | B | D |
| I-23b | A | B |
| I-24a | A | B |
| I-24b | A | B |
| I-25a | A | B |
| I-25b | B | D |
| I-26  | B | D |
| I-27  | A | C |

|       |   |   |
|-------|---|---|
| I-28  | C | C |
| I-29  | C | D |
| I-30a | A | B |
| I-30b | A | A |
| I-30c | B | B |
| I-30d | C | D |
| I-31a | C | D |
| I-31b | B | B |
| I-32a | B | B |
| I-32b | A | A |
| I-33  | C | D |
| I-34a | A | A |
| I-34b | A | B |
| I-35a | A | C |
| I-35b | A | B |
| I-35c | C | D |
| I-35d | B | C |
| I-36  | B | C |
| I-37a | D | D |
| I-37b | C | D |
| I-37c | B | B |
| I-38a | A | B |
| I-38b | A | B |
| I-39a | A | B |
| I-39b | A | A |
| I-40  | A | C |
| I-41a | B | D |
| I-41b | B | C |
| I-42  | A | B |
| I-43  | A | B |
| I-44a | B | C |
| I-44b | A | B |
| I-45  | A | B |
| I-46  | A | C |

IC<sub>50</sub>: A) менее, чем 1,0 мкМ; B) 1,0 мкМ - 10 мкМ; C) 10 мкМ - 100 мкМ; D) более, чем 100 мкМ.

EC<sub>50</sub>: A) менее, чем 1,0 мкМ; B) 1,0 мкМ - 10 мкМ; C) 10 мкМ - 25 мкМ; D) более, чем 25 мкМ.

[0513] Хотя некоторые варианты осуществления изобретения были проиллюстрированы и описаны, следует понимать, что в них могут быть внесены изменения и модификации обычными специалистами в данной области техники, не отступая от технологии в ее более широких аспектах, как определено в следующей формуле изобретения.

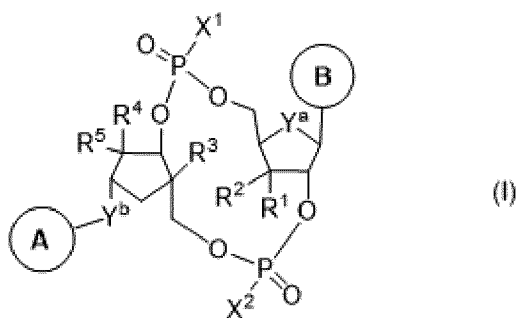
[0514] Данное описание не должно быть ограничено в терминах конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в данной заявке. Модификации и изменения могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема, как будет очевидно для специалистов в данной области техники. Функционально эквивалентные способы и композиции в объеме данного описания, в дополнение к тем, которые перечислены в данном документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из приведенных выше описаний. Такие модификации и варианты предназначены для попадания в объем прилагаемой формулы изобретения. Данное описание должно быть ограничено только условиями прилагаемой формулы изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые имеют право такие пункты формулы изобретения. Следует понимать, что данное описание не ограничено конкретными способами, реагентами, композициями соединений или биологическими системами, которые, конечно, могут варьироваться. Также понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначена для ограничения объема описания.

Все публикации, заявки на патенты, выданные патенты и другие документы, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация, заявка на патент, выданный патент или другой документ были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки в полном объеме. Определения, которые содержатся в тексте, включенном посредством ссылки, исключаются в той степени, в которой они противоречат определениям в данном описании.



# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>1</sup> представляет собой -SH или -OH;

X<sup>2</sup> представляет собой -SH или -OH;

Y<sup>a</sup> представляет собой -O-, -S- или -CH<sub>2</sub>-;

Y<sup>b</sup> представляет собой -O-, -S-, -NH- или -NR<sup>a</sup>-, где R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>3</sup> представляет собой водород; R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>b</sup> или -NHR<sup>b</sup>; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> взяты вместе с образованием -CH<sub>2</sub>O-;

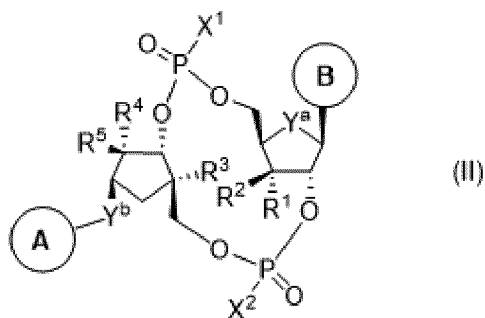
R<sup>5</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из N, O или S, или необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо А содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и причем Y<sup>b</sup> присоединен к атому углерода кольца А; и

