

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390503 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.30

(22) Дата подачи заявки
2021.08.06

(51) Int. Cl. C07H 1/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07H 15/18 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕМДЕСИВИРА

(31) P2000258; P2000371

(32) 2020.08.06; 2020.11.10

(33) HU

(86) PCT/IB2021/057242

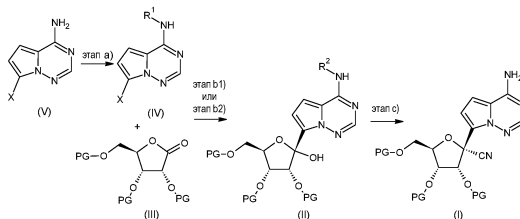
(87) WO 2022/029704 2022.02.10

(71) Заявитель:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
Борза Иштван, Уйвари Виктор, Бана
Петер, Петро Йозеф Левенте, Элеш
Янош, Боди Йозеф, Варро Габор,
Кладни Ласло Янош, Шпраниц Петер,
Крамош Балаж (HU)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способу получения соединения, имеющего формулу (I), и к новым промежуточным соединениям для осуществления синтеза, где X представляет собой водород, бром или йод; R¹ представляет собой защитную группу, R² представляет собой водород или защитную группу и PG представляет собой защитную группу.



202390503

A1

A1

202390503

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕМДЕСИВИРА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения, имеющего формулу (I), и к новым промежуточным соединениям для осуществления синтеза.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

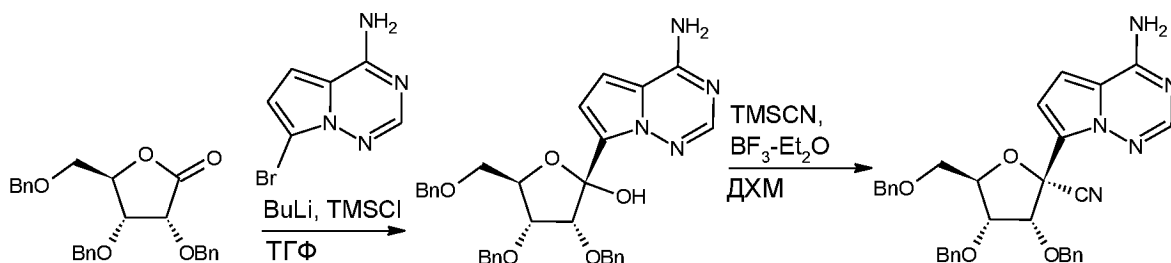
Ремдесивир (GS-5734) является фосфорамидатным пролекарством 1'-цианонуклеозидного аналога (GS-441524). Фосфорамидатное пролекарство применяют для маскировки нуклеозида, что позволяет производить его доставку 10 внутрь клетки и высвобождение в виде свободного фосфата (McGuigan с соавт., *J. Med. Chem.* 1993, 36(8):1048-1052). Трифосфатная форма нуклеотида (GS-443902) напоминает АТФ (аденозинтрифосфат), и ее применяют в качестве субстрата для некоторых ферментов или комплексов вирусных РНК-зависимых РНК полимераз (RdRp) (Cho с соавт., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, 22(8):2705-2707). Ремдесивир 15 представляет собой противовирусный препарат прямого действия, который ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу (Gordon с соавт., *J. Biol. Chem.* 2020 May 15; 295(20):6785-6797), и было показано, что его применение ингибирует коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (англ. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, сокр. SARS-CoV-2), т.е. вирус с 20 положительно-полярной нитью РНК, первопричину коронавирусного заболевания 2019 (Covid-19), и эффективно уменьшает время выздоровления с 15 до 11 суток у людей, госпитализированных с диагнозом Covid-19 (Biegel с соавт., *NEJM*, May 22, 2020; doi:10.1056/NEJMoa2007764). Ремдесивир был одобрен для применения в 25 медицине в Европейском Союзе в июле 2020 года (см. инструкцию по применению лекарственного средства Веклури).

Конечный этап синтеза ремдесивира, т.е. реакция сочетания 1'-цианонуклеозида (или его производных) с фрагментом фосфорамидатного пролекарства, хорошо известен в данной области техники (см., например, 30 документы CN 111471070 A; CN 111440176 A; CN 111393478 A; CN 111269263 A; CN 111233931 A; CN 111233930 A; CN 111171078 A; CN 111116656 A; WO 2016/069825 A1; WO 2012/012776 A1).

В документе WO 2009/132135 A1 описан 1'-цианонуклеозид и способ его получения, в котором реакция сочетания защищенного рибнолактона с 7-

бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-иламином включает литиирование и последующее введение цианогруппы, как показано на **Реакционной схеме 1**:

Реакционная схема 1

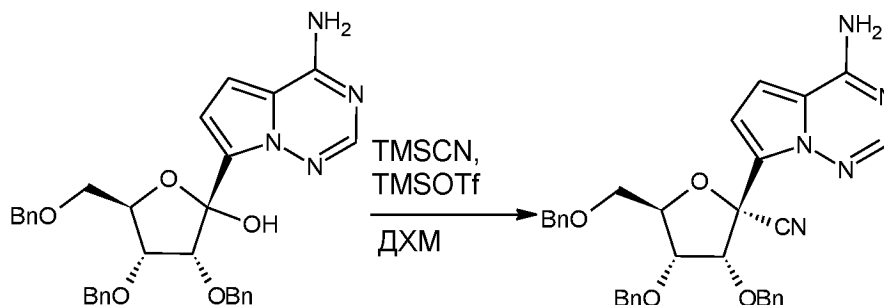


5

В документе WO 2012/012776 A1 описана смесь диастереомеров ремдесивира и ее получение, где получение 1'-гидроксинуклеозида также состоит из этапов, описанных выше, но на этапе цианирования применяют триметилсилiltrифторметансульфонат (TMSOTf) (группа "TMS" в реакциях и в тексте обозначает "триметилсилил") (**Реакционная схема 2**):

10

Реакционная схема 2



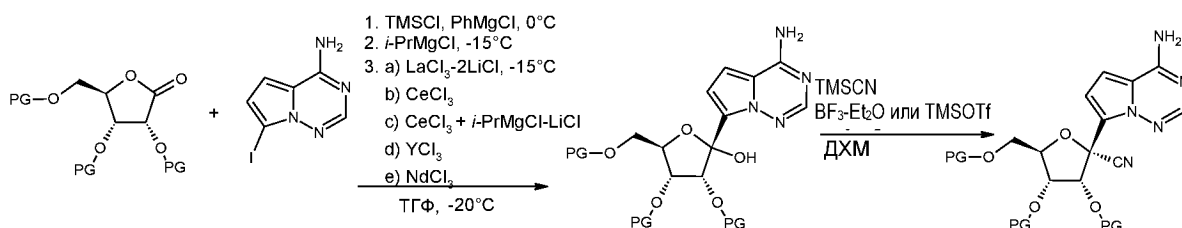
В документе WO 2016/069825 A1 описан (S)-диастереомер, т.е. ремдесивир и процедура его синтеза. Также описаны альтернативные способы получения (см.: 3. а)-е)), показанные на **Реакционной схеме 3**, приводящие к образованию 1'-гидроксинуклеозида, в которых в реакции Гриньяра, протекающей между защищенным рибонolakтоном и 7-йодпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-иламином, наряду с другими реагентами, применяют лантаноиды; при этом депротонирующий агент / агент сочетания представляет собой литий- или магнийсодержащее соединение, такое как *n*-BuLi, *i*-PrMgCl или PhMgCl, а также применяют галогеносилан, такой как TMSCl или Cl-Si(CH₃)₂(CH₂)₂Si(CH₃)₂-Cl, в присутствии кислоты Льюиса, такой как La-, Nd, Y- или Ce-галогениды, и каждая гидроксигруппа рибонolakтона может быть независимо защищена защитной группой для

15

20

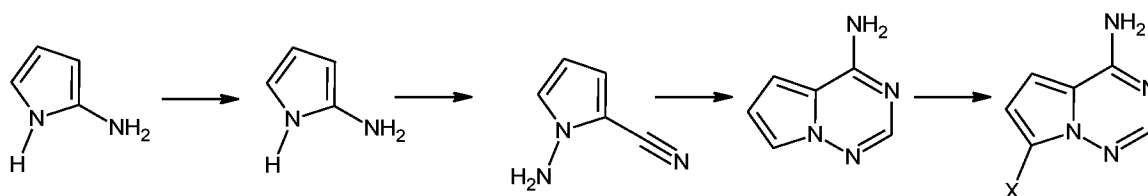
гидроксигруппы, такой как триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, метилметокси, тетрагидропиран, трет-бутил, аллил, бензил, ацетил, пивалоил или бензоил, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя ацетонидную группу. Цианирование проводят в тех же условиях, которые были описаны выше, в периодическом режиме или в проточном режиме.

Реакционная схема 3



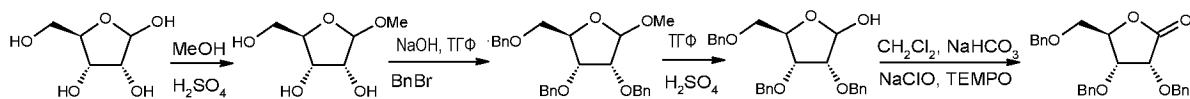
В документе CN 111233870 А описан способ получения пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-иламина и его 7-замещенных производных, в которых X представляет собой галоген, с высокой чистотой и выходом, без необходимости проведения сложной очистки или разделения, как показано на **Реакционной схеме 4**:

Реакционная схема 4



В документе CN 111393392 А описан показанный на **Реакционной схеме 5** способ получения рибнолактона, защищенного тремя бензильными группами в положениях 2, 3 и 5:

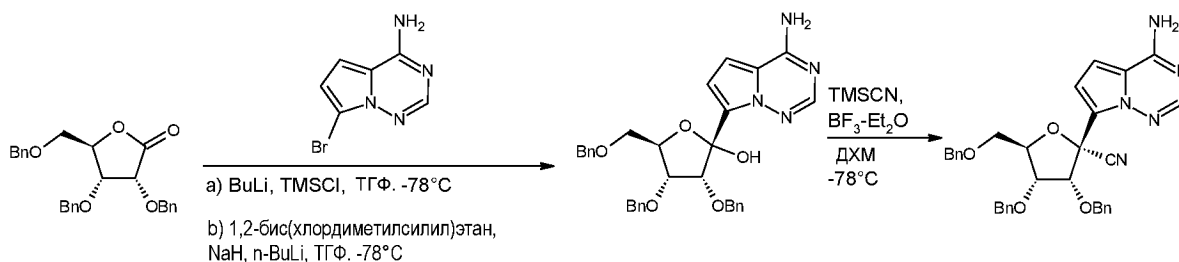
Реакционная схема 5



В публикации Siegel с соавт., *J. Med. Chem.* 2017;60(5):1648-1661 описана оптимизация синтеза ремдесивира. Синтез первого поколения, показанный на

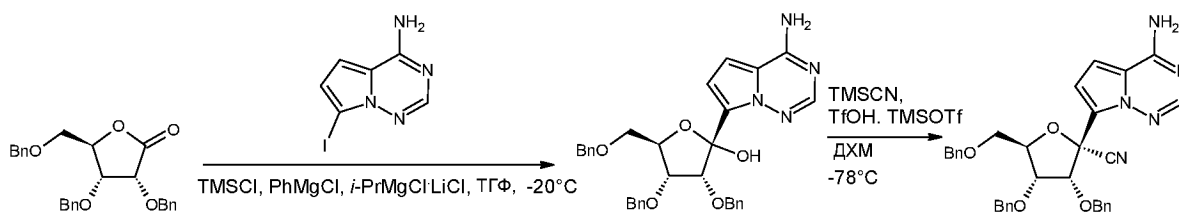
Реакционной схеме 6 (соответствует синтезу, описанному в документе WO 2009/132135 A1), включал реакцию гликозилирования посредством обмена металл-галоген в бромсодержащем основании с последующим присоединением к рибонуклеотиду, где условия а) и б) были подобраны для осуществления образования целевой С–С связи, что приводило к получению защищенного рибонуклеотида с выходами 25% и 60%, соответственно. Образованное промежуточное защищенное 4-моно-триметилсилиламинопроизводное не выделяли. С точки зрения эффективности, указанные условия являются субоптимальными, поскольку выходы были неустойчивыми и сильно зависели от криогенных температур и скорости добавления $n\text{-BuLi}$, необходимого для превращения.

Реакционная схема 6



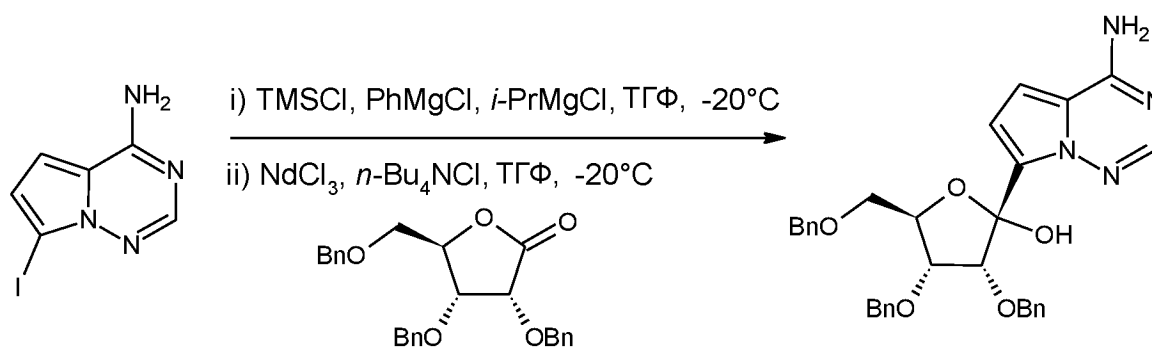
В синтезе второго поколения, показанном на **Реакционной схеме 7**, который позволяет проводить диастереоселективный синтез в масштабах, подходящих для введения ремдесивира в преклинические испытания, на этапе гликозилирования в обмене металл–галоген с комплексом $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ применяли йодсодержащее основание и получали защищенный бензилом гидроксинуклеозид с выходом 40%, а в результате последующего цианирования получали защищенный бензилом 1'-цианонуклеозид с выходом 85%. Образованное промежуточное защищенное 4-моно-триметилсилиламинопроизводное не выделяли. В публикации Warren с соавт., Nature. 2016;531(7594):381-385 (5), также рассмотрен такой же способ получения (Схема S1-S3).

Реакционная схема 7



В публикации Vieira с соавт., OPRD, 21 мая 2020 г. (https://dx.doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00172) описан надежный способ синтеза ключевых промежуточных соединений для получения ремдесивира. Кроме того, предложены способы проведения синтеза в периодическом режиме и в непрерывном проточном режиме, обеспечивающие получение защищенного бензилом 1'-цианонуклеозида, и предложена процедура получения в промышленном масштабе 1'-гидроксинуклеозида (соответствующая процедуре, описанной в документе WO 2016/069825 A1), которая позволяет получать выход 69% при использовании эквимольного количества чрезвычайно дорогостоящего безводного хлорида неодима (III), как показано на **Реакционной схеме 8**:

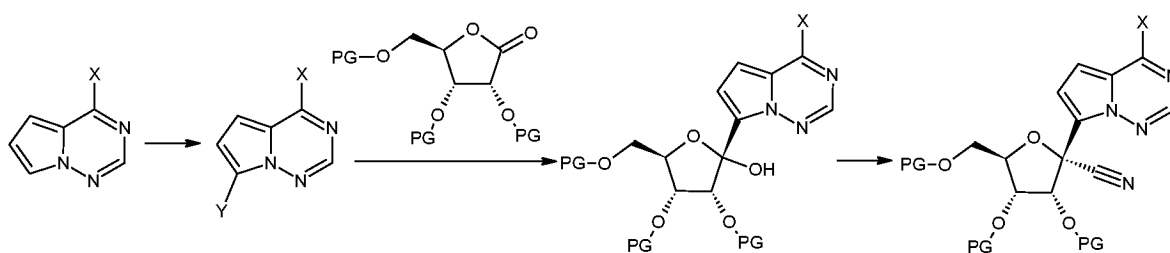
Реакционная схема 8



В документе CN 111233869 A описаны альтернативные промежуточные соединения, подходящие для синтеза ремдесивира. Поскольку на этапах гликозилирования согласно **Реакционным схемам 1, 3, 6-8** силановая группа, защищающая 4-аминогруппу, нестабильна, был разработан новый подход, описываемый **Реакционной схемой 9** (где X представляет собой фтор, хлор, бром или метилтио; Y представляет собой бром или йод; и PG (от англ. “protecting group” – защитная группа) независимо представляет собой защитную группу гидроксила, или две группы PG на соседних атомах углерода совместно образуют, например, алкилен, и этап гликозилирования проводят в присутствии галогенида магния или

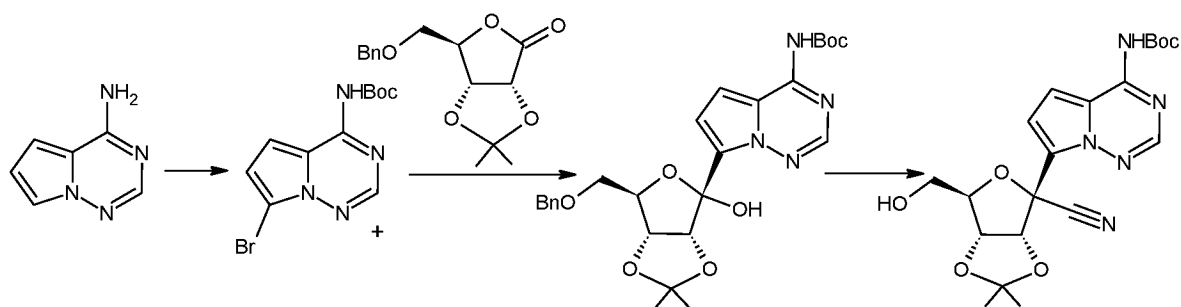
алкилмагния, такого как $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgCl-LiCl}$ или PhMgCl), который позволяет обойти необходимость защиты амина и сложности регулирования низкотемпературных реакций. В результате проведения этапов гликозилирования и цианирования с хорошими выходами получали соответствующие промежуточные соединения, но этот путь синтеза требует выполнения дополнительного этапа введения 4-аминогруппы и этапа очистки.

Реакционная схема 9



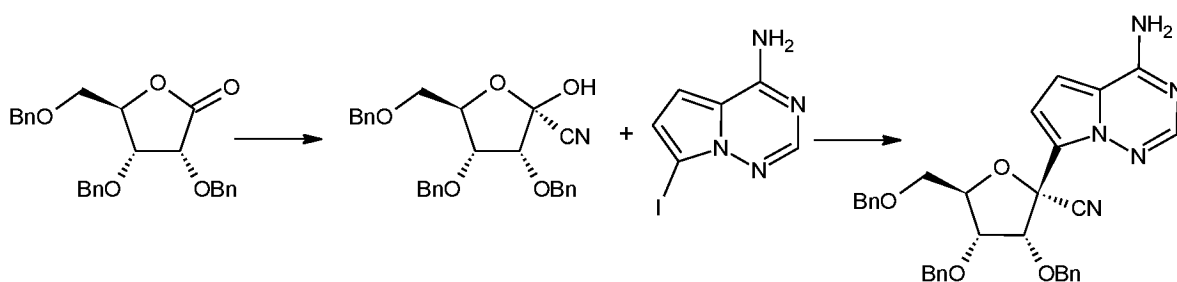
В документе CN 111205327 A описан путь синтеза ремдесивира, включающий девять этапов, в котором, как показано на **Реакционной схеме 10**, в первом этапе под действием основания, такого как ТЭА (триэтиламин), и реагента, защищающего аминогруппу, такого как $(\text{Boc})_2\text{O}$ образуется моно-защищенная группой Boc (N-трет-бутоксикарбонил, от англ. "tert-butoxycarbonyl") 4-аминогруппа, растворитель представляет собой, например, дихлорметан, и температура реакции составляет от 40°C до 80°C , и затем во втором этапе применяют один из следующих реагентов: $n\text{-BuLi}$, $i\text{-BuLi}$, LDA , $i\text{PrMgCl}$ или $i\text{PrMgBr}$. После проведения этапа цианирования под действием алкилцианосилана, предпочтительно TMSCN (триметилсилилцианида) или TBDMSCN (*tert*-бутилдиметилсилилцианида), и удаления 4'-бензильной защитной группы, требуется провести отделение β -аномера, используя дополнительные реагенты, и очистку.