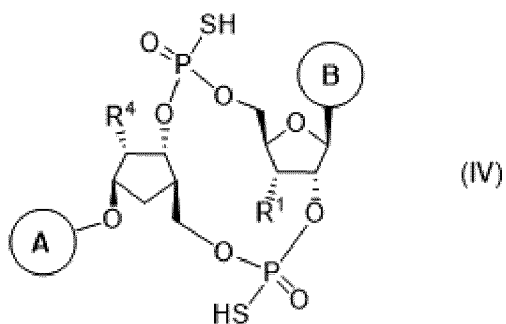
Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где кольцо В содержит по меньшей мере два атома N в кольце.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу II:



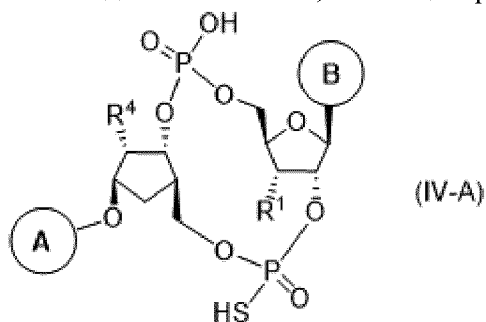
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -SH; и  
 атом фосфора каждой фосфоротиоатной связи является хиральным и независимо представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .
4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -SH; и  
 атом фосфора каждой фосфоротиоатной связи представляет собой  $R_p$ .
5. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -OH.
6. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой -OH, а другой представляет собой -SH; и  
 атом фосфора фосфоротиоатной связи является хиральным и представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .
7. Соединение по любому одному из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^a$  представляет собой -O-
8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^a$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-.
9. Соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^b$  представляет собой -O-.
10. Соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^b$  представляет собой -NH- или -NR<sup>a</sup>.
11. Соединение по любому одному из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -OH или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, и  $R^2$  представляет собой водород или фтор.
12. Соединение по любому одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $R^3$  представляет собой водород;  
 $R^4$  представляет собой водород, фтор или -OH; и  
 $R^5$  представляет собой водород или фтор.
13. Соединение по любому одному из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $R^1$  представляет собой фтор или -OH;  
 $R^4$  представляет собой водород или фтор; и  
 $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  представляют собой водород.
14. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IV):



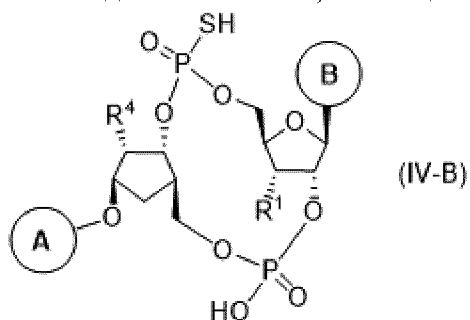
или его фармацевтически приемлемая соль,  
 где  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород, фтор, -ОН или - $OCH_2CF_3$ .

15. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IV-A):



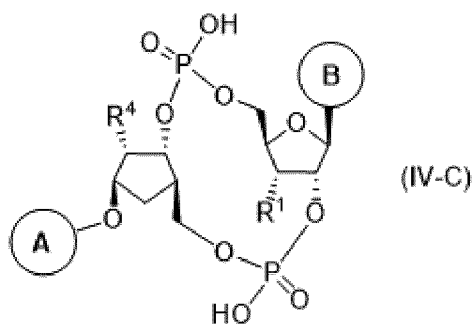
или его фармацевтически приемлемая соль,  
 где  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород, фтор, -ОН или - $OCH_2CF_3$ .

16. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IV-B):



или его фармацевтически приемлемая соль,  
 где  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород, фтор, -ОН или - $OCH_2CF_3$ .

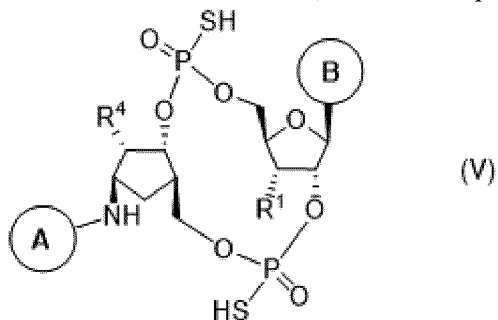
17. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IV-C):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород, фтор, -ОН или - $OCH_2CF_3$ .