Реакционная схема 10



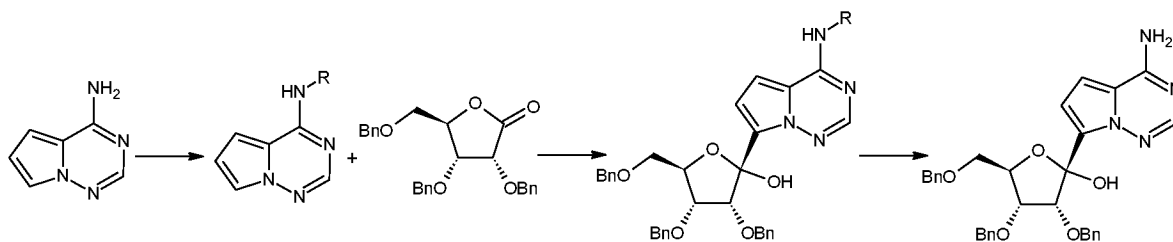
В документе CN 111205294 А описан другой альтернативный путь синтеза, представленный на **Реакционной схеме 11**, и соответствующие промежуточные соединения; на первом этапе защищенный бензильной группой рибонуклеотид подвергают цианированию в положении 1', предпочтительно в ДХМ (дихлорметане, англ. dichloromethane, сокращенно DCM), ТГФ (тетрагидрофуране, англ. tetrahydrofuran, сокращенно THF) или 1,2-дихлорэтано при температуре от 0° до 50°C, в присутствии кислоты Льюиса, например, AlCl_3 , под действием реагента для цианирования, такого как TMS-CN (триметилсилилцианид) или TBDMSCN (*tert*-бутилдиметилсилилцианид), причем хиральная чистота повышается в результате перекристаллизации; в результате с выходом от 64,2% до 74% получают соответствующее соединение, после чего в ТГФ или АСН проводят гликозилирование под действием MsCl или TsCl при температуре от -10°C до 20°C в присутствии основания, например, ТЭА или ДИЭА (диизопропилэтиламина) (выход от 68% до 55%).

Реакционная схема 11



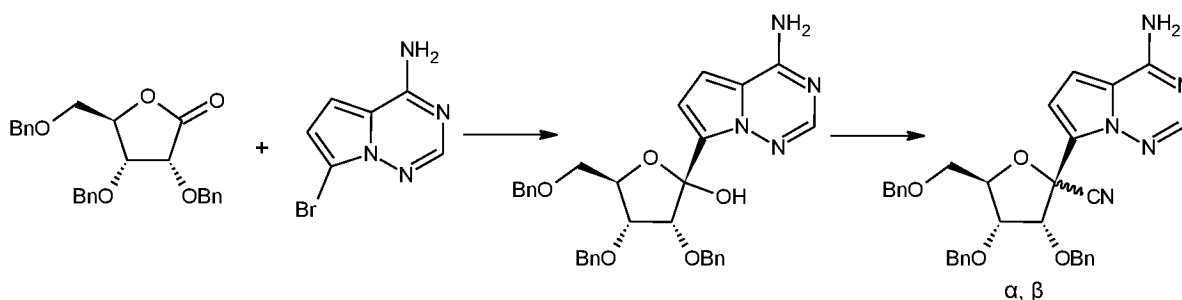
В документе CN 111187269 А описан способ получения 1'-гидроксинуклеозида в соответствии с **Реакционной схемой 12** без использования в качестве исходного материала 7-йодпроизводного, где в первом этапе 4-аминогруппу защищают бензильной группой, Boc, Cbz (карбобензоксигруппа) или Fmoc (9-флуоренилметоксикарбонил), и реакцию проводят в ДХМ, ТГФ, MeOH и/или воде при температуре от 0°C до 50°C (выход: от 90% до 86,6%); затем проводят гликозилирование в ДХМ/ТГФ при температуре от -78°C до -40°C, получая монозащищенное промежуточное соединение с выходом от 47% до 48%, после чего требуется проведение дополнительного этапа удаления защиты (выход: от 75% до 82%).

Реакционная схема 12



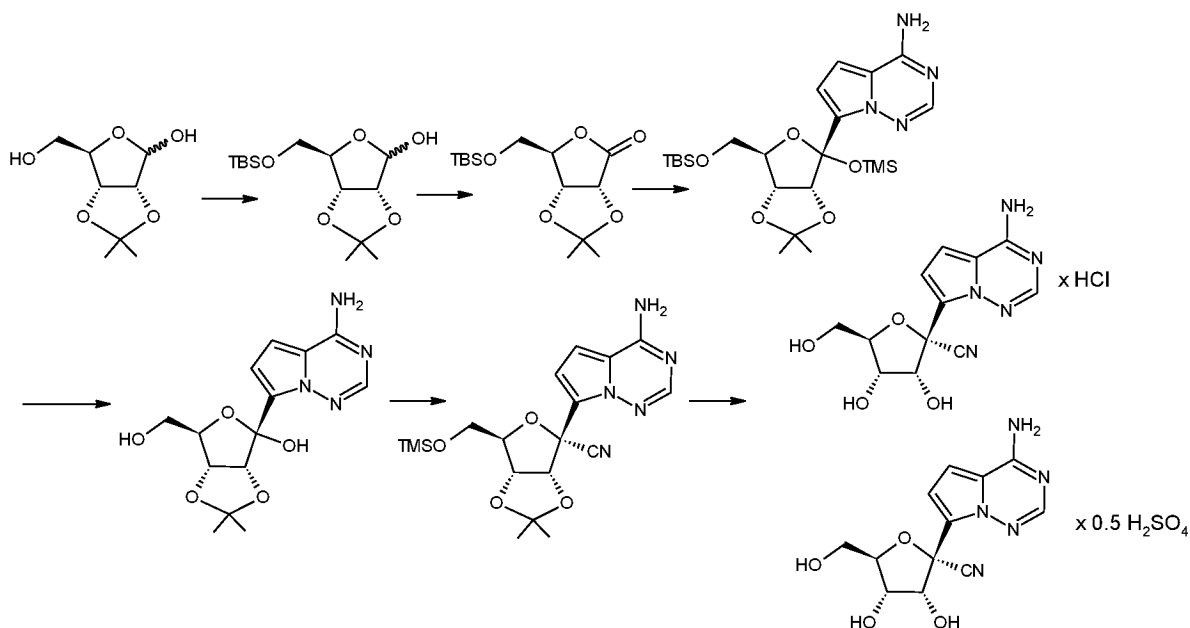
В документе CN 110776512 А описан недиастереоселективный способ синтеза, показанный на **Реакционной схеме 13**, где реакцию гликозилирования проводят так, как показано на **Реакционной схеме 1** (выход: 29,2%), этап цианирования проводят так, как показано на **Реакционной схеме 2** (выход: 85,3%), и получают рацемическую смесь, которую затем вводят в реакцию с BCl_3 , получая 1'-цианонуклеозид (выход: 55,6%):

Реакционная схема 13



В документе CN 110330540 А описан многостадийный путь синтеза, показанный на **Реакционной схеме 14**, который приводит к получению солей 1'-цианонуклеозида, которыми предполагается заменить пролекарство ремдесивир. Этап гликозилирования включает реакцию между защищенным рибонolakтоном и 7-йодсодержащим основанием в соответствии с **Реакционной схемой 7** (кроме того, *in situ* образуется 4-моно-TMS-защищенный промежуточный амин):

Реакционная схема 14

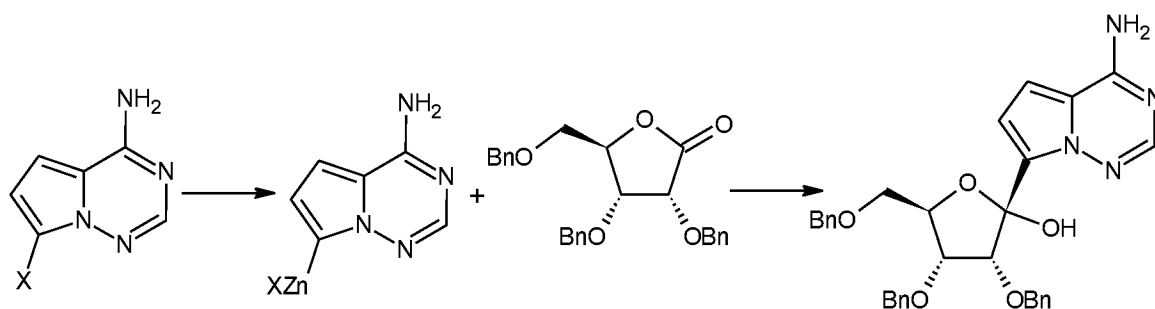


В документе CN 111620876 A описан способ получения промежуточного 1'-

5 гидроксинуклеозида, показанный на **Реакционной схеме 15**, в котором из галогенированного основания (где X представляет собой Cl, Br или I) получают металлорганическое соединение, применяя активный цинк и порошкообразный йод, и это соединение затем вводят в реакцию с рибнолактоном, защищенным бензильной группой, получая указанное промежуточное соединение:

10

Реакционная схема 15

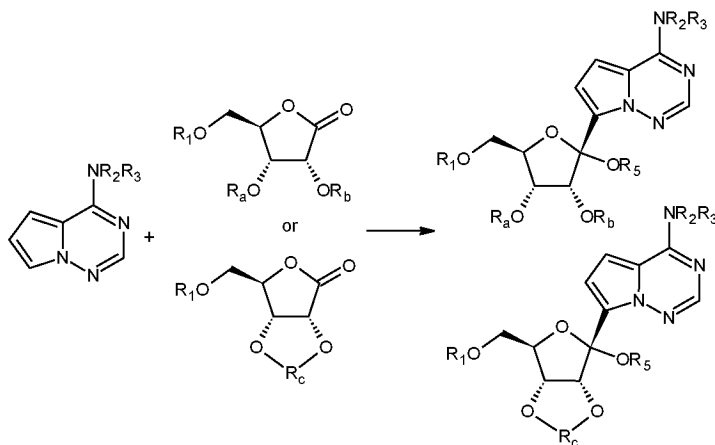


В документе CN 111620903 A также описан способ получения 1'-

15 гидроксинуклеозида, в котором реакцию сочетания основания (в котором R₂ и R₃ независимо представляют собой H или *трет*-бутоксикарбонильную группу) с защищенным рибнолактоном (в котором как R_a, так и R_b представляет собой -CH₂-арил (такой как бензил) или -Si-гидрокарбил (такой как *трет*-бутилдиметил, триизопропил, триэтил и трет-бутилдифенил), и R_c представляет собой алкил или

замещенный фенил) проводят в присутствии сильного органического основания, содержащего щелочной металл (такого как *трет*-бутиллитий, втор-бутиллитий, литийдиизопропиламид и пирролидин-литий), получая промежуточный 1'-гидроксинуклеозид; или способ (даже если 4-аминогруппа защищена или защищена не с помощью R_2 и/или R_3) может включать этап присоединения производного силана для предотвращения модификации 4-аминогруппы во время процедуры, где указанное производное силана представляет собой триметилхлорсилан, что приводит к получению защищенного триметилсилилом в положении 1' аналога, как показано на **Реакционной схеме 16**:

Реакционная схема 16



Глимы представляют собой простые эфиры гликолей, такие как 1,2-диметоксиэтан (моноголим), 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан (диглим), 1-метокси-2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этан (триглим) или 1-метокси-2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этан (тетраглим). Глимы широко применяются в промышленности, например, их добавляют в чистящие средства, чернила, клеящие вещества и покрытия, аккумуляторы и электронные устройства, насосы абсорбционных холодильных машин и тепловые насосы, в фармацевтические композиции, а также их используют в органических реакциях, таких как восстановление, окисление, замещение, сочетание, реакции боранов, в основном в качестве реакционных сред (растворителей); они также могут применяться как хелатирующие агенты для металлов, катализаторы, реагенты или реакционные добавки. В некоторых реакциях присоединения с различными реагентами Гриньяра с использованием в качестве катализатора NBu_4Cl диглимы применяют как реакционные добавки (Huang с соавт., *J. Org. Chem.* 2012; 77(10):4645–4652).

Поскольку пандемия затронула миллионы людей по всему миру, необходимо создать эффективный способ получения ремдесивира, позволяющий производить это вещество в промышленном масштабе через промежуточные соединения, имеющие подходящие свойства.

- 5 При рассмотрении процедур, известных в данной области техники, становится ясно, что задача получения 1'-цианонуклеозида в промышленном масштабе и с более высокими выходами решается различными способами, которые требуют либо применения не слишком доступных и/или дорогостоящих реагентов, либо жестких условий реакции и/или нежелательных реакционных этапов, но не
- 10 включают использования промежуточных соединений, упрощающих синтез.

Таким образом, все еще имеется необходимость создания альтернативных способов получения соединений, имеющих формулу (I), и промежуточных соединений, подходящих для применения в синтезе ремдесивира и/или его 1'-цианонуклеозида.

15 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлена система подачи реагентов, применяемая в способе проведения в непрерывном проточном режиме реакции сочетания согласно настоящему изобретению.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 20 Настоящее изобретение относится к способу получения соединения, имеющего формулу (I), где способ включает реакцию сочетания соединения, имеющего формулу (IV), с соединением, имеющим формулу (III), приводящую к образованию соединения, имеющего формулу (II), и цианирование соединения, имеющего формулу (II), с образованием соединения, имеющего формулу (I). Способ
- 25 также включает установку защиты на соединение, имеющее формулу (V), что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (IV).

Настоящее изобретение также относится к способу, в котором реакцию сочетания соединения, имеющего формулу (IV), с соединением, имеющим формулу (III), проводят в присутствии соединения, имеющего формулу (VI).

- 30 Настоящее изобретение также относится к соединениям, имеющим формулу (II) и формулу (IV).

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ
ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения, имеющие формулу (I), известные в данной области техники, являются ключевыми промежуточными соединениями в синтезе 1'-цианонуклеозида и/или ремдесивира.

Несмотря на приемлемые выходы, соответствующие процедуры согласно предшествующему уровню техники имеют недостатки, такие как применение не слишком доступных и/или дорогостоящих реагентов, таких как (безводные) лантаноиды, жесткие условия реакции и/или нежелательные реакционные этапы, такие как лишняя установка и удаление защиты или разделение некоторых промежуточных соединений. Эти условия ставят под сомнение применимость таких способов в промышленном масштабе.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения, имеющего формулу (I), через промежуточные соединения, упрощающие синтез, такие как соединения, имеющие формулы (II) и (IV). Преимущество способа состоит в том, что не слишком доступные и/или дорогостоящие реагенты не требуются, и/или процедура имеет меньшее количество реакционных этапов. Дополнительным преимуществом синтеза согласно изобретению, т.е. применения промежуточных соединений, является то, что способ получения соединений, имеющих формулу (I), может быть адаптирован к промышленному масштабу.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения, имеющего формулу (I), где способ включает:

этап а) установка защиты на соединение, имеющее формулу (V), с образованием соединения, имеющего формулу (IV),

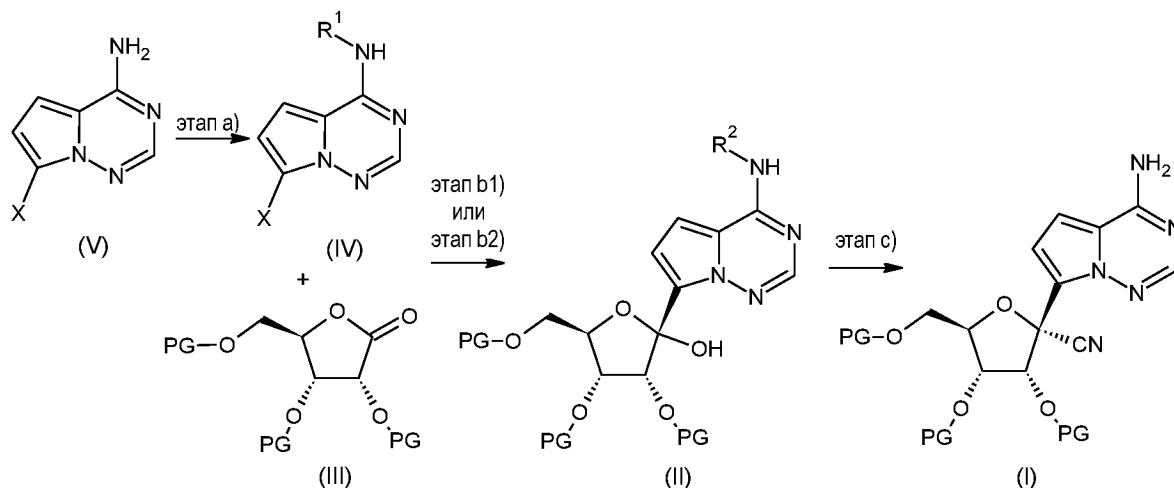
этап b1) проведение реакции соединения, имеющего формулу (IV), с соединением, имеющим формулу (III), с образованием соединения, имеющего формулу (II), или

этап b2) выполнение этапа b1) в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), и

этап с) цианирование соединения, имеющего формулу (II), с образованием соединения, имеющего формулу (I),

в соответствии с **Реакционной схемой I**, где X представляет собой водород, бром или йод; R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; R² представляет собой водород или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила или трет-бутилдифенилсилила, и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу -C(R³)₂-, где R³ представляет собой H или C₁₋₆алкиленовую группу:

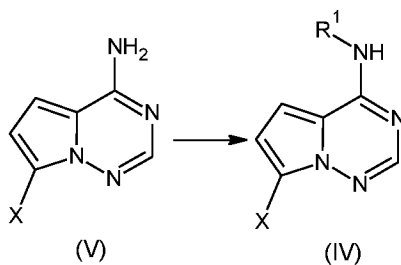
Реакционная схема I



Исходные материалы, т.е. защищенные рибонуклеотиды, имеющие формулу (III), или основания, имеющие формулу (V), коммерчески доступны или могут быть получены в соответствии с известными в данной области техники процедурами (например, описанными в документах WO 2007/056170 A1; WO 2009/132135 A1; WO 2015/069939 A1; WO 2016/069825 A1).

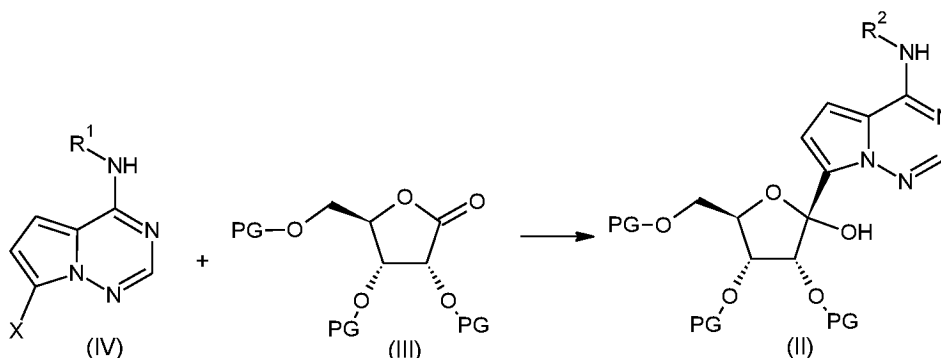
Один из аспектов настоящего изобретения относится к способу получения соединения, имеющего формулу (V), с целью получения соединения, имеющего формулу (IV), согласно **Реакционной схеме II**, где X представляет собой водород, бром или йод; и R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила:

Реакционная схема II



Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, имеющего формулу (II), получаемого по реакции соединения, имеющего формулу (IV), с соединением, имеющим формулу (III), согласно **Реакционной схеме III-a**, где X представляет собой водород, бром или йод; R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; R² представляет собой водород или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила, и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу -C(R³)₂-, где R³ представляет собой H или C₁₋₆алкиленовую группу:

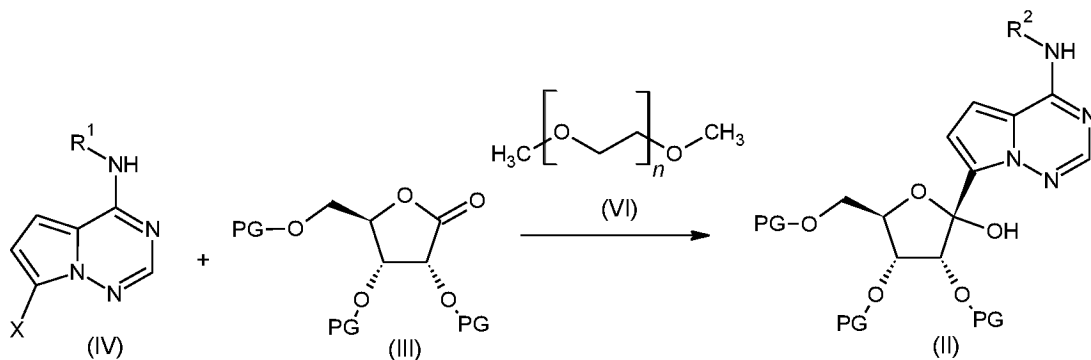
Реакционная схема III-a



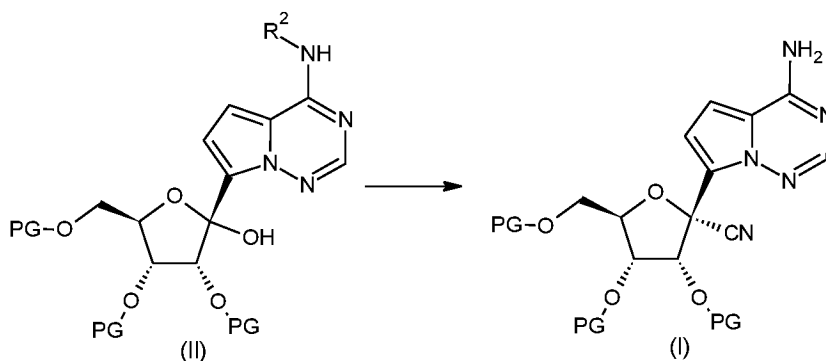
Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, имеющего формулу (II), получаемого по реакции соединения, имеющего формулу (IV), с соединением, имеющим формулу (III), в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), согласно **Реакционной схеме III-b**, где X

представляет собой водород, бром или йод; R^1 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; R^2 представляет собой водород или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила, и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу, и n составляет 2, 3 или 4:

Реакционная схема III-b



Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, имеющего формулу (I), получаемому цианированием соединения, имеющего формулу (II), согласно **Реакционной схеме IV**, где R^2 представляет собой водород или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу:



На этапе а) соединение, имеющее формулу (V), растворяют в подходящем растворителе, охлаждают до температуры приблизительно от 0°C до 5°C, затем добавляют подходящее основание, и затем добавляют защитный агент; последующая обработка полученной реакционной смеси приводит к получению соединения, имеющего формулу (IV), где X представляет собой водород, бром или йод, и R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила.

Подходящим основанием является алкиллитий, щелочной гидроксид или алкоголят щелочного металла, такой как *n*-гексиллитий, гидроксид калия или трет-бутилат калия.

Обработка дополнительно включает экстракцию, концентрацию, растворение в другом подходящем растворителе, фильтрование и промывку и/или перекристаллизацию.

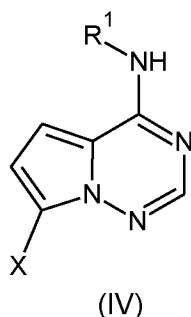
В одном из предпочтительных примеров осуществления соединение, имеющее формулу (IV), где X представляет собой водород, и R¹ представляет

с собой трет-бутилдиметилсилил, получают из соединения, имеющего формулу (V), где X представляет собой водород.

Неожиданно было обнаружено, что в отличие от тех реакций, в которых в качестве защитного агента применяли триметилсилилхлорид, соединения, имеющие формулу (IV), могут быть выделены и остаются стабильными, что позволяет использовать их в последующих реакционных этапах способов, проводимых как в периодическом режиме, так и в непрерывном проточном режиме. Таким образом, соединения, имеющие формулу (IV), обеспечивают эффективность способа получения ремдесивира и/или 1'-цианонуклеозида в промышленном масштабе.

Дополнительным преимуществом способа является то, что, если X представляет собой водород, то галогенирование, т.е. бромирование или йодирование не требуется, и такой исходный материал может быть выделен при осуществлении способов, что позволяет повысить выходы; кроме того, на следующем реакционном этапе не требуется выполнение реакции Гриньяра, которая чувствительна к условиям ее проведения.

Настоящее изобретение также относится к соединениям, имеющим формулу (IV), где X представляет собой водород, бром или йод; и R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила



Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (IV), где X представляет собой водород, бром или йод, и R¹ представляет собой трет-бутилдиметилсилил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (IV), где X представляет собой водород, бром или йод, и R¹ представляет собой триизопропилсилил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (IV), где X представляет собой водород, бром или йод, и R¹ представляет собой трет-бутилдифенилсилил.

5 Некоторые примеры осуществления настоящего изобретения относятся к соединениям, имеющим формулу (IV), где X представляет собой водород или бром, и R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила.

10 Другой пример осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (IV), где X представляет собой водород или бром, и R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила.

Один из предпочтительных примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (IV), выбранным из группы, состоящей из:

15 *трет*-бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина,
трет-бутил(диметил)силил-N-4-амино-7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина,
 1,1,1-трис(пропан-2-ил)-N-{пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}силанамина,
 N-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамина и
 1-*трет*-бутил-1,1-дифенил-N-{пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}силанамина.

20 Этап b1) реакция сочетания согласно Реакционной схеме III-a

Реакционный этап b1) может быть проведен способами, выполняемыми в периодическом режиме или в непрерывном проточном режиме.

25 В способе, выполняемом в периодическом режиме, соединение, имеющее формулу (IV), растворяют в подходящем растворителе, к раствору добавляют литирующий реагент и затем в подходящем растворителе при температуре от -78°C до -50°C добавляют соединение, имеющее формулу (III), после чего полученную реакционную смесь обрабатывают, получая соединение, имеющее формулу (II), где X представляет собой водород, бром или йод; R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-
 30 бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; R²

представляет собой водород или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила, и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу.

В способе, выполняемом в непрерывном проточном режиме, применяют систему, состоящую из двух установленных последовательно проточных микрореакторов непрерывного действия (1 и 2), размещенных, как показано на Фиг. 1, где система включает:

- микрореактор 1, включающий микросмеситель и змеевиковый реактор, для смешивания N-защищенного субстрата с литирующим реагентом и проведения реакции получения литированного промежуточного соединения;
- микрореактор 2, включающий микросмеситель и змеевиковый реактор, для смешивания литированного промежуточного соединения с защищенным рибонуклеотидом и проведения реакции получения защищенного продукта;
- хранилища подаваемых материалов, насосы и инъекционные модули, образующие три отдельных впускных системы А, В и С, которые соединены с двумя микрореакторами, соединенными последовательно;
- контуры предварительного охлаждения для каждой впускной системы; и
- термостатированную баню.

Температуру микрореакторов 1 и 2 и контуров предварительного охлаждения устанавливают равной -30°C .

Температура проведения реакции в микрореакторах составляет от -10°C до -30°C .

Раствор из инжектора А и растворы из инжектора В (микрореактор 1) и инжектора С (микрореактор 2) последовательно вводят в движущийся поток сухого ТГФ в течение заданных периодов времени, после чего смесь собирают и подвергают водной обработке.

Инжектор А заполняют раствором соединения, имеющего формулу (IV), инжектор В заполняют раствором литирующего реагента, инжектор С заполняют раствором соединения, имеющего формулу (III).

5 Скорость потока во впускной системе А составляет 1,7 мл/мин, во впускной системе В – 0,31 мл/мин и во впускной системе С – 0,34 мл/мин.

Время пребывания в микрореакторе 1 составляет от 20 до 45 секунд, и время пребывания в микрореакторе 2 составляет от 70 до 150 секунд.

10 Растворителями, подходящими для растворения соединения, имеющего формулу (IV), являются циклический простой эфир, такой как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран.

Литирующий реагент представляет собой алкиллитий, такой как *n*-гексиллитий, растворенный в подходящем растворителе, таком как высший алкан, например, *n*-гексан.

15 Соединения, имеющие формулу (III), представляют собой защищенные рибонлактоны, в которых PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу. Предпочтительно, соединения, имеющие формулу (III), представляют собой защищенные рибонлактоны, в которых PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила и бензила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-3} алкиленовую группу. Наиболее предпочтительно, соединения, имеющие формулу (III), представляют собой защищенные рибонлактоны, в которых PG представляет собой бензильную группу.

Растворитель в растворе соединения, имеющего формулу (III), представляет собой толуол или тетрагидрофуран.

30 Обработка дополнительно включает экстракцию, концентрацию, растворение в другом подходящем растворителе, фильтрование и промывку и/или перекристаллизацию.

Согласно одному из аспектов изобретения, соединения, имеющие формулу (II), выделяют.

Согласно другому аспекту изобретения, соединения, имеющие формулу (II), где R^2 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила, затем вводят в реакцию без выделения, и реакция сочетания приводит к образованию соединений, имеющих формулу (II), где R^2 представляет собой водород.

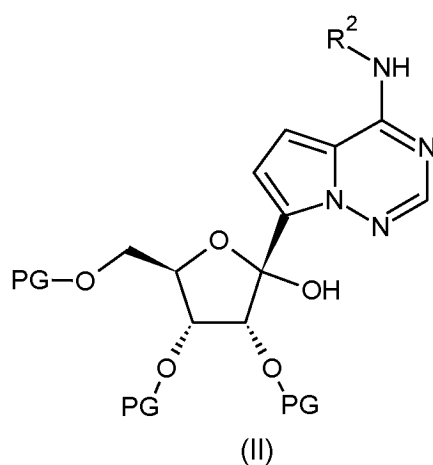
В одном из примеров осуществления реакция сочетания дополнительно включает удаление защиты с функциональной аминогруппы под действием отщепляющего агента, такого как тригидрат фторида тетрабутиламмония или уксусная кислота, что приводит к получению соединений, имеющих формулу (II), где R^2 представляет собой водород. В альтернативном варианте этап отщепления проводят без выделения соединений, имеющих формулу (II), где R^2 представляет собой защитную группу указанную выше.

В одном из примеров осуществления реакция сочетания дополнительно включает очистку полученного соединения, имеющего формулу (II), где R^2 представляет собой водород.

Один из примеров осуществления относится к соединению, имеющему формулу (II), в котором R^2 представляет собой водород и PG представляет собой бензильную группу, получаемому по реакции соединения, имеющего формулу (IV), в котором X представляет собой водород и R^1 представляет собой трет-бутилдиметилсилил, с соединением, имеющим формулу (III), в котором PG представляет собой бензильную группу, причем защищенное соединение, имеющее формулу (II), образуется *in situ*, или оно образуется после удаления защиты без выделения защищенного соединения, имеющего формулу (II).

Неожиданно было обнаружено, что соединения, имеющие формулу (II), могут быть получены в условиях реакции соединений, имеющих формулы (III) и (IV), для которых не требуется не слишком доступных и/или дорогостоящих реагентов, жестких условий реакции и/или нежелательных реакционных этапов. Кроме того, промежуточные соединения, имеющие формулу (IV), либо могут быть выделены, и в этом случае выходы увеличиваются, либо они подходят для проведения реакции сочетания или реакций сочетания и цианирования *in situ*, что позволяет снизить количество требуемых реакционных этапов.

Настоящее изобретение также относится к соединениям, имеющим формулу (II), где R^2 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу.



Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (II), где R^2 представляет собой трет-бутилдиметилсилил, и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (II), в которых R^2 представляет собой триизопропилсилил и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (II), в которых R^2 представляет собой трет-бутилдифенилсилил и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутидиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу.

Один из предпочтительных примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (II), в которых R^2 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутидиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутидиметилсилила и бензила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2$, где R^3 представляет собой H или C_{1-3} алкиленовую группу.

Другой пример осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (II), в которых R^2 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутидиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; и PG представляет собой бензильную группу.

Один из предпочтительных примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (II), выбранным из группы, состоящей из

- (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-{4-[(*трет*-бутидиметилсилил)амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}оксолан-2-ола,
- (3*R*,4*R*,5*R*)-2-{4-[(*трет*-бутидиметилсилил)амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}-3,4-бис[(*трет*-бутидиметилсилил)окси]-5-{[(*трет*-бутидиметилсилил)окси]метил}оксолан-2-ола,
- (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-ола,

(3aR,6R,6aR)-6-[[*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]-2,2-диметил-4-(4-
 {[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-тетрагидро-2*H*-
 фуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ола,

5 (3aR,6R,6aR)-6-[[*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]-2,2-диметил-4-(4-[[трис
 (пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-тетрагидро-2*H*-фуоро
 [3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ола,

(3R,4R,5R)-3,4-бис[[*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-5-[[*трет*-бутилдиметилсилил)
 окси]метил]-2-(4-[[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-
 ил)оксолан-2-ола и

10 (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-{4-[[*трет*-
 бутилдифенилсилил)амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}оксолан-2-ола.

Этап b2) реакция сочетания согласно Реакционной схеме III-b

На этапе b2) соединение, имеющее формулу (IV), и соединение, имеющее
 формулу (VI), где *n* составляет 2, 3 или 4, растворяют в подходящем растворителе,
 15 к раствору добавляют литирующий реагент, затем при температуре от -78°C до
 -40°C в подходящем растворителе добавляют соединение, имеющее формулу (III),
 после чего полученную реакционную смесь обрабатывают, получая соединение,
 имеющее формулу (II), где X представляет собой водород, бром или йод; R¹
 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-
 20 бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила; R²
 представляет собой водород или защитную группу, выбранную из группы,
 состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила или трет-
 бутилдифенилсилила, и PG представляет собой защитную группу, выбранную из
 группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-
 25 бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила,
 бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних
 атомах углерода могут быть объединены, образуя группу -C(R³)₂-, где R³
 представляет собой H или C₁₋₆алкиленовую группу.

Соединения, имеющие формулу (VI), коммерчески доступны и представляют
 30 собой недорогие простые эфиры гликоля, где, если *n*=2, то соединение
 представляет собой 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан (диглим), если *n*=3, то
 соединение представляет собой 1-метокси-2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этан

(триглим), и если $n=4$, то соединение представляет собой 1-метокси-2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этан (тетраглим).

5 Растворитель, подходящий для растворения соединения, имеющего формулу (IV), представляет собой циклический простой эфир, такой как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран.

Растворитель, подходящий для растворения соединения, имеющего формулу (VI) представляет собой циклический простой эфир, такой как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран.

10 Литирующий реагент представляет собой алкиллитий, такой как *n*-гексиллитий, растворенный в подходящем растворителе, таком как высший алкан, например, гексаны.

Растворитель, подходящий для растворения соединения, имеющего формулу (III), представляет собой циклический простой эфир, такой как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран.

15 Обработка дополнительно включает экстракцию, концентрацию, растворение в другом подходящем растворителе, таком как 2-бутанон и/или высший алкан, например, гексаны, фильтрование и промывку и/или перекристаллизацию.

20 В одном из примеров осуществления реакцию сочетания проводят в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), где n составляет 2, 3 или 4. В одном из предпочтительных примеров осуществления n составляет 2 или 3. В более предпочтительном примере осуществления n составляет 2.

25 В одном из примеров осуществления реакция сочетания дополнительно включает удаление защиты с функциональной аминогруппы под действием отщепляющего агента, такого как тригидрат фторида тетрабутиламмония или уксусная кислота, что приводит к получению соединений, имеющих формулу (II), где R^2 представляет собой водород. В альтернативном варианте этап отщепления проводят без выделения соединений, имеющих формулу (II), где R^2 представляет собой защитную группу, указанную выше.

30 В одном из примеров осуществления способ дополнительно включает кристаллизацию, в которой в реакционную смесь вводят затравочный кристалл соответствующего соединения, имеющего формулу (II), где R^2 представляет собой водород.

В другом примере осуществления способ дополнительно включает кристаллизацию, в которой в реакционную смесь вводят затравочный кристалл соответствующего соединения, имеющего формулу (II), где R^2 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила, и PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу.

Затравочные кристаллы соединений, имеющих формулу (II), где R^2 представляет собой водород, могут быть получены способами, известными в данной области техники, или соответствующими способами, описанными в настоящей работе.

В одном из примеров осуществления проведение реакции сочетания дополнительно включает очистку полученного соединения, имеющего формулу (II), где R^2 представляет собой водород.

Один из примеров осуществления относится к соединению, имеющему формулу (II), в котором R^2 представляет собой водород и PG представляет собой бензильную группу, получаемому по реакции соединения, имеющего формулу (IV), в котором X представляет собой водород и R^1 представляет собой трет-бутилдиметилсилил, с соединением, имеющим формулу (III), в котором PG представляет собой бензильную группу, причем защищенное соединение, имеющее формулу (II), образуется *in situ* или после удаления защиты без выделения защищенного соединения, имеющего формулу (II).

В одном из предпочтительных примеров осуществления, способ получения соединения, имеющего формулу (II), включает реакцию сочетания соединения, имеющего формулу (IV), в котором X представляет собой водород или бром и R^1 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила и триизопропилсилила, с соединением, имеющим формулу (III), в котором PG представляет собой бензильную группу, в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), где n составляет 2 или 3.

В другом предпочтительном примере осуществления способ получения соединения, имеющего формулу (II), включает реакцию сочетания соединения, имеющего формулу (IV), где X представляет собой водород или бром и R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила и триизопропилсилила, с соединением, имеющим формулу (III), в котором PG представляет собой бензильную группу, в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), где n составляет 2 или 3, дополнительно включает кристаллизацию, при которой в реакционную смесь вводят затравочный кристалл соответствующего соединения, имеющего формулу (II).

В более предпочтительном примере осуществления способ получения соединения, имеющего формулу (II), включает реакцию сочетания соединения, имеющего формулу (IV), в котором X представляет собой водород и R¹ представляет собой трет-бутилдиметилсилил, с соединением, имеющим формулу (III), в котором PG представляет собой бензильную группу, в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), в котором n составляет 2.

В другом более предпочтительном примере осуществления способ получения соединения, имеющего формулу (II), включает реакцию сочетания соединения, имеющего формулу (IV), в котором X представляет собой водород и R¹ представляет собой трет-бутилдиметилсилил, с соединением, имеющим формулу (III), в котором PG представляет собой бензильную группу, в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), в котором n составляет 2, и способ дополнительно включает кристаллизацию, при которой в реакционную смесь вводят затравочный кристалл соответствующего соединения, имеющего формулу (II).

Так, было обнаружено, что проведение реакции сочетания соединений, имеющих формулу (III), и соединений, имеющих формулу (IV), в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), неожиданно приводит к повышению выходов соединений, имеющих формулу (II), по сравнению с выходами, полученными в реакции, проведенной как на этапе b1).

Кроме того, как показано в Таблице 2, кристаллизация, при которой в реакционную смесь вводят затравочный кристалл соответствующего соединения, имеющего формулу (II), не приводит к повышению выхода или приводит лишь к незначительному повышению выхода.

Этап с) реакция цианирования согласно Реакционной схеме IV

На этапе с) соединение, имеющее формулу (II), где R^2 представляет собой водород или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила или трет-бутилдифенилсилила, растворяют в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, охлаждают в инертной атмосфере, и добавляют кислоту Брёнстеда, такую как трифтор-уксусная кислота, затем раствор кислоты Льюиса, такой как триметилсилилтрифторметансульфонат, и цианирующий агент, такой как триметилсилилцианид, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, после чего полученную реакционную смесь обрабатывают, получая соединение, имеющее формулу (I), в котором PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу.