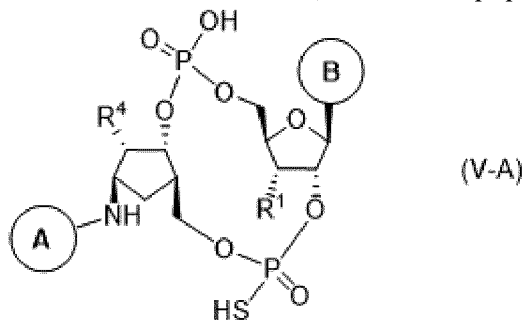
18. Соединение по п. 1, имеющее формулу (V):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород, фтор, -ОН или - $OCH_2CF_3$ .

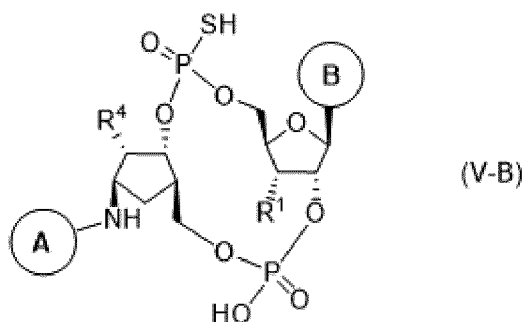
19. Соединение по п. 1, имеющее формулу (V-A):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород, фтор, -ОН или - $OCH_2CF_3$ .

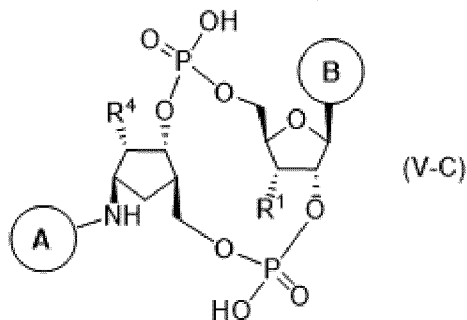
20. Соединение по п. 1, имеющее формулу (V-B):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород, фтор, -ОН или - $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ .

21. Соединение по п. 1, имеющее формулу (V-C):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород, фтор, -ОН или - $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ .

22. Соединение по любому одному из пп. 14-16 и 18-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

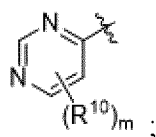
атом фосфора каждой фосфотиоатной связи является хиральным и независимо представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

23. Соединение по любому одному из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атомов N.

24. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо А представляет собой



каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород, галоген, -ОН, - $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил, - $\text{OR}^{11}$ , - $\text{NHR}^{11}$ , -CN, - $\text{NO}_2$  или - $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}$ ;

$R^{11}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил;

$R^{12}$  представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил или

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил; и

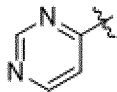
m равно 0, 1 или 2.

25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород, фтор, хлор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> или -C(O)NH<sub>2</sub>.

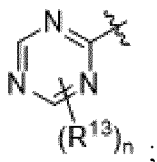
26. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо А представляет собой:



27. Соединение по любому одному из пп. 1-13 или 18-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо А представляет собой



каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водород, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, -OR<sup>11</sup>, -NHR<sup>11</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub> или -C(O)NHR<sup>12</sup>;

$R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R^{12}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; и

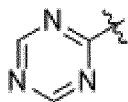
n равно 0, 1 или 2.

28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водород, фтор, хлор, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> или -C(O)NH<sub>2</sub>.

29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо А представляет собой:



30. Соединение по любому одному из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

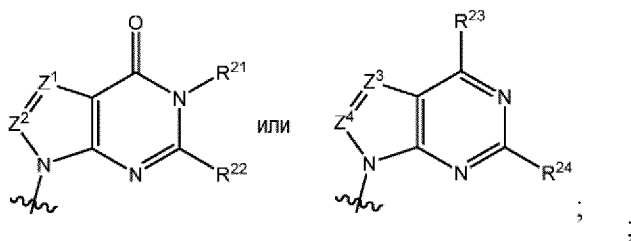
Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5-членное моноциклическое гетероарильное кольцо.

31. Соединение по любому одному из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 3-5 атомов N; и

Y<sup>a</sup>-содержащее 5-членное кольцо присоединено к атому азота кольца В.

32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой:



$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$ , каждый независимо, представляют собой N или  $CR^{20}$ ;

$R^{21}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$R^{23}$  представляет собой водород или  $-NH_2$ ; и

$R^{20}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{24}$ , каждый независимо, представляют собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил.