Обработка дополнительно включает экстракцию, концентрацию, растворение в другом подходящем растворителе, фильтрование и промывку и/или перекристаллизацию из другого растворителя, такого как толуол.

Согласно одному из аспектов изобретения, реакцию цианирования проводят, выбирая в качестве исходного вещества соединение, имеющее формулу (II), где R^2 представляет собой водород.

Согласно другому аспекту изобретения, реакцию цианирования проводят, выбирая в качестве исходного вещества соединение, имеющее формулу (II), где R^2 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила.

Термин " C_{1-6} алкилен" относится к неразветвленному или разветвленному, имеющему одно или несколько разветвлений углеводородному радикалу, который содержит от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкиленов включают, без ограничений, метилен, этилен, пропилен, изопропилен, *n*-бутилен, 2-бутилен, трет-бутилен, *n*-пентилен или *n*-гексилен. Предпочтительные алкиленовые группы содержат от 1 до 3 атомов углерода. Особенно предпочтительной является метиленовая группа.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими Примерами, не ограничивающими объем настоящего изобретения. Из приведенного выше описания и Примеров специалист в данной области техники может понять основные признаки изобретения и, не выходя за пределы объема настоящего изобретения, может внести некоторые изменения и модификации для адаптации изобретения к различным вариантам применения и условий. Таким образом, изобретение не ограничено приведенными ниже иллюстративными примерами, и его объем определяется лишь объемом прилагаемых пунктов формулы изобретения.

Таблица 1

Список обозначений

Обозначение	Расшифровка
AcOH	уксусная кислота
Bn	бензил
DXM (DCM)	Дихлорметан (англ. dichloromethane)
HexLi	н-гексиллитий
гексаны	смесь, состоящая в основном (>60%) из гексана, содержащая различные количества изомерных соединений, 2-метилпентана и 3-метилпентана
KOtBu	<i>трет</i> -бутилат калия
TBAF тригидрат	тригидрат фторида тетрабутиламмония
TBDMS-Cl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
TBDS-Cl	<i>трет</i> -бутилдифенилсилилхлорид
ТФУК (TFA)	трифторуксусная кислота (англ. trifluoroacetic acid)
ТГФ (THF)	Тетрагидрофуран (англ. tetrahydrofuran)
TIPS-Cl	триизопропилсилилхлорид
TMSCN	триметилсилилцианид
TMSOTf	триметилсилилтрифторметансульфонат

Пример 1трет-Бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (10 г, 74,54 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (80 мл) в атмосфере азота. Суспензию охлаждали до 0-5°C, добавляли
 5 КОtBu (8,8 г, 78,27 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Спустя 10 минут по каплям добавляли раствор TBDMS-Cl (11,8 г, 78,27 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл). После перемешивания в течение 45 минут анализ ГХ-МС (газовая хроматография с масс-спектрометрией) показал, что реакция завершена (Степень превращения 99%).

10 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до массы 55-60 г. Остаток повторно растворяли в *n*-гексане (175 мл), и массу вновь концентрировали до 70-75 г. К остатку добавляли *n*-гексан (175 мл) и перемешивали в атмосфере азота в течение 15 минут. Твердые вещества отфильтровывали и промывали трижды 50-50 мл *n*-гексана. Фильтрат концентрировали при пониженном
 15 давлении до 70-75 г.

Сконцентрированный фильтрат охлаждали до -10°C в течение 40 минут и перемешивали при -10°C в течение 20 минут, после чего осажденные кристаллы отфильтровывали и дважды промывали 10 мл *n*-гексана (-20°C). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до 5-15 г, охлаждали до -10°C, и
 20 кристаллы вновь отфильтровывали.

Обе партии белых кристаллов сушили при пониженном давлении (14,11 г + 1,89 г, 86,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 0,33 s (6H) [H₃-11, H₃-11']; 0,99 s (9H) [H₃-13, H₃-13', H₃-13'']; 6,64 dd *J* = 4,4, 2,6 Гц (1H) [H-8]; 6,89 br s (1H) [NH-10]; 7,17 dd *J* =
 25 4,4, 1,6 Гц (1H) [H-7]; 7,64 dd *J* = 2,6, 1,6 Гц (1H) [H-9]; 7,86 s (1H) [H-3].

Обозначения: s – синглет; br s – уширенный синглет; d – дублет; dd – дублет дублетов; m – мультиплет

¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) -4,1 [C-11, C-11']; 18,0 [C-12]; 26,7 [C-13, C-13', C-13'']; 102,1 [C-7]; 110,3 [C-8]; 115,9 [C-6]; 118,4 [C-9]; 147,1 [C-3]; 158,0 [C-5].

ИЭР-МСВР (ионизация электроспреем – масс-спектрометрия высокого разрешения): вычислено для $C_{12}H_{21}N_4Si$ $[M+H]^+$: 249,15300; найдено: 249,15292; дельта = -0,32 м.д.

Пример 2

5 трет-Бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

4-Аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (10 г, 74,54 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (80 мл) в атмосфере азота. Суспензию охлаждали до 0-5°C, по каплям за период 15 минут добавляли 2,5 М раствор гексиллития в гексане и перемешивали в течение 10 минут. Спустя 10 минут по каплям добавляли раствор TBDMS-Cl (11,8 г, 78,27 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл). После перемешивания в течение 45 минут анализ ГХ-МС показал, что реакция почти полностью завершена.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до 55-60 г. Остаток повторно растворяли в *n*-гексане (175 мл) и вновь концентрировали до 70-75 г. К остатку добавляли *n*-гексан (175 мл) и перемешивали в атмосфере азота в течение 15 минут. Твердые вещества отфильтровывали и трижды промывали 50-50 мл *n*-гексана. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до 50 г.

Сконцентрированный фильтрат перемешивали в атмосфере азота и охлаждали до -10°C в течение 40 минут, перемешивали при -10°C в течение 20 минут, после чего осажденные кристаллы отфильтровывали и дважды промывали 10 мл *n*-гексана (-20°C).

Белые кристаллы сушили при пониженном давлении (12,97 г, 70,1%).

Пример 3

трет-Бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

4-Аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (5,00 г, 37,3 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (40 мл) в атмосфере азота. Суспензию охлаждали до 0-5°C, добавляли 2,61 г (46,6 ммоль) порошкообразного гидроксида калия и перемешивали в течение 30 минут. Спустя 30 минут по каплям добавляли раствор TBDMS-Cl (7,02 г, 46,6 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). После перемешивания в течение 30 минут протекание реакции отслеживали способом ТСХ (тонкослойной хроматографии). К смеси добавляли еще 1,40 г (9,29 ммоль) TBDMS-Cl. После перемешивания в течение 45 минут реакция была почти полностью завершена.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до 27-30 г. Остаток суспендировали в *n*-гексане (90 мл) и вновь концентрировали до 27-30 г. К остатку добавляли *n*-гексан (90 мл) и перемешивали в атмосфере азота в течение 15 минут. Твердые вещества отфильтровывали и трижды промывали 25-25 мл *n*-гексана. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до 35-37 г.

Сконцентрированный фильтрат перемешивали в атмосфере азота, охлаждали до -10°C в течение 40 минут и перемешивали при -10°C в течение 20 минут, после чего осажденные кристаллы отфильтровывали и дважды промывали 5 мл *n*-гексана (-20°C). Белые кристаллы сушили при пониженном давлении.

10 Выход: 1,00 г (11%).

Пример 4

трет-Бутил(диметил)силил-*N*-4-амино-7-бром-пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

4-Амино-7-бром-пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (7,95 г, 37,3 ммоль) суспендировали в 80 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана в атмосфере азота. Суспензию охлаждали до 0-5°C, добавляли KO^tBu (5,86 г, 52,0 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 20 минут. Спустя 20 минут по каплям при температуре ниже 10°C добавляли раствор TBDMS-Cl (7,48 г, 49,6 ммоль) в сухом 2-метилтетрагидрофуране (13 мл). После перемешивания в течение 20 минут, по данным ТСХ анализа реакция была почти полностью завершена.

20 Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита. Слой целита промывали 2-метилтетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 160 мл толуола. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат испаряли при пониженном давлении. Остаток перемешивали с *n*-гептаном при 0-5 °C. Указанный в заголовке продукт отфильтровывали, промывали холодным *n*-гептаном. Белые кристаллы сушили при пониженном давлении.

Выход: 8,97 г (73,5%) белых кристаллов.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 0,33 s (6H) [H₃-13, H₃-13']; 0,98 s (9H) [H₃-12, H-12', H-12"]; 6,83 d *J* = 4,6 Гц (1H) [H-8]; 7,06 br s (1H) [NH-10]; 7,33 d *J* = 4,6 Гц (1H) [H-7]; 8,01 s (1H) [H-3].

частичный ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ (м.д.) -4,2 [C-13, C-13']; 26,6 [C-12, C-12', C-12'']; 103,3 [C-7]; 112,5 [C-8]; 147,8 [C-3].

- ИЭР-МСНР (ионизация электроспреем – масс-спектрометрия низкого разрешения) m/z (отн. интенсивность, %): 327(99) = $[\text{M}+\text{H}]^+$; 349(3) = $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ИЭР-МСНР-МС (ионизация электроспреем – масс-спектрометрия низкого разрешения – масс-спектрометрия) m/z (отн. интенсивность, %): 311(100); 269(19).

Пример 5

(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

- В атмосфере азота смесь 3,00 г (12,1 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-*N*-4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина в 30 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали на бане, содержащей смесь сухого льда и этанола. К раствору по каплям при температуре от -70°C до -60°C добавляли 10,5 мл 2,3М раствора *n*-гексиллития (24,15 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси по каплям при -70°C добавляли раствор 5,05 г (12,1 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 10,5 мл сухого толуола. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. Реакцию в смеси останавливали добавлением 30 мл дистиллированной воды. Слои разделяли, и к органической фазе добавляли 1,15 г (3,64 ммоль) тригидрат фторида тетрабутиламмония. Спустя 20 минут, органическую фазу 4 раза промывали 30 мл 5% раствора лимонной кислоты, 30 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и концентрировали в вакууме, получая 8,01 г коричневого масла. Неочищенный продукт растворяли в 60 мл толуола и добавляли 28 г силикагеля (Силикагель 60 (0,40-0,063 мм) Merck 1.0938530). Суспензию отфильтровывали, и силикагель промывали дополнительной порцией 15-20 мл толуола. Органические фазы отбрасывали. Силикагель промывали 3x120 мл ацетона. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, получая коричневое масло. Продукт при 45°C растворяли в 30 мл простого метил-*трет*-бутилового эфира, охлаждали до -20 °C и отфильтровывали, получая 3,03 г (46%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ИЭР) (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, ионизация электроспреем) m/z 535,3 $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Пример 6(3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

Каждый из этапов физической и химической обработки проводили в токе
5 сухого азота. В криогенный реактор емкостью 50 л помещали 9,0 л сухого 2-метилтетрагидрофурана, 1,62 кг (6,53 моль) *трет*-бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазина и 7,2 л 2-метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивали до полного растворения. Смесь охлаждали до температуры от -65°C до -70°C жидким азотом.

10 К полученному раствору за период 45-60 минут при температуре от -70°C до -60°C добавляли 5,4 л 33%-ного раствора *n*-гексиллития. Трубку подвода к реактору промывали 0,1-0,2 л гексана. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси при -70°C раствор 2,72 кг (6,50 ммоль) (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 5,67 л сухого
15 толуола. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа.

В реактор из нержавеющей стали помещали 20 л 5%-ного раствора лимонной кислоты. Холодную реакционную смесь переносили в раствор лимонной кислоты. Криогенный реактор споласкивали 2,0 л 2-метилтетрагидрофурана и выливали в
20 потушенную (т.е. после прекращения реакции) смесь. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и фазы разделяли. Органическую фазу переносили в стеклянную реакционную емкость.

К органической фазе добавляли 0,82 кг (2,61 моль) тригидрата TBAF. Перемешивали 30 минут при 20-25°C и затем к смеси дополнительно добавляли
25 0,21 кг (0,65 моль) тригидрата TBAF. Завершение протекания реакции удаления защиты отслеживали способом ТСХ. Общая продолжительность реакции составила 1 час.

К реакционной смеси добавляли 8,10 л 5%-ного раствора лимонной кислоты. Спустя 10 минут перемешивания смесь расслаивалась. Органическую фазу трижды
30 промывали 3х8,0 л 5%-ного раствора лимонной кислоты. Неорганические фазы объединяли и повторно обрабатывали, получая 4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин.

Органическую фазу промывали 4,50 л 10%-ного раствора гидрокарбоната натрия. После разделения фаз органическую фазу испаряли в роторном испарителе объемом 50 л, на водяной бане с температурой 45°C и под давлением от (-0,8) до (-1,0) бар (от $-8 \cdot 10^4$ Па до -10^5 Па). К остатку добавляли 6,0 л толуола и испарение повторяли. Остаток разбавляли до 11,3 кг дихлорметаном. Смесь очищали хроматографическим способом.

Содержание указанного в заголовке продукта в растворе (по данным ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии)): от 1,90 до 2,24 кг (53-62%).

Пример 7

10 (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

В атмосфере азота смесь 5,00 г (20,1 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазина в 50 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали на бане, содержащей смесь сухого льда и этанола. К смеси по каплям при температуре от -70 до -65°C добавляли 17,0 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития (42,5 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси по каплям при -70°C добавляли раствор 8,39 г (20,0 ммоль) (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 17,5 мл сухого толуола. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5
20 часа. Реакцию в смеси останавливали добавлением 2,45 мл уксусной кислоты. Температуру повышали до 0°C. К смеси добавляли 3,45 мл уксусной кислоты, и смесь перемешивали при 55-60°C в течение 1,5 часа. К реакционной смеси дополнительно добавляли 1,00 мл уксусной кислоты. Завершение протекания реакции отслеживали способом ТСХ. Смесь охлаждали до комнатной температуры
25 и промывали 4 раза по 25 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты и 13 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и концентрировали в вакууме. Состав остатка соответствовал составу неочищенного продукта Примера 5.

Пример 8

30 (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

Каждый из этапов физической и химической обработки проводили в токе сухого азота. В снабженный рубашкой стеклянный реактор емкостью 30 л помещали

5,7 кг сухого 2-метилтетрагидрофурана, 1,20 кг (4,83 моль) *трет*-бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина и 4,60 кг 2-метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивали до полного растворения. Смесь охлаждали до температуры от -65 до -70°C при температуре в рубашке -80°C.

- 5 К раствору за период 2,5-3 часа при температуре от -70 до -55°C добавляли 2,80 л 33%-ного раствора *n*-гексиллития. Трубку подвода к реактору промывали 0,25 л 2-метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при температуре от -60°C до -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси в течение 30 минут при температуре от -65 до -40°C добавляли раствор 2,00 кг (4,78 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-
10 3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 3,40 кг сухого толуола. По завершении добавления смесь перемешивали при температуре от -40°C до -65°C в течение 0,5 часа.

- К реакционной смеси при -65°C добавляли 0,59 л уксусной кислоты. Температуру повышали до 0°C. К смеси дополнительно добавляли 0,83 л уксусной
15 кислоты. Температуру реакционной смеси поддерживали в диапазоне от 55 до 60°C в течение 1,5 часов. Добавляли дополнительно 0,24 л уксусной кислоты, и смесь перемешивали при той же температуре. Завершение реакции отслеживали способом ТСХ.

- Смесь охлаждали до температуры от 20°C до 23°C. Добавляли 6,00 кг 5%-
20 ного раствора лимонной кислоты. После 10-минутного перемешивания фазы разделяли. Органическую фазу промывали 3х6,00 кг 5%-ным раствором лимонной кислоты. Объединенные фазы с лимонной кислотой повторно обрабатывали, получая 4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин.

- Органическую фазу дважды промывали 3,70 кг 10%-ного раствора
25 гидрокарбоната натрия. После разделения фаз органическую фазу испаряли в роторном испарителе объемом 50 л, на водяной бане с температурой 45°C и под давлением от (-0,8) до (-1,0) бар (от $-8 \cdot 10^4$ Па до -10^5 Па). К остатку добавляли 2,3 кг толуола и испарение повторяли. Остаток разбавляли ДХМ до 7,70-8,00 кг. Смесь очищали хроматографическим способом.

- 30 Содержание указанного в заголовке продукта в растворе (по данным ВЭЖХ анализа): 1,44-1,45 кг (54%).

Пример 9(3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

5 Целью разделения является удаление высших загрязняющих веществ (защищенных производных сахаров) из неочищенного (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола (бензильного аддукта), в основном на основании анализа ТСХ; разделение может быть проведено хроматографической очисткой с высокими загрузками и последующей кристаллизацией.

10 Условия проведения хроматографии

Препаративную хроматографическую очистку выполняли на устройстве Merck Novaprep 800 для проведения препаративной ВЭЖХ.

Колонка:

колонка из нержавеющей стали с осевым сжатием

эффективная длина: приблизительно 60 см

диаметр: 5 см

эффективный объем приблизительно 1180 см³

15 Рабочие условия:

Неподвижная фаза: Merck 60 (0,040-0,063 мм) силикагель
масса: 510 г

Элюент: А: Дихлорметан 100% (об./об.), В: Этилацетат 100% (об./об.)

Таблица градиентов

Время (минуты)	Дихлорметан % (об./об.)	Этилацетат % (об./об.)
0	100	0
25	100	0
35	0	100
56	0	100

Регенерирующий элюент:	Метанол 100 % (об./об.)
Загрузка образца в колонку:	0,3 г неочищенного бензильного аддукта/ неподвижной фазы (165 г/510 г)
Обнаружение:	УФ длина волны: 254 nm чувствительность: 3
Скорость потока элюента:	100 см ³ /минута

Загрузка колонки

Сборку, загрузку и сжатие колонки выполняют в соответствии с описанием загрузки колонки, применяя в качестве суспендирующего растворителя
5 дихлорметан.

Материалы, применяемые для загрузки колонки: 510 г силикагеля и 1500 мл ДХМ.

Подготовка колонки перед разделением

После загрузки колонку промывали в прямом направлении (сверху вниз) 1200
10 мл ДХМ. Этот этап промывки необходим только перед первым пуском свежезагруженной колонки. Для последующих введений необходимо произвести регенерацию и кондиционирование колонки.

Подготовка вводимого раствора образца

130 г неочищенного бензильного аддукта растворяют в 700 мл ДХМ. Раствор
15 отфильтровывают на стеклянном фильтре G4, фильтр промывают 15 мл ДХМ, и растворы объединяют. Полученный таким образом раствор непрерывно направляют в колонку.

Проведение хроматографии

Подготовленный раствор образца с помощью насоса для элюента
20 направляют в подготовленную колонку через линию подачи образца с заданной скоростью потока; затем в колонку непрерывно через линию подачи образца с помощью насоса для элюента направляют дополнительные 1800 мл ДХМ. Затем

применяют линейный градиент элюента, в течение 10 минут изменяя его состав от 100% (об./об.) ДХМ до 100% (об./об.) этилацетата; после этого в колонку с помощью насоса направляют 2100 мл этилацетата (t_e = продолжительность элюирования, $t_e=0$ начало элюирования).

5 $t_e=0$ – приблизительно 38 минута

Приблизительно на 38-ой минуте сигнал детектора начинает резко возрастать в результате появления бензильного аддукта. Начиная с этого момента, приблизительно с 38 минуты, собирают фракцию 1, которая содержит очищенный бензильный аддукт. Сбор фракции очищенного бензильного аддукта продолжают приблизительно до 56-ой минуты.

t_e = от приблизительно 38 минуты до приблизительно 56 минуты
(фракция, содержащая очищенный бензильный аддукт)

Сбор фракции продолжается в течение 18 минут, затем насос и установку останавливают, после чего регенерируют колонку. Объем фракции составляет приблизительно 1800 мл.

Регенерация и кондиционирование колонки

Колонку регенерируют в противоточном режиме (в направлении снизу вверх) при скорости потока 100 мл/мин, используя 1500 мл метанола; затем колонку кондиционируют, используя 3000 мл ДХМ.

20 Обработка чистой фракции

Полученную при хроматографическом разделении фракцию объемом приблизительно 1800 мл, содержащую бензильный аддукт, испаряют на роторном испарителе при 40°C и давлении 200 мбар (что составляет 200 Па) до объема приблизительно 100-200 мл.

25 Кристаллизация

Раствор бензильного аддукта, полученный в результате хроматографии, испаряли при пониженном давлении на роторном испарителе, применяя водяную баню с температурой 46-48°C и давление от (-0,8) до (-1,0) бар (от $-8 \cdot 10^4$ Па до -10^5 Па). Остаток растворяли в 650 мл простого метил-трет-бутилового эфира при 45-50°C. Раствор испаряли на роторном испарителе, применяя водяную баню с температурой 40-45°C, до получения остатка объемом 520-580 мл. В смесь вводили

затравочный кристалл и медленно охлаждали до 20-25°C. Суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов и при 0-5°C в течение 1 часа. Продукт отфильтровывали, промывали с 2x40 мл холодного простого метил-трет-бутилового эфира и сушили в вакууме при 40°C.

- 5 Выход: 37-45 г кристаллов цветом от белого до кремоватого.

Пример 10

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-{4-[(*трет*--
бутилдиметилсилил)амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}оксолан-2-ол

- 10 Систему подачи реагентов, состоящую из устройства для хранения подаваемых реагентов под давлением "Asia Pressurized Input Store", шприцевых насосов "Asia Syringe Pumps" и модулей для впрыска реагентов "Asia Reagent Injector" (Syrris, Royston, UK), составляющих три отдельные впускные системы (А, В и С), соединяли с двумя микрореакторами, установленными последовательно.

- 15 Впускные системы А и В соединяют с тройником из ПЭЭК (полиэфирэфиркетона) (внутренний диаметр 0,5 мм; IDEX, Rohnert Park, CA, США; деталь No. P-727), затем устанавливают змеевиковый реактор, имеющий внутренний объем 1 мл (трубка из ПТФЭ (политетрафторэтилена), внешний диаметр 1/16 дюйма (приблизительно 0,16 см), внутренний диаметр 0,8 мм). Выпускное отверстие первого микрореактора и впускная система С соединены со
20 вторым, идентичным первому, тройником из ПЭЭК, после которого установлен змеевиковый реактор, имеющий внутренний объем 4 мл (трубка ПТФЭ, внешний диаметр 1/16 дюйма (приблизительно 0,16 см), внутренний диаметр 0,8 мм). Перед вводом в реакторы каждую впускную систему предварительно охлаждали в контурах из ПТФЭ объемом 0,5 мл (внешний диаметр 1/16 дюйма (приблизительно 0,16 см),
25 внутренний диаметр 0,8 мм).

Систему последовательно промывали метанолом, ацетоном и сухим ТГФ. Реакторы и контуры предварительного охлаждения охлаждали до -30°C, погружая в термостатированную баню с изопропиловым спиртом (IPA).

- 30 Инжекционные контуры заполняли следующими растворами: 248 мг (1,0 ммоль) 1-*трет*-бутил-1,1-диметил-*N*-{пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}силанамина, растворенного в 5,0 мл сухого ТГФ (0,2 М), вводили во впускную систему А; 1,0 мл (2,3 ммоль) 2,3 М раствора гексиллития в гексане вводили во

впускную систему В; и 418 мг (1,0 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она, растворенного в 1,0 мл сухого ТГФ (1,0 М), вводили во впускную систему С.

Скорости потоков устанавливали следующими: 1,7 мл/мин (впускная система А), 0,31 мл/мин (впускная система В; 2,1 экв.) и 0,34 мл/мин (впускная система С; 1,0 экв.), что обеспечивает время пребывания в первом и втором микрореакторах, равное 0,5 минутам и 1,7 минутам. В перемещающийся поток сухого ТГФ в течение заданных периодов времени последовательно вводили 5,0 мл исходного материала и соответствующие количества других реагентов. Предколоночный объем отбрасывали, пока на выпуске из второго микрореактора не появлялась реакционная смесь. Затем полученную смесь собирали в снабженную перемешиванием емкость, содержащую дистиллированную воду.

Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (рассолом), сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 649,4 [*M*+*H*⁺-H₂O].

Пример 11

(3*R*,4*R*,5*R*)-2-{4-[(*трет*-бутилдиметилсилил)амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}-3,4-бис[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил}оксолан-2-ол

Применяли такую же проточную систему реакторов непрерывного действия, как и в Примере 10; систему последовательно промывали метанолом, ацетоном и сухим ТГФ. Реакторы и контуры предварительного охлаждения охлаждали до -30°C, погружая в термостатированную баню с изопропиловым спиртом.

Инжекционные контуры заполняли следующими растворами: 248 мг (1,0 ммоль) 1-*трет*-бутил-1,1-диметил-*N*-{пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}силанамина, растворенного в 5,0 мл сухого ТГФ (0,2 М), вводили во впускную систему А; 1,0 мл (2,3 ммоль) 2,3 М раствора гексиллития в гексане вводили во впускную систему В; и 491 мг (1,0 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил}оксолан-2-она, растворенного в 1,0 мл сухого ТГФ (1,0 М), вводили во впускную систему С.

Скорости потоков устанавливали следующими: 1,7 мл/мин (впускная система А), 0,31 мл/мин (впускная система В; 2,1 экв.) и 0,34 мл/мин (впускная система С; 1,0 экв.), что обеспечивает время пребывания в первом и втором микрореакторах, равное 0,5 минутам и 1,7 минутам. В перемещающийся поток сухого ТГФ в течение заданных периодов времени последовательно вводили 5,0 мл исходного материала и соответствующие количества других реагентов. Предколоночный объем отбрасывали, пока на выпуске из второго микрореактора не появлялась реакционная смесь. Затем полученную смесь собирали в перемешиваемую емкость, содержащую дистиллированную воду.

- 10 Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт указанного в заголовке соединения в виде желтой полутвердой смеси. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 721,5 $[M+H^+-H_2O]$.

Пример 12

- 15 2-С-(4-аминопирроло[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,5-ангидро-3,4,6-трис-О-(фенилметил)-D-альтронитрил

Получение (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола

- 20 Указанный в заголовке продукт был получен в соответствии с процедурой Примера 6.

Пилотную аликвоту раствора в ДХМ из партии порядка килограмма испаряли досуха. Остаток состоял из 13,0 г коричневого масла.

Получение 2-С-(4-аминопирроло[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,5-ангидро-3,4,6-трис-О-(фенилметил)-D-альтронитрила

- 25 Раствор А: 13,0 г (23,6 ммоль) неочищенного (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола растворяли в 130 мл ДХМ. Раствор охлаждали в атмосфере азота до -40°C . К раствору добавляли 6,0 мл (78,3 ммоль) ТФУК (TFA) и перемешивали 15-20 минут.

Раствор В: в трехгорлой колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота охлаждали до -10°C сухой ДХМ (65 мл) и добавляли TMSOTf (26,0 мл, 143 ммоль) и TMSCN (18,0 мл, 144 ммоль), поддерживая температуру -10°C.

- 5 Раствор В как можно быстрее добавляли к раствору А, поддерживая температуру ниже -25°C. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при -40°C. Спустя один час, реакционную смесь выливали в находящийся при -10°C раствор КОН (55,0 г) в дистиллированной воде (182 мл). Фазы разделяли, органический слой трижды промывали солевым раствором (3x75 мл) и дважды водой (2x75 мл). Органическую фазу концентрировали до остатка 83 г
- 10 при пониженном давлении. Остаток разбавляли 105 мл ДХМ. Раствор испаряли до остатка 80 г, который разбавляли 150 мл толуола. Раствор испаряли до остатка 40 г. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и 0,5 часа при 0-5°C. Продукт отфильтровывали и промывали 2x2 мл толуола с температурой 0-5°C. Кристаллы сушили в вакууме в токе азота при комнатной температуре.
- 15 Выход: 2,36 г белых кристаллов.

Пример 13

2-С-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,5-ангидро-3,4,6-трис-О-(фенилметил)-D-альтронитрил

- 20 Получение (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола

- В атмосфере азота смесь 8,50 г (26,0 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-*N*-4-амино-7-бром-пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина в 85 мл сухого ТГФ охлаждали на бане, содержащей смесь сухого льда и этанола. К раствору при температуре от -70°C до -60°C по каплям добавляли 21,5 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития
- 25 (53,7 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси при -70°C по каплям добавляли раствор 10,90 г (26,0 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 10,5 мл сухого тетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. Реакцию в смеси останавливали добавлением 80 мл насыщенного
- 30 раствора хлорида аммония. Фазы разделяли. Органическую фазу испаряли на роторном испарителе до остатка 49 г. К остатку добавляли 50 мл метанола, и раствор испаряли досуха при пониженном давлении. К остатку дополнительно добавляли 45 мл метанола, и раствор испаряли при пониженном давлении. Остаток

растворяли в 100 мл метанола. К раствору добавляли 40 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Метанол удаляли при пониженном давлении. Двухфазный остаток промывали 100 мл этилацетата. Органическую фазу разбавляли 25 мл этилацетата и промывали 20 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты и 20 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Раствор испаряли досуха при пониженном давлении.

Выход: 13,4 г масла.

Получение 2-С-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,5-ангидро-3,4,6-трис-О-(фенилметил)-D-альтронитрила

10 Этот эксперимент начинали с одной трети предварительно приготовленного неочищенного (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола.

15 Раствор А: 4,47 г (8,00 ммоль) неочищенного (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола растворяли в 40 мл ДХМ. Раствор охлаждали в атмосфере азота до -40°C. К раствору добавляли 1,84 мл (24,0 ммоль) ТФУК и перемешивали 15-20 минут.

20 Раствор В: в трехгорлой колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота охлаждали до -10°C сухой ДХМ (20 мл), добавляли TMSOTf (8,69 мл, 48,0 ммоль) и TMSCN (6,00 мл, 48,0 ммоль), поддерживая температуру -10°C.

25 Раствор В как можно быстрее добавляли к раствору А, поддерживая температуру ниже -25°C. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при -40°C. Спустя один час реакционную смесь выливали в находящийся при -10°C раствор КОН (16,1 г) в дистиллированной воде (65 мл). Фазы разделяли, органический слой трижды промывали солевым раствором (3x50 мл) и дважды водой (2x20 мл). Органическую фазу концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле. Смесь перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре и 0,5 часа при 0-5°C. Продукт отфильтровывали и промывали 2x2 мл толуола, охлажденного до 0-5°C. Кристаллы сушили в вакууме в токе азота при комнатной температуре.

Выход: 1,57 г белых кристаллов (32%).

Пример 14N-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамин

- К перемешиваемому раствору 8 г (37,55 ммоль) 7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин в 5 мл сухого ТГФ добавляли 4,49 г (40 ммоль) KO^tBu.
- 5 Затем при комнатной температуре добавляли раствор 7,7 г (8,5 мл, 40 ммоль) TIPS-Cl. Смесь перемешивали при этой температура в течение 1,5 часов. Затем к смеси добавляли 0,2245 г (2 ммоль) KO^tBu и 0,425 мл (2 ммоль) TIPS-Cl. После перемешивания в течение 0,5 часа к смеси вновь добавляли 0,2245 г (2 ммоль) трет-бутилата калия и 0,425 мл (2 ммоль) TIPS-Cl. Реакционную смесь
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли водой, осажденные кристаллы отфильтровывали и промывали водой. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане, промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали *n*-гексаном, и осажденные кристаллы отфильтровывали, получая
- 15 12,89 г (92,9 %) указанного в заголовке соединения.

Пример 15N-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамин

- KO^tBu (11,60 г, 103,37 ммоль) порциями добавляли к суспензии 7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (20,00 г, 93,88 ммоль) в сухом ТГФ (250
- 20 мл) при 10°C. Спустя 20 минут по каплям добавляли TIPS-Cl (22,1 мл, 103 ммоль), поддерживая температуру внутри реакционной смеси ниже 10°C. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре при 10°C добавляли дополнительное количество KO^tBu (3,9 г, 34,76 ммоль) и TIPS-Cl (6,6 мл, 30,84 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре анализ
- 25 ТСХ показал, что реакция завершена (элюент: циклогексан/EtOAc 4:1). Реакционную смесь охлаждали до 10°C и затем добавляли воду (260 мл) (температуру внутри реакционной смеси повышали до 20-22°C). Смесь экстрагировали EtOAc (250 мл, затем 2х 100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Кристаллы размешивали с гексаном, отфильтровывали и
- 30 сушили, получая бледно-коричневые кристаллы (31,55 г, 91%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂): δ (м.д.) 1,13 d *J* = 7,5 Гц (18H) [H₃-12, H₃-12', H₃-12'', H₃-12''', H₃-12'''', H₃-12'''']; 1,49 sept *J* = 7,5 Гц (3H) [H₃-11, H-11', H-11'']; 4,74 br s (1H) [NH-10]; 6,72 m (2H) [H-7, H-8]; 7,99 s (1H) [H-3].

^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_2Cl_2): δ (м.д.) 11,9 [C-11, C-11', C-11'']; 18,2 [C-12, C-12', C-12'', C-12''', C-12''']; 100,4 [C-7]; 100,7 [C-9]; 112,9 [C-8]; 117,5 [C-6]; 148,3 [C-3]; 157,8 [C-5].

ИЭР-МСНР m/z (отн. интенсивность, %): 369(100) = $[\text{M}+\text{H}]^+$. ИЭР-МСНР-МС

5 m/z (отн. интенсивность, %): 325(100).

Пример 16

N-{7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамин

К перемешиваемой суспензии 525 мг (2,46 ммоль) 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина в 10 мл сухого ТГФ добавляли 184 мг (3,28 ммоль) порошкообразного КОН. Из суспензии образовывался прозрачный раствор. При комнатной температуре добавляли 0,70 мл (3,28 ммоль) TIPS-Cl. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Протекание реакции отслеживали способом ТСХ. Степень превращения составила приблизительно 50%. Продукт соответствовал продукту Примера 14.

Пример 17

1,1,1-трис(пропан-2-ил)-N-{пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил}силанамин

Высушенную в сушильном шкафу трехгорлую колбу емкостью 500 мл, снабженную капельной воронкой, продували N_2 . Добавляли исходный материал пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (12,0 г; 89,5 ммоль; 1,0 экв.), который суспендировали в безводном ТГФ (271 мл; 0,33 М). Белую суспензию охлаждали до 0-10°C и небольшими порциями добавляли KOtBu (12,0 г; 107 ммоль; 1,2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура держалась ниже 15°C; при этом суспензия превращалась в зеленовато-желтый раствор. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 15-20 минут, затем по каплям через капельную воронку добавляли TIPS-Cl (22,0 мл; 103 ммоль; 1,15 экв.) с такой скоростью, чтобы температура повышалась, не превышая 25°C. По завершении добавления, степень превращения отслеживали с помощью ТСХ (циклогексан-EtOAc 4:1; обнаружение: УФ при 254 нм). Спустя 20 минут ТСХ показала, что осталось значительное количество исходного материала, поэтому реакционную смесь вновь охлаждали до 0-10°C и последовательно добавляли дополнительную порцию KOtBu (4,0 г; 35,8 ммоль; 0,4 экв.) и затем TIPS-Cl (6,7 мл; 31,3 ммоль; 0,35 экв.). После перемешивания в течение 20 минут ТСХ показала небольшое количество оставшегося исходного материала, и поэтому

повторяли предыдущую последовательность добавления KO^tBu (3,0 г; 26,8 ммоль; 0,3 экв.) и TIPS-Cl (4,9 мл; 22,8 ммоль; 0,255 экв.). Спустя 20 минут ТСХ показала полное превращение. Раствор выливали в смесь 200 мл циклогексана и 200 мл воды при энергичном перемешивании. Два слоя разделяли, органическую фазу промывали 100 мл солевого раствора, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и испаряли досуха при пониженном давлении, получая в качестве неочищенного продукта 35,5 г бледно-желтого масла, которое кристаллизовалось в течение нескольких минут. Продукт выделяли перекристаллизацией из 48 мл *n*-гексана: после полного растворения неочищенного продукта при нагревании прозрачный раствор охлаждали до температуры от -10 до 0°C, и суспензию перемешивали в течение еще 1 часа при этой температуре. Белые кристаллы собирали фильтрованием, промывали 12 мл *n*-гексана, охлажденного льдом, и получали 20,0 г (77%) чистого продукта.

ГХ-МС (EI): m/z [M]⁺ = 290; ГХ чистота: 97%

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 1,09 d J = 7,5 Гц (18H) [H₃-12, H₃-12', H₃-12'', H₃-12''', H₃-12''''', H₃-12''''']; 1,43-1,54 m (3H) [H-11, H-11', H-11'']; 6,65 dd J = 4,4, 2,6 Гц (1H) [H-8]; 6,69 br s (1H) [NH-10]; 7,22 dd J = 4,4, 1,6 Гц (1H) [H-7]; 7,65 dd J = 2,6, 1,6 Гц (1H) [H-9]; 7,85 s (1H) [H-3].

¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 11,6 [C-11, C-11', C-11'']; 18,2 [C-12, C-12', C-12'', C-12''', C-12''''', C-12''''']; 102,2 [C-7]; 110,2 [C-8]; 115,6 [C-6]; 118,3 [C-9]; 147,1 [C-3]; 158,2 [C-5].

ИЭР-МСНР m/z (отн. интенсивность, %): 291(100) = [M+H]⁺. ИЭР-МСНР-МС m/z (отн. интенсивность, %): 247(100).

Пример 18

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-ол ↔
(2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-трис(бензилокси)-4-гидрокси-1-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пентан-1-он

В атмосфере азота к раствору 500 мг (1,35 ммоль) N-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамина в 15 мл сухого ТГФ по каплям при температуре от -78°C до -70°C добавляли 1,18 мл 2,3 М *n*-гексиллития в растворе *n*-гексана (2,71 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали

при температуре от -78°C до -70°C в течение 1,5 часов и затем по каплям при температуре от -70°C до -65°C добавляли 566,5 мг (1,35 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в растворе ТГФ (2 мл). По завершении добавления смесь перемешивали температуре ниже -70°C в течение 1

5 часа. Полученную таким образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 45 минут. Реакцию в смеси останавливали добавлением 2 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 30 мл воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в

10 вакууме, получая неочищенный продукт в виде масла (63% по данным ЖХ-МС). Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (1:2), и получали указанное в заголовке соединение в виде масла с выходом 0,4 г (42%). Чистота по данным ЖХ-МС: 97,9%.

Пример 19

15 (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-(4-{трис(пропан-2-ил)силил}амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-ол

В высушенную в сушильном шкафу трехгорлую колбу емкостью 100 мл в атмосфере N_2 помещали исходный материал, *N*-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамин (5,0 г; 13,5 ммоль; 1,0 экв.), который

20 растворяли в сухом 2-метилтетрагидрофуране (34 мл; 0,4 М). Прозрачный раствор охлаждали до -70°C и добавляли по каплям раствор *n*-гексиллития (11,8 мл; 2,3 М; 27,0 ммоль; 2,0 экв.) с такой скоростью, чтобы температура держалась ниже -55°C . По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси добавляли раствор (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-

25 [(бензилокси)метил]оксолан-2-она (5,66 г; 13,5 ммоль; 1,0 экв.) в сухом толуоле (12 мл; 1,0 М) с такой скоростью, чтобы температура держалась ниже -55°C . При этом бесцветный раствор становился желтым. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. Холодную реакционную смесь выливали в 50 мл 10%-ного раствора лимонной кислоты, и при этом органическая

30 фаза становилась бесцветной. Слои разделяли, органическую фазу промывали 50 мл конц. раствора NaHCO_3 , 50 мл солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и испаряли досуха при пониженном давлении, получая 10,75 г желтого масла. Выделяли промывной хроматографией (100% ДХМ, затем циклогексан-EtOAc 4:1 $\rightarrow$ 1:1), получая 5,0 г (52%) бледно-желтого масла.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z $[M-H_2O+H]^+ = 691,5$; чистота: 98%.