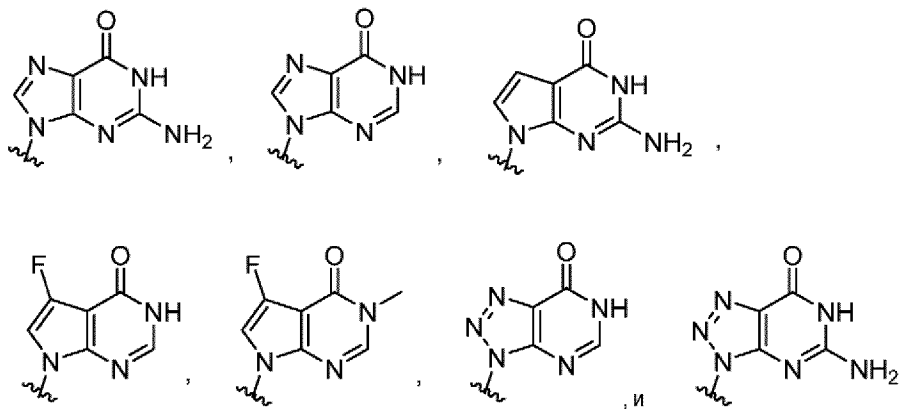
33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$ , каждый независимо, представляют собой N, CH или CF;

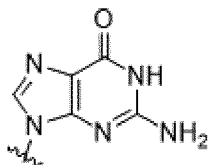
$R^{21}$  представляет собой водород или  $-CH_3$ ; и

$R^{22}$  и  $R^{24}$ , каждый независимо, выбирают из водорода,  $-NH_2$  или  $-CH_3$ .

34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбирают из:



35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой:



36. Соединение по любому одному из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где, когда кольцо А или кольцо В является замещенным, тогда заместитель представляет собой галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)N(R^{12})_2$

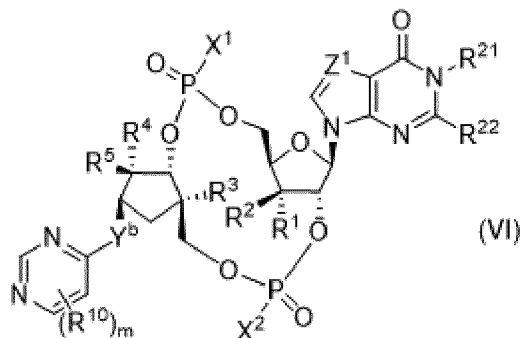
или  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ; или два соседних заместителя, взятые вместе с промежуточными кольцевыми атомами, образуют 4-8-членное кольцо;

где  $\text{R}^{11}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил;

и

$\text{R}^{12}$  представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил.

37. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VI):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$\text{X}^1$  представляет собой  $-\text{SH}$  или  $-\text{OH}$ ;

$\text{X}^2$  представляет собой  $-\text{SH}$  или  $-\text{OH}$ ;

$\text{Y}^b$  представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{NH}-$  или  $-\text{NMe}-$ ;

$\text{R}^1$  представляет собой водород, фтор,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OR}^b$ ;

$\text{R}^2$  представляет собой водород или фтор;

$\text{R}^3$  представляет собой водород;  $\text{R}^4$  представляет собой водород, фтор или  $-\text{OH}$ ;

$\text{R}^5$  представляет собой водород или фтор;

$\text{R}^b$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил;

каждый  $\text{R}^{10}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{NHR}^{11}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}$ ;

$\text{R}^{11}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил;

$\text{R}^{12}$  представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )алкил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил;

$m$  равно 0, 1 или 2;

$\text{Z}^1$  представляет собой  $\text{N}$ ,  $\text{CH}$  или  $\text{CF}$ ;

$\text{R}^{21}$  представляет собой водород или  $-\text{CH}_3$ ; и

$\text{R}^{22}$  представляет собой водород,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{CH}_3$ .

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Y}^b$  представляет собой  $-\text{O}-$ .

39. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Y}^b$  представляет собой  $-\text{NH}-$ .

40. Соединение по любому одному из пп. 37-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  представляют собой  $-\text{SH}$ , и причем атом фосфора каждой



фосфоротиоатной связи является хиральным и независимо представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

41. Соединение по любому одному из пп. 37-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой -ОН.

42. Соединение по любому одному из пп. 37-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой -ОН, а другой представляет собой -SH, и причем атом фосфора фосфоротиоатной связи является хиральным и представляет собой  $R_p$  или  $S_p$ .

43. Соединение по любому одному из пп. 37-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  представляют собой водород.

44. Соединение по любому одному из пп. 37-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой водород, фтор, -ОН или  $-OCH_2CF_3$ .

45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой водород, фтор или -ОН.