Пример 20

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-ол

5 Применяли такую же проточную систему реакторов непрерывного действия, как и в Примере 10; систему последовательно промывали метанолом, ацетоном и сухим ТГФ. Реакторы и контуры предварительного охлаждения охлаждали до -30°C , погружая в термостатированную баню с изопропиловым спиртом.

10 Инжекционные контуры заполняли следующими растворами: 369 мг (1,0 ммоль) *N*-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамина, растворенного в 5,0 мл сухого ТГФ (0,2 М), вводили во впускную систему А; 1,0 мл (2,3 ммоль) 2,3 М раствора гексиллития в гексане вводили во впускную систему В; и 418 мг (1,0 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она, растворенного в 1,0 мл сухого ТГФ (1,0 М),
15 вводили во впускную систему С.

Скорости потоков устанавливали следующими: 1,7 мл/мин (впускная система А), 0,31 мл/мин (впускная система В; 2,1 экв.) и 0,34 мл/мин (впускная система С; 1,0 экв.), что обеспечивает время пребывания в первом и втором микрореакторах, равное 0,5 минутам и 1,7 минутам. В перемещающийся поток сухого ТГФ в течение
20 заданных периодов времени последовательно вводили 5,0 мл исходного материала и соответствующие количества других реагентов. Предколоночный объем отбрасывали, пока на выпуске из второго микрореактора не появлялась реакционная смесь. Затем полученную смесь собирали в перемешиваемую емкость, содержащую 10%-ный водный раствор лимонной кислоты.

25 Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушили сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали промывной хроматографией (25% EtAc/циклогексан), получая 133 мг целевого продукта (выход 19%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 961,5 $[M+H^+-H_2O]$.

Пример 21

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-ол

Применяли такую же проточную систему реакторов непрерывного действия, как и в Примере 10; систему последовательно промывали метанолом, ацетоном и сухим ТГФ. Реакторы и контуры предварительного охлаждения охлаждали до -30°C, погружая в термостатированную баню с изопропиловым спиртом.

Инжекционные контуры заполняли следующими растворами: 290 мг (1,0 ммоль) 1,1,1-трис(пропан-2-ил)-*N*-{пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}силанамина, растворенного в 5,0 мл сухого ТГФ (0,2 М), вводили во впускную систему А; 1,0 мл (2,3 ммоль) 2,3 М раствора гексиллития в гексане вводили во впускную систему В; и 418 мг (1,0 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она, растворенного в 1,0 мл сухого ТГФ (1,0 М), вводили во впускную систему С.

Скорости потоков устанавливали следующими: 1,7 мл/мин (впускная система А), 0,31 мл/мин (впускная система В; 2,1 экв.) и 0,34 мл/мин (впускная система С; 1,0 экв.), что обеспечивает время пребывания в первом и втором микрореакторах, равное 0,5 минутам и 1,7 минутам. В перемещающийся поток сухого ТГФ в течение заданных периодов времени последовательно вводили 5,0 мл исходного материала и соответствующие количества других реагентов. Предколоночный объем отбрасывали, пока на выпуске из второго микрореактора не появлялась реакционная смесь. Затем полученную смесь собирали в перемешиваемую емкость, содержащую 10%-ный водный раствор лимонной кислоты.

Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушили сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали промывной хроматографией (25% EtAc/циклогексан), получая 99 мг целевого продукта (14% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 961,5 [*M*+H⁺-H₂O].

Пример 22

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-карбонитрил

В высушенную в сушильном шкафу трехгорлую колбу емкостью 100 мл в атмосфере N₂ помещали исходный материал, (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-

5 [(бензилокси)метил]-2-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-
 f[1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-ол (1,0 г; 1,41 ммоль; 1,0 экв.), который растворяли в
 ДХМ (10 мл; 0,145М). Раствор охлаждали до температуры от -60 до -50°C и по
 каплям добавляли ТФУК (324 мкл; 4,23 ммоль; 3,0 экв.). Во время добавления
 10 временно образовывался белый осадок. В то же время в отдельную колбу емкостью
 25 мл помещали 5 мл ДХМ, охлаждали до -10°C и затем последовательно
 добавляли TMSOTf (1,54 мл; 8,46 ммоль; 6,0 экв.) и TMSCN (1,06 мл; 8,46 ммоль; 6,0
 экв.). Полученный раствор TMSOTf/TMSCN добавляли в колбу, содержащую
 исходный материал, поддерживая температуру ниже -50°C. Во время добавления
 15 бесцветный раствор становился желтым. Раствор перемешивали при -50°C в
 течение 1 часа, во время которого раствор светлел до бледно-желтого. Смесь
 выливали в 14 мл 20% раствора KOH, слои разделяли. Неорганическую фазу
 экстрагировали 1x10 мл ДХМ, объединенные органические фазы промывали 1x10
 мл солевого раствора, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и испаряли досуха
 при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали промывной
 хроматографией (циклогексан-EtOAc 3:1), получая 660 мг (66%) желтого масла,
 которое кристаллизовалось в течение нескольких часов, образуя белые кристаллы.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 718,5; чистота: 99%. Соотношение аномеров:
 a/b=3/1.

20

Пример 23

(3R,4R,5R)-2-{4-аминопирроло[2,1-f[1,2,4]триазин-7-ил]-3,4-бис(бензилокси)-5-
 [(бензилокси)метил]оксолан-2-ол

25 В атмосфере азота к смеси 5,00 г (17,21 ммоль) 1,1,1-трис(пропан-2-ил)-N-
 {пирроло[2,1-f[1,2,4]триазин-4-ил}силанамина в 50 мл сухого 2-
 метилтетрагидрофурана по каплям при -70°C добавляли 15,5 мл 2,3 М раствора *n*-
 гексиллития (35,6 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при
 -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси по каплям при -70°C добавляли раствор
 7,20 г (17,2 ммоль) (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-
 она в 15 мл сухого толуола. По завершении добавления смесь перемешивали при -
 30 70°C в течение 0,5 часа. Реакцию в смеси останавливали добавлением 40 мл
 дистиллированной воды. Слои разделяли, и к органической фазе добавляли 2,17 г
 (6,89 ммоль) тригидрата TBAF. Спустя 0,5 часа органическую фазу промывали
 раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором NaHCO₃ и концентрировали
 в вакууме, получая 12,50 г коричневого масла. Неочищенный продукт растворяли в

100 мл толуола и добавляли 43 г силикагеля. Суспензию отфильтровывали, и силикагель дополнительно промывали 100 мл толуола. Органические фазы отбрасывали. Силикагель промывали 2x175 мл, затем 100 мл ацетона. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, получая 6,80 г коричневого масла. Продукт растворяли в 34 мл простого метил-трет-бутилового эфира при 45°C, охлаждали до -20°C, и отфильтровывали, получая 1,97 г (20,6%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 535,3 $[MH-H_2O]^+$.

Пример 24

10 (3R,4R,5R)-2-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-ол

В атмосфере азота к смеси 5,00 г (13,54 ммоль) *N*-{7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамина в 50 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана по каплям при -70°C добавляли 12,2 мл 2,3 М раствор *n*-гексиллития (28 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси при -70°C по каплям добавляли раствор 5,66 г (13,5 ммоль) (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 10 мл сухого толуола. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. Реакцию в смеси останавливали добавлением 40 мл дистиллированной воды. Слои разделяли, и к органической фазе добавляли 1,71 г (5,41 ммоль) тригидрата TBAF. Спустя 0,5 часа органическую фазу промывали раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали в вакууме, получая 10,49 г коричневого масла. Неочищенный продукт растворяли в 100 мл толуола и добавляли 37 г силикагеля. Суспензию отфильтровывали, и силикагель дополнительно промывали 100 мл толуола. Органические фазы отбрасывали. Силикагель промывали 2x175 мл, затем 100 мл ацетона. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, получая 6,57 г коричневого масла. Продукт растворяли в 33 мл простого метил-трет-бутилового эфира при 45°C, охлаждали до -20°C, и отфильтровывали, получая 2,81 г (37,5%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 535,3 $[MH-H_2O]^+$.

Пример 25

(3aR,6R,6aR)-6-[[*(трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]-2,2-диметил-4-(4-
[[трис(пропан-2-ил)силил]амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-тетрагидро-2*H*-
фуоро[3,4-*d'*][1,3]диоксол-4-ол

- 5 В атмосфере азота к раствору 2 г (5,41 ммоль) *N*-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамина в 30 мл сухого ТГФ по каплям при температуре от -78°C до -70°C добавляли 4,71 мл 2,3М раствора *n*-гексиллития в *n*-гексане (4,71 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при температуре от -78°C до -70°C в течение 0,5 часа, затем по
- 10 каплям при температуре от -70°C до -65°C добавляли раствор 1,64 г (5,41 ммоль) (3aR,6R,6aR)-6-[[*(трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]-2,2-диметил-тетрагидро-2*H*-фуоро[3,4-*d'*][1,3]диоксол-4-она в ТГФ (5 мл). По завершении добавления смесь перемешивали температуре ниже -70°C в течение 1 часа. Полученную таким
- 15 образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 45 минут. Реакцию в смеси останавливали добавлением 5 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 30 мл воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 3,6 г неочищенного продукта указанного в заголовке соединения в виде масла (75% по
- 20 данным ЖХ-МС).

Пример 26

(3aR,6R,6aR)-6-[[*(трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]-2,2-диметил-4-(4-
[[трис(пропан-2-ил)силил]амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-тетрагидро-2*H*-
фуоро[3,4-*d'*][1,3]диоксол-4-ол

- 25 Применяли такую же проточную систему реакторов непрерывного действия, как и в Примере 10, систему последовательно промывали метанолом, ацетоном и сухим ТГФ. Реакторы и контуры предварительного охлаждения охлаждали до -30°C, погружая в термостатированную баню с изопропиловым спиртом.

- 30 Инжекционные контуры заполняли следующими растворами: 369 мг (1,0 ммоль) *N*-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамина, растворенного в 5,0 мл сухого ТГФ (0,2 М), вводили во впускную систему А; 1,0 мл (2,3 ммоль) 2,3 М раствора гексиллития в гексане вводили во впускную систему В; и 302 мг (1,0 ммоль) (3aR,6R,6aR)-6-[[*(трет*-

бутилдиметилсилил)окси]метил}-2,2-диметил-тетрагидро-2H-фуоро[3,4-
d][1,3]диоксол-4-она, растворенного в 1,0 мл сухого ТГФ (1,0 М), вводили во
впускную систему С.

Скорости потоков устанавливали следующими: 1,7 мл/мин (впускная система
5 А), 0,31 мл/мин (впускная система В; 2,1 экв.) и 0,34 мл/мин (впускная система С; 1,0
экв.), что обеспечивает время пребывания в первом и втором микрореакторах,
равное 0,5 минутам и 1,7 минутам. В перемещающийся поток сухого ТГФ в течение
заданных периодов времени последовательно вводили 5,0 мл исходного материала
и соответствующие количества других реагентов. Предколоночный объем
10 отбрасывали, пока на выпуске из второго микрореактора не появлялась
реакционная смесь. Затем полученную смесь собирали в перемешиваемую емкость,
содержащую 10%-ный водный раствор лимонной кислоты.

Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные
органические фазы промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия,
15 сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая 562 мг
неочищенного продукта указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.
ЖХ-МС (ИЭР) m/z 575,4 $[M+H^+]$.

Пример 27

(3R,4R,5R)-3,4-бис[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[(трет-
20 бутилдиметилсилил)окси]метил}-2-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-
f][1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-ол

В атмосфере азота к раствору 500 мг (1,35 ммоль) N-{7-бромпирроло[2,1-
f][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамина в 15 мл сухого ТГФ по
каплям при температуре от -78°C до -70°C добавляли 1,18 мл 2,3М раствора *n*-
25 гексиллитий в *n*-гексане (2,71 ммоль). По завершении добавления смесь
перемешивали при температуре от -78°C до -70°C в течение 1,5 часов, затем по
каплям при температуре от -70°C до -65°C добавляли 664 мг (1,35 ммоль)
(3R,4R,5R)-3,4-бис[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[(трет-бутилдиметилсилил)
окси]метил}оксолан-2-она в растворе ТГФ (2 мл). По завершении добавления смесь
30 перемешивали температуре ниже -70°C в течение 1 часа. Полученную таким
образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 45
минут. Реакцию в смеси останавливали добавлением 2 мл насыщенного раствора
хлорида аммония и 30 мл воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом,

объединенный органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 0,9 г неочищенного продукта указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (55% по данным ЖХ-МС).

5

Пример 28

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-5-{[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил}-2-(4-{[трис(пропан-2-ил)силил]амино}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксолан-2-ол

10 Применяли такую же проточную систему реакторов непрерывного действия, как и в Примере 1, систему последовательно промывали метанолом, ацетоном и сухим ТГФ. Реакторы и контуры предварительного охлаждения охлаждали до -30°C, погружая в термостатированную баню с изопропиловым спиртом.

15 Инжекционные контуры заполняли следующими растворами: 369 мг (1,0 ммоль) *N*-{7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}-1,1,1-трис(пропан-2-ил)силанамина, растворенного в 5,0 мл сухого ТГФ (0,2 М), вводили во впускную систему А; 1,0 мл (2,3 ммоль) 2,3 М раствора гексиллития в гексане вводили во впускную систему В; и 490 мг (1,0 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-5-{[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил}оксолан-2-она, растворенного в 1,0 мл сухого ТГФ (1,0 М), вводили во впускную систему С.

20 Скорости потоков устанавливали следующими: 1,7 мл/мин (впускная система А), 0,31 мл/мин (впускная система В; 2,1 экв.) и 0,34 мл/мин (впускная система С; 1,0 экв.), что обеспечивает время пребывания в первом и втором микрореакторах, равное 0,5 минутам и 1,7 минутам. В перемещающийся поток сухого ТГФ в течение заданных периодов времени последовательно вводили 5,0 мл исходного материала
25 и соответствующие количества других реагентов. Предколоночный объем отбрасывали, пока на выпуске из второго микрореактора не появлялась реакционная смесь. Затем полученную смесь собирали в перемешиваемую емкость, содержащую 10%-ный водный раствор лимонной кислоты.

30 Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушили сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали промывной хроматографией (6% EtAc/циклогексан), получая 60 мг целевого продукта (выход 8%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 763,6 [M+H⁺-H₂O].

Пример 29

1-*трет*-Бутил-1,1-дифенил-*N*-{пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}силанамина

- КО_tBu (5,52 г, 49,20 ммоль) добавляли порциями при 10°C к суспензии пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (6,00 г, 44,73 ммоль) в сухом ТГФ (171 мл).
- 5 Спустя 20 минут по каплям добавляли TBDPS-Cl (12,8 мл, 49,20 ммоль), поддерживая температуру внутри реакционной смеси ниже 10°C. После перемешивания в течение 40 мин при комнатной температуре, при 10°C добавляли дополнительное количество *трет*-бутилата калия (1,7 г, 15,15 ммоль) и TBDPS-Cl (3,85 мл, 14,81 ммоль). После перемешивания в течение 40 минут при комнатной
- 10 температуре анализ ТСХ показал, что реакция завершена (элюент: циклогексан-EtOAc 4:1). Реакционную смесь выливали в смесь EtOAc (171 мл) и ледяной воды (171 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляли толуол (240 мл) и перемешивали в
- 15 течение 10 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Кристаллы размешивали с гексаном, отфильтровывали и сушили, получая белые кристаллы (12,15 г, 73%).

- ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 1,07 s (9H) [H₃-13, H₃-13', H₃-13"]; 6,73 dd *J* = 4,4, 2,6 Гц (1H) [H-8]; 7,27 s (1H) [H-10]; 7,35-7,44 m (6H) [H-16, H-16', H-16", H-16""], H-17, H-17']; 7,45 dd *J* = 4,4, 1,5 Гц (1H) [H-7]; 7,61 s (1H) [H-3]; 7,62-7,67 m (4H) [H-15, H-15', H-15", H-15""]; 7,71 dd *J* = 2,6, 1,5 Гц (1H) [H-9].
- 20

- ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м.д.) 18,1 [C-12]; 27,4 [C-13, C-13', C-13"]; 102,8 [C-7]; 110,6 [C-8]; 115,6 [C-6]; 118,6 [C-9]; 127,5 [C-16, C-16', C-16", C-16""]; 129,2 [C-17, C-17']; 133,1 [C-14, C-14']; 134,7 [C-15, C-15', C-15", C-15""]; 146,5 [C-3]; 157,5
- 25 [C-5].

ИЭР-МСНР *m/z* (отн. интенсивность, %): 373(100) = [M+H]⁺; 395(2) = [M+Na]⁺.
ИЭР-МСНР-МС *m/z* (отн. интенсивность, %): 295(100).

Пример 30

- (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-{4-[(*трет*-
- 30 бутилдифенилсилил)амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}оксолан-2-ол

В инертной атмосфере 1-*трет*-бутил-1,1-дифенил-*N*-{пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил}силанамина (600 мг, 1,61 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (15 мл)

и охлаждали до температуры ниже -60°C . Затем по каплям добавляли *n*-гексиллитий в гексане (2,3 М, 1,4 мл), поддерживая температуру внутри реакционной смеси ниже -60°C . После перемешивания в течение 1 часа при этой температуре добавляли (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2(3*H*)-он (674 мг, 1,61 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре ниже -60°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C , затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (3,5 мл) и воду (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (4x20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Защищенный продукт очищали промывной хроматографией (элюент циклогексан- EtOAc , градиент от 100:0 до 80:20), получая бесцветное масло (998,4 мг). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 773,4 $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Пример 31

(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-{4-[(*трет*-бутилдифенилсилил)амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}оксолан-2-ол (998,4 мг, 1,26 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл), добавляли тригидрат TBAF (230 мг, 0,73 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Завершение удаления защиты отслеживали с помощью ТСХ (элюент: циклогексан- EtOAc 4:1). Добавляли толуол (20 мл), и органическую фазу промывали водой (3x25 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт в виде желтого масла (1,20 г). Его растворяли в толуоле (15 мл), добавляли силикагель (4,2 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Силикагель отфильтровывали и промывали толуолом. Органические фазы отбрасывали. Затем силикагель промывали ацетоном (3x 50 мл) с целью извлечения из силикагеля неочищенного продукта. Органические фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в простом метил-*трет*-бутиловом эфире (4 мл) при 40°C , и при комнатной температуре вводили затравочный кристалл. Смесь охлаждали до -20°C и перемешивали в течение 2 часов. Кристаллы отфильтровывали, промывали простым метил-трет-бутиловым эфиром и сушили досуха, получая белые кристаллы (495,2 мг, 55% из двух реакционных этапов). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 553,6 $[\text{MH}]^+$.

Пример 32

(3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-{4-[(*трет*-бутилдифенилсилил)амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}оксолан-2-карбонитрил

5 Раствор А: В инертной атмосфере при -10°C TMSOTf (1,90 мл, 10,43 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл). Добавляли TMSCN (1,31 мл, 10,48 ммоль) и перемешивали при указанной температуре. Раствор В: В инертной атмосфере (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]-2-{4-[(*трет*-бутилдифенилсилил)амино]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил}оксолан-2-ол (1379 мг, 1,74 ммоль) растворяли в ДХМ (12 мл) и охлаждали до температуры ниже -50°C.

10 Добавляли ТФУК (0,40 мл, 5,23 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли раствор А, поддерживая температуру внутри реакционной смеси ниже -50°C. После перемешивания в течение 1 часа при этой температуре смесь выливали в водный раствор КОН (полученный из КОН (3,52 г) и воды (14 мл)). Фазы разделяли, и водный слой промывали дихлорметаном (3x15 мл). Объединенную

15 органическую фазу промывали водой (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали промывной хроматографией (элюент: циклогексан-EtOAc, градиент от 100:0 до 90:10), получая 314,2 мг (1,74 ммоль, 23%) белой пены, которая представляла собой α-аномер указанного в заголовке вещества. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 800,5 [MН⁺].

20

Пример 33

2-С-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,5-ангидро-3,4,6-трис-О-(фенилметил)-D-альтронитрил

Раствор А: в атмосфере азота (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол (35 г, 63 ммоль) отмеряли в трехгорлую колбу емкостью 1000 мл, растворяли его

25 в сухом ДХМ (350 мл), и раствор охлаждали до -40°C. К перемешиваемому раствору добавляли ТФУК (14,5 мл).

Раствор В: в атмосфере азота в трехгорлую колбу емкостью 500 мл помещали сухой ДХМ (130 мл), охлаждали до -10°C и, поддерживая температуру -

30 10°C, добавляли TMSOTf (69 мл, 380 ммоль) и TMSCN (48 мл, 380 ммоль).

К раствору А как можно быстрее добавляли раствор В, поддерживая температуру ниже -25°C. По завершении добавления реакционную смесь

перемешивали при -40°C . Спустя один час реакционную смесь выливали в находящийся при -10°C раствор КОН (127 г, 2267 ммоль) в воде (490 мл). Фазы разделяли, органический слой трижды промывали солевым раствором (3x180 мл) и дважды водой (2x180 мл). Органическую фазу концентрировали до 210-220 г. К сконцентрированному раствору добавляли ДХМ (280 мл), и полученную смесь концентрировали до 200-315 г; этот сконцентрированный раствор фильтровали и дополнительно концентрировали до 210-220 г. К сконцентрированному раствору добавляли толуол (665 мл), полученную смесь концентрировали до 440-470 г, и затем суспензию помещали на баню с температурой 90°C до повторного растворения кристаллов. В этот момент нагревание уменьшали до достижения температуры 55°C , при которой начиналась кристаллизация, после чего нагревание отключали, и перемешиваемую суспензию оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Кристаллы отфильтровывали при комнатной температуре, промывали холодным толуолом и сушили при пониженном давлении, получая белые кристаллы (24,79 г, 69,7%).

Пример 34

2-С-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,5-ангидро-3,4,6-трис-О-(фенилметил)-D-альтронитрил

Раствор А: в атмосфере азота в реакционную емкость объемом 2000 мл отмеряли сухой ДХМ (1000 мл), в нем растворяли (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол (100 г, 181 ммоль), и раствор охлаждали до -40°C . К перемешиваемому раствору добавляли ТФУК (42 мл).

Раствор В: в атмосфере азота в трехгорлую колбу емкостью 1000 мл помещали сухой ДХМ (500 мл), охлаждали до -10°C и, поддерживая температуру -10°C , добавляли TMSOTf (242 г, 1090 ммоль) и TMSCN (242 мл, 1090 ммоль).

К раствору А как можно быстрее, поддерживая температуру ниже -25°C , добавляли раствор В. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при -40°C . Спустя один час реакционную смесь выливали в находящийся при -10°C раствор КОН (182 г, 3240 ммоль) в воде (700 мл). Фазы разделяли, органический слой трижды промывали солевым раствором (3x540 мл) и дважды водой (2x540 мл). Органическую фазу концентрировали до приблизительно 600 мл. К сконцентрированному раствору добавляли ДХМ (800 мл), и смесь

концентрировали до приблизительно 650 мл, после чего сконцентрированный раствор фильтровали и дополнительно концентрировали до 450 мл. К сконцентрированному раствору добавляли толуол (1900 мл), и смесь концентрировали до 1200 мл; затем суспензию нагревали до 90°C до повторного растворения кристаллов. Раствор охлаждали до 55°C в течение 30 минут. Полученную суспензию охлаждали до 22°C в течение 90 минут.

Кристаллы отфильтровывали, промывали толуолом (200 мл, тремя порциями) и сушили досуха, получая белые кристаллы (76,48 г, 74,98%).

Пример 35

10 2-С-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,5-ангидро-3,4,6-трис-О-(фенилметил)-D-альтронитрил

Раствор А: Раствор (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола (3 кг) в сухом ДХМ (40,8 кг) охлаждали до -40°C и в инертной атмосфере добавляли ТФУК (2 кг).

15 Раствор В: к предварительно охлажденному (-10°C) сухому ДХМ (20,4 кг) в инертной атмосфере добавляли TMSOTf (7,2 кг) и TMSCN (3,2 кг).

К перемешиваемому раствору А добавляли раствор В, поддерживая внутреннюю температуру ниже -25°C. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 60 минут. Спустя один час реакцию в смеси останавливали добавлением предварительно охлажденного (-10°C) раствора КОН (12,6 г) в воде (42 л). Двухфазная смесь нагревалась до комнатной температуры, и фазы разделяли. Органический слой трижды промывали солевым раствором (3x18 кг) и дважды водой (2x18 л). Органическую фазу концентрировали до приблизительно 18 л. К сконцентрированному раствору добавляли ДХМ (32,6 кг), и смесь концентрировали до приблизительно 18 л, после чего сконцентрированный раствор отфильтровывали. К сконцентрированному раствору добавляли толуол (50,8 кг), и смесь концентрировали до 39 л; затем смесь нагревали до 90°C в течение 10 минут и охлаждали до 55°C в течение 60 минут. Раствор охлаждали до 22°C в течение 120 минут. Полученную суспензию отфильтровывали, промывали толуолом и сушили досуха, получая белые кристаллы (1,9 кг, 62,3%).

Пример 36

(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

- В атмосфере азота смесь 10,00 г (40,0 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина в 100 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали на бане, содержащей смесь сухого льда и этанола. К смеси при температуре от -70 до -60°C по каплям добавляли 33,5 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития в гексанах (83,7 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К полученной смеси по каплям при -70°C добавляли раствор 14,00 г (33,45 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[[бензилокси)метил]оксолан-2-она в 30 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь добавляли в смесь 16,5 мл уксусной кислоты и 56 мл воды. После остановки реакции смесь перемешивали при 55-60°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Фазы разделяли. Органическую фазу 4 раза промывали 50 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты и дважды 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали в вакууме до получения остатка 36 г в виде раствора. К остатку добавляли 70 мл 2-бутанона, и раствор концентрировали в вакууме до получения остатка 35 г. Раствор перемешивали при комнатной температуре. К раствору добавляли 60 мл гексанов. Смесь перемешивали в течение 16 часов. Дополнительно по каплям добавляли 10 мл гексанов, и суспензию перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0-5°C, отфильтровывали и промывали 3х3 мл смеси 2-бутанон:гексаны (1:4) и 3х3 мл гексанов. Кристаллы сушили в вакууме при 30°C.
- Маточный раствор испаряли. Остаток составлял 10,14 г масла. Остаток содержал 4,60% (466 мг) указанного в заголовке продукта (по данным ВЭЖХ анализа, 2,5% от теоретического выхода).

Теоретический выход: 18,5 г

Фактический выход: 10,94 г белых кристаллов (59%)

Общий выход: 11,406 г (61,5%)

Пример 37(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

В атмосфере азота смесь 10,00 г (40,0 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-N-
5 4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина и 6,00 мл (5,664 г, 42,2 ммоль) сухого диглима
в 100 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали на бане, содержащей смесь
сухого льда и этанола. В смесь по каплям при температуре от -70 до -60°C
добавляли 33,5 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития в гексанах (83,7 ммоль). По
завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой
10 смеси по каплям при -70°C добавляли раствор 14,00 г (33,45 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-
бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 30 мл сухого 2-
метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при
-70°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь добавляли в смесь 16,5 мл уксусной
кислоты и 56 мл воды. После остановки реакции смесь перемешивали при 55-60°C в
15 течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Фазы разделяли.
Органическую фазу 4 раза промывали 50 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты и
дважды 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали в вакууме до
получения 40 г остатка в виде раствора. К остатку добавляли 70 мл 2-бутанона, и
раствор концентрировали в вакууме до получения 40 г остатка. Раствор
20 перемешивали при комнатной температуре. К раствору добавляли 25 мл гексанов. В
смесь вводили затравочный кристалл (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-
f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-
ола (полученного, как описано в Примере 36) и перемешивали в течение 60 минут.
Дополнительно по каплям добавляли 50 мл гексанов, и суспензию перемешивали в
25 течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0-5°C,
отфильтровывали и промывали 4х6 мл смеси 2-бутанон:гексаны (1:4). Кристаллы
сушили в вакууме при 30°C.

Маточный раствор испаряли. Остаток составлял 7,425 г масла. Остаток
содержал 4,64% (345 мг) указанного в заголовке продукта (по данным ВЭЖХ
30 анализа, 1,9% от теоретического выхода)

Теоретический выход: 18,5 г

Фактический выход: 14,47 г белых кристаллов (78,2%)

Общий выход: 14,815 г (80,1%)

Пример 38(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

В атмосфере азота смесь 10,00 г (40,0 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-N-
5 4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина и 6,00 мл (5,92 г, 33,2 ммоль) сухого триглима в
100 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали на бане, содержащей смесь
сухого льда и этанола. К смеси по каплям при температуре от -70 до -60°C
добавляли 33,5 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития в гексанах (83,7 ммоль). По
завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой
10 смеси по каплям при -70°C добавляли раствор 14,00 г (33,45 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-
бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 30 мл сухого 2-
метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при
-70°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь добавляли в смесь 16,5 мл уксусной
кислоты и 56 мл воды. После остановки реакции смесь перемешивали при 55-60°C в
15 течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Фазы разделяли.
Органическую фазу 4 раза промывали 50 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты, и
дважды с 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали в вакууме до
получения приблизительно 20 г остатка. Для растворения неочищенного продукта
добавляли 20 мл 2-бутанона. Раствор перемешивали при комнатной температуре. К
20 раствору добавляли 22 мл гексанов. В смесь вводили затравочный кристалл
(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола (полученного, как описано в Примере
36) и перемешивали в течение 60 минут. Дополнительно по каплям добавляли 58
мл гексанов, и суспензию перемешивали в течение 16 часов при комнатной
25 температуре. Смесь охлаждали до 0-5°C, отфильтровывали и промывали 4x5 мл
смеси 2-бутанон:гексаны (1:4). Кристаллы сушили в вакууме при 30°C.

Теоретический выход: 18,5 г

Выход: 13,58 г белых кристаллов (73%)

Пример 39

(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

В атмосфере азота смесь 5,00 г (20,1 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-N-
5 4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина и 4,60 мл (4,30 г, 32 ммоль) сухого тетраглима
в 50 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали в бане с сухим
льдом/ацетонитрилом (приблизительно -40°C). К смеси по каплям при -40°C
добавляли 17 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития в гексанах (42,0 ммоль). По
завершении добавления смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 часа. К этой
10 смеси по каплям при -40°C добавляли раствор 7,00 г (16,7 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-
бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 15 мл сухого 2-
метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при
-40°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь добавляли в смесь 8,25 мл уксусной
кислоты и 28 мл воды. После остановки реакции смесь перемешивали при 55-60°C в
15 течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Фазы разделяли.
Органическую фазу 4 раза промывали 50 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты,
затем 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали в вакууме до
получения остатка приблизительно 20 г. Для растворения неочищенного продукта
добавляли 20 мл 2-бутанона. Раствор перемешивали при комнатной температуре. К
20 раствору добавляли 10 мл гексанов. В смесь вводили затравочный кристалл
(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола (полученного, как описано в Примере
36) и перемешивали в течение 60 минут. Дополнительно по каплям добавляли 28
мл гексанов, и суспензию перемешивали в течение 16 часов при комнатной
25 температуре. Смесь охлаждали до 0-5°C, отфильтровывали и промывали 4х2,5 мл
смеси 2-бутанон:гексаны (1:4). Кристаллы сушили в вакууме при 30°C.

Теоретический выход: 9,23 г

Выход: 6,53 г белых кристаллов (70%).

Пример 40(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

В атмосфере азота смесь 5,85 г (20,2 ммоль) три(изопропил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина и 3,00 мл (2,81 г, 21,0 ммоль) сухого диглима в 60 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали на бане, содержащей смесь сухого льда и этанола. К смеси по каплям при температуре от -70 до -60°C добавляли 17,0 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития в гексанах (42 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси по каплям при -70°C добавляли раствор 7,00 г (16,7 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)оксолан-2-она в 15 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь добавляли в 100 мл 10%-ного раствора лимонной кислоты. После перемешивания в течение 10 минут фазы разделяли. К органической фазе добавляли 2,25 г (8,06 ммоль) гидрата фторида тетрабутиламмония. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь 4 раза промывали 25 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты, затем 25 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали в вакууме до получения остатка 16,5 г. К остатку добавляли 15 мл 2-бутанона, и раствор концентрировали в вакууме до получения остатка 14,8 г. Остаток растворяли в 10 мл 2-бутанона. Раствор перемешивали при комнатной температуре. К раствору добавляли по каплям 40 мл гексанов. В смесь вводили затравочный кристалл (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола (полученного, как описано в Примере 36) и перемешивали в течение 60 минут. Смесь охлаждали до 0-5°C, отфильтровывали и промывали 4х3 мл смеси 2-бутанон:гексаны (1:4). Кристаллы сушили в вакууме при 30°C.

Теоретический выход: 9,23 г.

Выход: 6,35 г (69%) беловатых кристаллов.

Пример 41(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

В атмосфере азота смесь 5,00 г (13,5 ммоль) 7-бром-три(изопропил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина и 2,00 мл (1,87 г, 14,0 ммоль) сухого диглима в 50 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали на бане, содержащей смесь сухого льда и этанола. К этой смеси по каплям при температуре от -70 до -60°C добавляли 12,5 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития в гексанах (29 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси по каплям при -70°C добавляли раствор 4,53 г (10,8 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 10 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в раствор уксусной кислоты (6,0 мл уксусной кислоты и 20 мл воды). После перемешивания в течение 60 минут фазы разделяли. Органическую фазу трижды промывали 25 мл насыщенного раствора NaHCO₃. К органической фазе добавляли 2,14 г (6,77 ммоль) гидрата фторида тетрабутиламмония. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь 4 раза промывали 35 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты, затем 35 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали в вакууме до получения остатка 15,3 г. К остатку добавляли 30 мл 2-бутанона, и раствор концентрировали в вакууме до получения остатка 15,3 г. Раствор перемешивали при комнатной температуре. К раствору по каплям добавляли 10 мл гексанов. В смесь вводили затравочный кристалл (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола (полученного, как описано в Примере 36). Дополнительно по каплям добавляли 20 мл гексанов и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0-5°C, отфильтровывали и промывали 4x2,5 мл смеси 2-бутанон:гексаны (1:4). Кристаллы сушили в вакууме при 30°C.

Теоретический выход: 5,97 г.

Выход: 3,55 г, 59% белых кристаллов.

Пример 42

(3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

В атмосфере азота смесь 75,00 г (301,9 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-
 5 N-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазина и 45,0 мл (42,2 г, 314 ммоль) сухого диглима
 в 750 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали до -70°C. К этой смеси по
 каплям при температуре от -70 до -58°C добавляли 250 мл 2,5 М раствора *n*-
 гексиллития в гексанах (620 ммоль). По завершении добавления смесь
 перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой смеси по каплям при
 10 температуре от -71 до -56°C добавляли раствор 105,0 г (250,9 ммоль) (3R,4R,5R)-
 3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 210 мл сухого 2-
 метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при
 -70°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь добавляли в смесь 125 мл уксусной
 кислоты и 420 мл воды. После остановки реакции смесь перемешивали при 55-60°C
 15 в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Фазы разделяли.
 Органическую фазу 4 раза промывали 375 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты
 и дважды 375 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали в вакууме до
 получения 300 мл остатка в виде раствора. К остатку добавляли 525 мл 2-бутанона,
 и раствор концентрировали в вакууме до получения остатка 285 мл. Раствор
 20 перемешивали при комнатной температуре. К раствору добавляли 110 мл гексанов.
 В смесь вводили затравочный кристалл (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-
 f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-
 ола (полученного, как описано в Примере 36) и перемешивали в течение 60 минут.
 Дополнительно по каплям добавляли 450 мл гексанов, и суспензию перемешивали в
 25 течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0-5°C,
 отфильтровывали и промывали 4x45 мл смеси 2-бутанон:гексаны (1:4). Кристаллы
 сушили в вакууме при 30°C.

Теоретический выход: 138,7 г.

Фактический выход: 104,7 г белых кристаллов (75,5%).

30

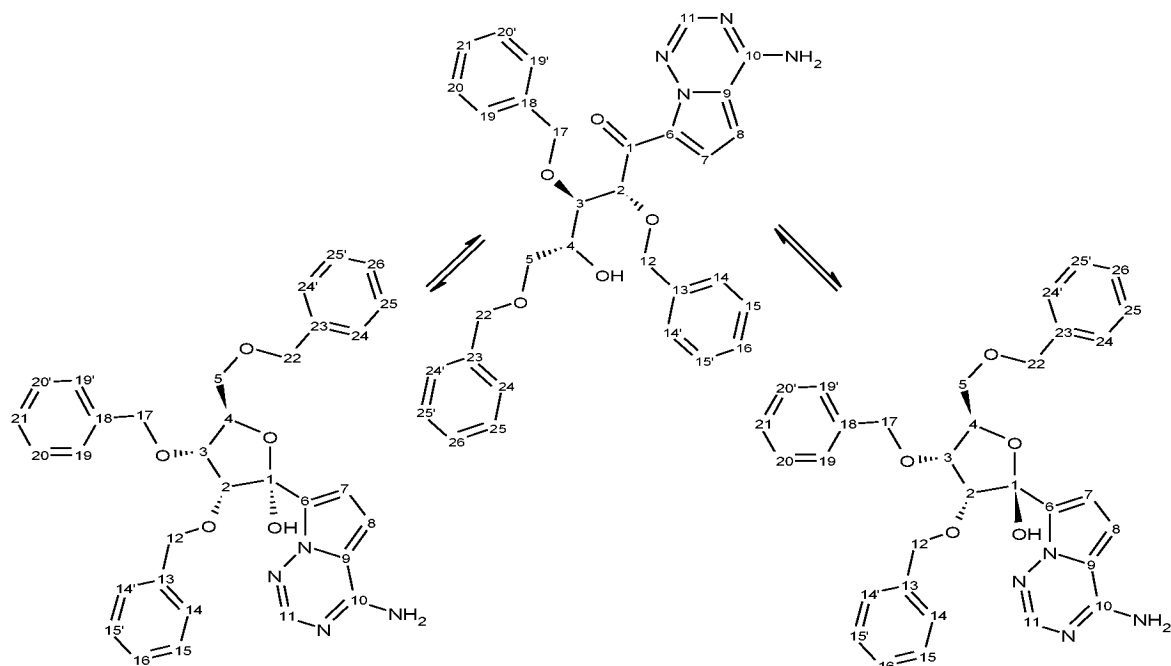
Характеристика по данным ЯМР спектроскопии

Устройство: ЯМР спектрометр BRUKER-800 (¹H: 799,7 МГц, ¹³C: 201,1 МГц)

Растворитель: ДМСО-*d*₆

Температура: 25°C

Эталон: $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ м.д. (^1H), $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ (^{13}C)



В растворе ДМСО- d_6 основной изомер представляет собой открытоцепочечную форму; α -ОН фураноза и β -ОН фураноза присутствуют в молярных отношениях 0,07 и 0,09. Относительная конфигурация была

5 подтверждена пространственными корреляциями 2D ROESY в фуранозных формах.