46. Соединение по любому одному из пп. 37-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой водород, фтор или -ОН.

47. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой водород или фтор.

48. Соединение по любому одному из пп. 37-47 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равно 0.

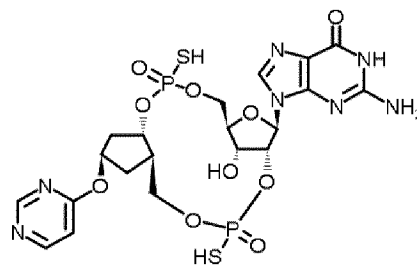
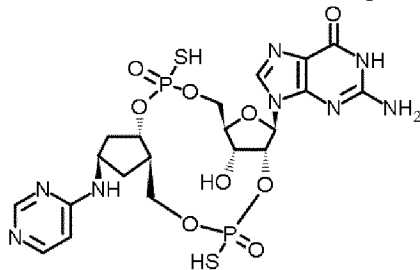
49. Соединение по любому одному из пп. 37-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^1$  представляет собой N.

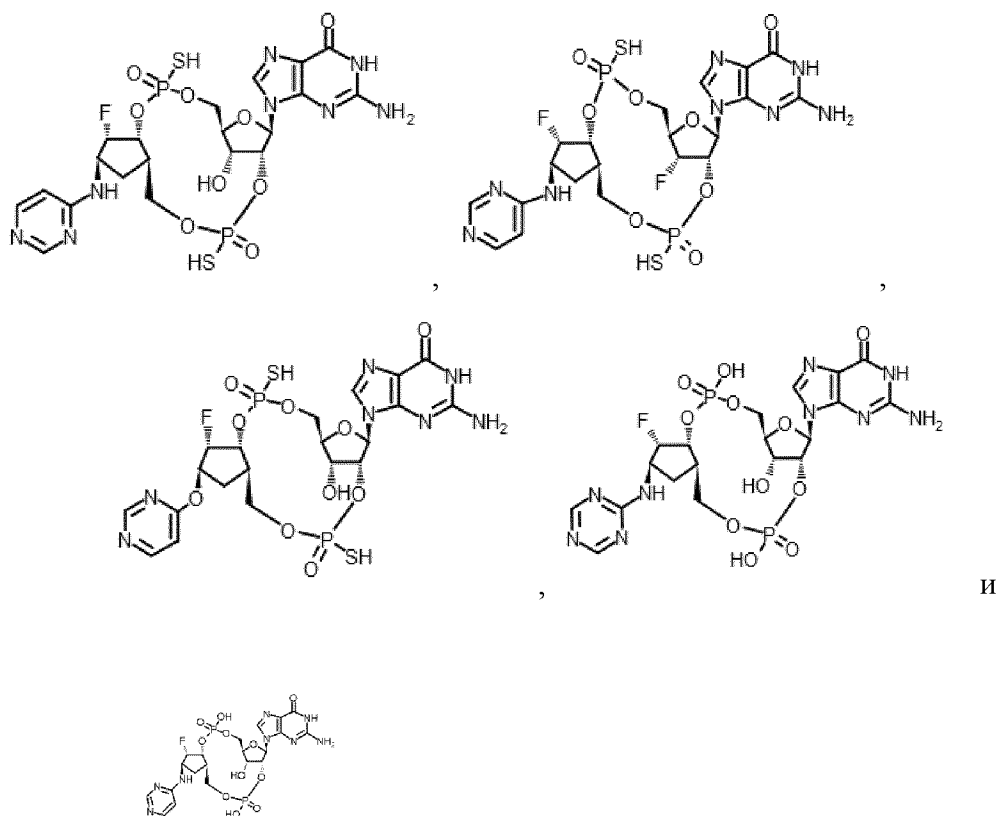
50. Соединение по любому одному из пп. 37-49 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{21}$  представляет собой водород.

51. Соединение по любому одному из пп. 37-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{22}$  представляет собой  $-NH_2$ .

52. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что данное соединение выбирают из Таблицы 1:

53. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что данное соединение выбирают из:





54. Фармацевтическая композиция, содержащая (а) соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемую соль и (б) фармацевтически приемлемый носитель.

55. Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли.

56. Способ индукции STING-зависимой продукции интерферона типа I у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли.

57. Способ лечения расстройства клеточной пролиферации у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что расстройство клеточной пролиферации представляет собой рак.

59. Способ по п. 57 или 58, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества второго терапевтического агента.

60. Вакцинная композиция, содержащая антиген и соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемую соль.

61. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества вакцинной композиции

по п. 60.

По доверенности