	^1H ЯМР, δ (м.д.)	^{13}C ЯМР, δ (м.д.)
Открытоцепочечная форма		
C-1	-	187,8
CH-2	5,39 d $^3J_{\text{HH}}=6,0$ Гц	80,7
CH-3	3,93 dd $^3J_{\text{HH}}=6,0, 4,5$ Гц	81,8
CH-4	4,02 m	69,2
OH	5,07 d $^3J_{\text{HH}}=5,3$ Гц	-
CH ₂ -5	3,48 dd $^2J_{\text{HH}}=10,0$ Гц $^3J_{\text{HH}}=6,5$ Гц и 3,69 dd $^2J_{\text{HH}}=10,0$ Гц $^3J_{\text{HH}}=3,5$	71,6
C-6	-	128,5
CH-7	7,34 d $^3J_{\text{HH}}=4,8$ Гц	117,4
CH-8	6,95 d $^3J_{\text{HH}}=4,8$ Гц	102,1
C-9	-	118,4
C-10	-	155,7
NH ₂	8,06 br и 8,09 br	-

CH-11	8,00 s	148,9
CH ₂ -12	4,47 m и 4,57 m	71,3
C-13	-	138,0
CH-14, CH-14', CH-24, CH-24'	7,28-7,33 m	127,3, 127,4
CH-15, CH-15', CH-25, CH-25'	7,28-7,33 m	128,03, 128,04
CH-16, CH-26	7,27 m	127,2, 127,4
CH ₂ -17	4,49 m и 4,57 m	72,33
C-18	-	138,3
CH-19, CH-19'	7,00 m	127,1
CH-20, CH-20'	7,15 m	127,7
CH-21	7,16 m	127,0
CH ₂ -22	4,47 m и 4,56 m	72,2
α-ОН фуранозная форма		
C-1	-	100,5
ОН	6,29 s	-
CH-2	4,64 m	77,0
CH-3	3,97 t ³ J _{HH} =6,0 Гц	76,9
CH-4	4,30 m	78,8
CH ₂ -5	3,58 dd ² J _{HH} =10,7 Гц ³ J _{HH} =5,8 Гц и 3,67 m	69,9
C-6	-	130,0
CH-7	6,72 d ³ J _{HH} =4,4 Гц	110,1
CH-8	6,82 d ³ J _{HH} =4,4 Гц	100,0
C-9	-	115,3
C-10	-	155,52
NH ₂	7,66 br	-
CH-11	7,74 s	147,1
CH ₂ -12	4,61 m и 4,72 m	71,7
C-13, C-18, C-23	-	138,07, 138,15
CH-14, CH-14', CH-15, CH-15', CH-16, CH-19, CH-19', CH-20, CH-20', CH-21, CH-24, CH-24', CH-25, CH-25', CH-26	7,13-7,37 m	127,02, 127,28, 127,30, 127,48, 127,52, 127,75, 127,86, 128,08
CH ₂ -17	4,42 m и 4,48 m	71,2
CH ₂ -22	4,47 m и 4,56 m	72,14

β-ОН фуранозная форма		
C-1	-	103,0
ОН	6,69 s	-
CH-2	4,61 m	80,4
CH-3	4,31 m	80,1
CH-4	4,16 m	78,7
CH ₂ -5	3,61 dd ² J _{HH} =10,6 Гц ³ J _{HH} =6,8 Гц и 3,66 m	72,5
C-6	-	129,8
CH-7	6,68 d ³ J _{HH} =4,4 Гц	110,2
CH-8	6,84 d ³ J _{HH} =4,4 Гц	100,0
C-9	-	114,6
C-10	-	155,47
NH ₂	7,66 br	-
CH-11	7,81 s	147,2
CH ₂ -12	4,08 m и 4,39 m	72,35
C-13, C-18, C-23	-	138,11, 138,33
CH-14, CH-14'	6,67 m	126,90
CH-15, CH-15'	7,08 m	127,65
CH-16	7,12 m	127,09
CH-19, CH-19', CH-20, CH-20', CH-21, CH-24, CH-24', CH-25, CH-25', CH-26	7,13-7,37 m	127,50, 127,61, 127,65, 128,11, 128,14
CH ₂ -17	4,54 m и 4,64 m	71,6
CH ₂ -22	4,53 m	72,11

Пример 43

(3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-
((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол

- 5 В атмосфере азота смесь 5,00 г (20,1 ммоль) *трет*-бутил(диметил)силил-N-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазина и 4,45 мл (4,49 г, 20,2 ммоль) сухого тетраглима в 50 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана охлаждали на бане, содержащей смесь сухого льда и этанола (приблизительно -70°C). К смеси по каплям добавляли 17 мл 2,5 М раствора *n*-гексиллития в гексанах (42,0 ммоль). По
- 10 завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К этой

- смеси по каплям при температуре от -70 до -60°C добавляли раствор 7,00 г (16,7 ммоль) (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-она в 15 мл сухого 2-метилтетрагидрофурана. По завершении добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь добавляли в смесь 9,0 мл уксусной кислоты и 28 мл воды. После остановки реакции смесь перемешивали при 55-60°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Фазы разделяли. Органическую фазу 4 раза промывали 30 мл 5%-ного раствора лимонной кислоты и дважды с 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали в вакууме до получения приблизительно 20 г остатка. Для растворения неочищенного продукта добавляли 35 мл 2-бутанона. Раствор испаряли до получения остатка 20,1 г. Раствор перемешивали при комнатной температуре. К раствору добавляли 7,3 мл гексанов. В смесь вводили затравочный кристалл (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола и перемешивали в течение 60 минут. Дополнительно по каплям добавляли 30 мл гексанов, и суспензию перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0-5°C, отфильтровывали и промывали 4х3,0 мл смеси 2-бутанон:гексаны (1:4). Кристаллы сушили в вакууме при 30°C.

Теоретический выход: 9,23 г.

- Выход: 7,00 г белых кристаллов (76%).

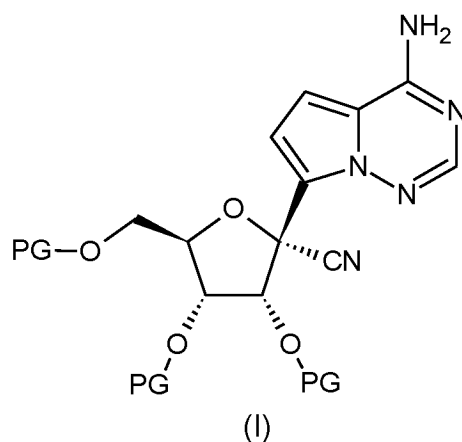
Таблица 2

Влияние добавления соединения, имеющего формулу (VI), на выход соединения, имеющего формулу (II)

Применяемый глим формула (VI)		Нет	Диглим (n=2)	Триглим (n=3)	Тетраглим (n=4)
Формула (II)					
R ² = TBDMS PG = Bn (Примеры 36-38, 43)	Кристалл:	59%	78,2%	73%	76%
	Маточный раствор:	2,5%	1,9%		
	Итого:	61,5%	80,1%		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

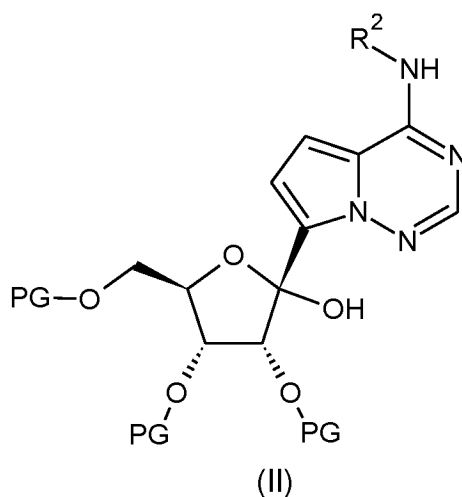
1. Способ получения соединения, имеющего формулу (I)



в котором

PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу -C(R³)₂-, где R³ представляет собой H или C₁₋₆алкиленовую группу,

где способ включает цианирование соединения, имеющего формулу (II)



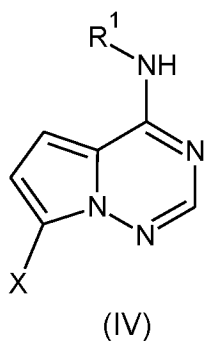
в котором

R^2 представляет собой водород или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила, и

5 PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу,

10 **отличающийся** тем, что

соединение, имеющее формулу (II), получено по реакции сочетания соединения, имеющего формулу (IV)

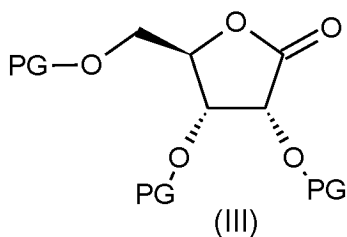


в котором

15 X представляет собой водород, бром или йод, и

R^1 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила,

и соединения, имеющего формулу (III)



в котором

5 PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу,

в присутствии литирующего реагента.

10 2. Способ по пункту 1, в котором этап цианирования проводят под действием раствора кислоты Льюиса и цианирующего агента в подходящем растворителе и в присутствии кислоты Брэнстеда.

3. Способ по любому из пунктов 1 или 2, в котором на этапе цианирования растворитель представляет собой дихлорметан, 15 кислота Брэнстеда представляет собой трифторуксусную кислоту, кислота Льюиса представляет собой триметилсилилтриформетансульфонат, и цианирующий агент представляет собой триметилсилилцианид.

4. Способ по любому из пунктов 1-3, дополнительно включающий перекристаллизацию соединения, имеющего формулу (I), из толуола.

20 5. Способ по любому из пунктов 1-4, в котором соединение, имеющее формулу (IV), растворяют в циклическом простом эфире.

6. Способ по любому из пунктов 1-5, в котором литирующий реагент представляет собой алкиллитий, растворенный в высшем алкане.

25 7. Способ по любому из пунктов 1-6, в котором соединения, имеющие формулу (II), выделяют.

8. Способ по любому из пунктов 1-6, в котором соединения, имеющие формулу (II), в которых R^2 представляет собой защитную группу, вводят в последующую реакцию без выделения.

9. Способ по любому из пунктов 7 или 8, дополнительно включающий удаление защиты с соединений, имеющих формулу (II), в которых R^2 представляет собой защитную группу, под действием отщепляющего агента, что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (II), в котором R^2 представляет собой водород.

10. Способ по пункту 9, в котором отщепляющий агент представляет собой тригидрат фторида тетрабутиламмония или уксусную кислоту.

11. Способ по любому из пунктов 1-10, в котором в соединении, имеющем формулу (II), R^2 представляет собой водород.

12. Способ по пункту 11, дополнительно включающий очистку соединений, имеющих формулу (II), в которых R^2 представляет собой водород.

13. Способ по любому из пунктов 1-12, в котором в соединениях, имеющих формулу (III), PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила и бензила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-C(R^3)_2-$, в которой R^3 представляет собой H или C_{1-3} алкиленовую группу.

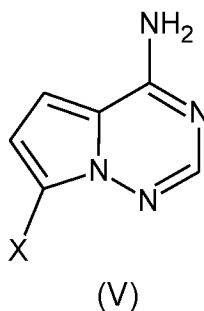
14. Способ по любому из пунктов 1-13, в котором в соединении, имеющем формулу (III), PG представляет собой бензильную группу.

15. Способ по любому из пунктов 1-14, в котором в соединениях, имеющих формулу (IV), X представляет собой водород или бром, и R^1 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила и триизопропилсилила.

16. Способ по любому из пунктов 1-15, в котором в соединениях, имеющих формулу (IV), X представляет собой водород, и R^1 представляет собой трет-бутилдиметилсилил.

17. Способ по любому из пунктов 1-16, в котором соединение, имеющее формулу (III), растворяют в толуоле или циклическом простом эфире.

18. Способ по любому из пунктов 1-17, дополнительно включающий установку защиты на соединение, имеющее формулу (V), в результате чего получают соединения, имеющие формулу (IV)



в которых

X представляет собой водород, бром или йод,

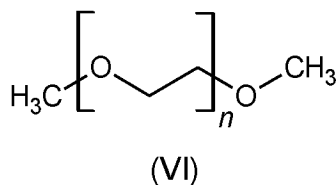
5 в подходящем растворителе и в присутствии подходящего основания, посредством добавления защитного агента, выбранного из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилилхлорида, триизопропилсилилхлорида и трет-бутилдифенилсилилхлорида.

10 19. Способ по пункту 18, в котором на этапе установки защиты растворитель, подходящий для растворения соединения, имеющего формулу (V), представляет собой циклический простой эфир, и подходящее основание представляет собой алкиллитий, щелочной гидроксид или алкоголят щелочного металла.

20. Способ по любому из пунктов 18-19, в котором этап установки защиты дополнительно включает перекристаллизацию из высшего алкана.

15 21. Способ по любому из пунктов 18-20, в котором в соединении, имеющем формулу (V), X представляет собой водород.

20 22. Способ по любому из пунктов 1-21, в котором реакцию сочетания соединения, имеющего формулу (IV), и соединения, имеющего формулу (III), проводят в присутствии соединения, имеющего формулу (VI), в которой n составляет 2, 3 или 4



23. Способ по пункту 22, в котором соединение, имеющее формулу (VI), растворяют в циклическом простом эфире.

24. Способ по любому из пунктов 22 до 23, в котором в соединениях, имеющих формулу (VI), n составляет 2 или 3.

5 25. Способ по пункту 24, в котором в соединениях, имеющих формулу (VI), n составляет 2.

26. Способ по любому из пунктов 1-17, в котором реакцию сочетания проводят способом в непрерывном проточном режиме и применяют систему из двух последовательно установленных проточных микрореакторов (1 и 2) непрерывного действия, включающую:

15 – микрореактор 1, включающий микросмеситель и змеевиковый реактор, для смешивания соединения, имеющего формулу (IV), с литирующим реагентом и проведения реакции указанных веществ в течение времени пребывания, составляющего от 20 до 45 секунд, что приводит к образованию соответствующего литированного промежуточного соединения;

20 – микрореактор 2, включающий микросмеситель и змеевиковый реактор, для смешивания указанного литированного промежуточного соединения с соединением, имеющим формулу (III), и проведения реакции указанных веществ в течение времени пребывания, составляющего от 70 до 150 секунд, что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (II);

– хранилища подаваемых материалов, насосы и инъекционные модули, образующие три отдельных впускных системы А, В и С, которые соединены с двумя последовательно установленными микрореакторами;

– контуры предварительного охлаждения для каждой впускной системы; и

25 – термостатированную баню,

где раствор из инжектора А и растворы из инжектора В (микрореактор 1) и инжектора С (микрореактор 2) последовательно вводят в движущийся поток сухого тетрагидрофурана (ТГФ) в течение заданных периодов времени, после чего смесь собирают и подвергают водной обработке, и где

30 раствор в инжекторе А представляет собой раствор соединения, имеющего формулу (IV),

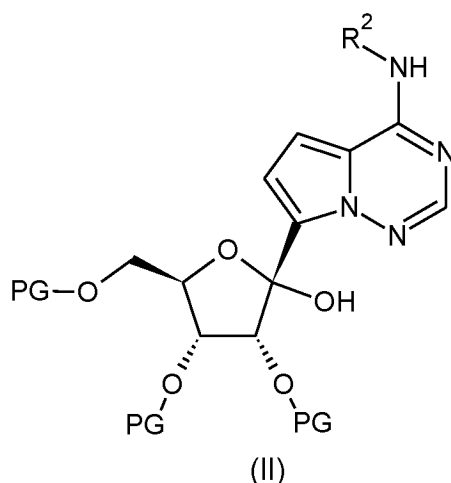
раствор в инжекторе В представляет собой раствор литирующего реагента, и

раствор в инжекторе С представляет собой раствор соединения, имеющего формулу (III).

27. Способ по пункту 26, в котором температуру микрореакторов 1 и 2 и контуров предварительного охлаждения для каждой впускной системы устанавливают равной -30°C .

28. Способ по любому из пунктов 26 или 27, в котором температура проведения реакции в микрореакторах составляет от -10°C до -30°C .

29. Соединение, имеющее формулу (II)



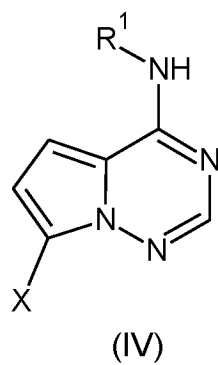
в котором

R^2 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила, и

PG представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила, метилметокси, тетрагидропирана, трет-бутила, аллила, бензила, ацетила, пивалоила и бензоила, или две защитные группы на соседних атомах углерода могут быть объединены, образуя группу $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$, в которой R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкиленовую группу.

30. Соединение, имеющее формулу (IV)

8

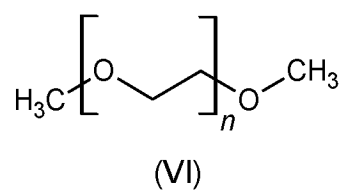


в котором

X представляет собой водород, бром или йод, и

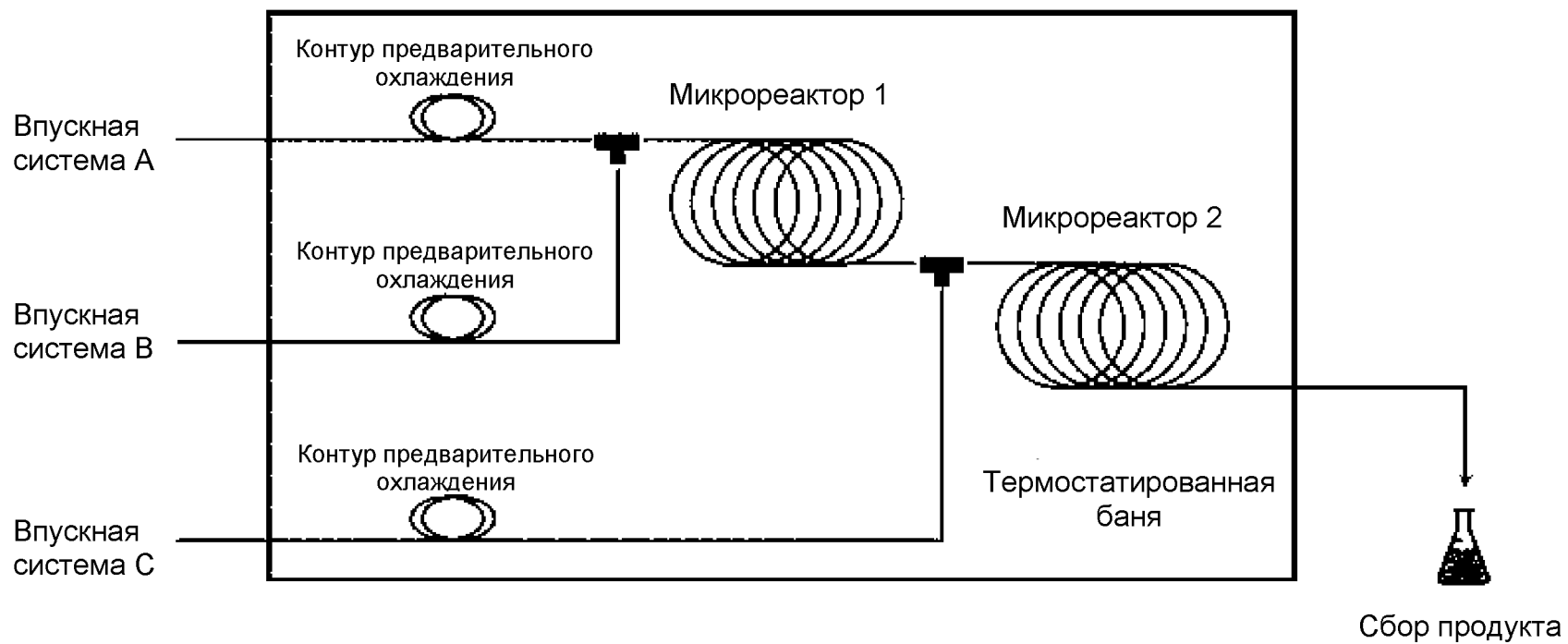
R¹ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила, триизопропилсилила и трет-бутилдифенилсилила.

31. Применение соединения, имеющего формулу (VI)



в котором n составляет 2, 3 или 4,

при получении соединения, имеющего формулу (II).



ФИГ. 1