

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392356 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.07(22) Дата подачи заявки
2018.09.14(51) Int. Cl. C07H 1/00 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/067 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/167 (2006.01)
C07H 19/24 (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01)

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ АМИДОФОСФИТЫ

(31) 62/558,763

(32) 2017.09.14

(33) US

(62) 202090719; 2018.09.14

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОФАРМА, ИНК. (US)

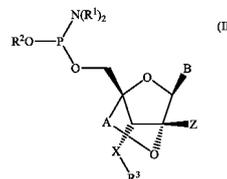
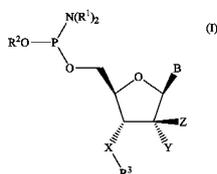
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, содержащим нуклеозидные 5'-амидофосфитные мономеры формул (I) и (II)



а также к способам получения и применения, причем заместители определены, как указано в прилагаемой формуле изобретения.

A1

202392356

202392356

A1

**МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ АМИДОФОСФИТЫ
ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ**

5 [0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 62/558,763, поданной 14 сентября 2017 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 [0002] Синтез олигонуклеотидов крайне важен для обеспечения доступа к специально сконструированным олигонуклеотидам желаемой последовательности. Для получения нужного олигонуклеотида строительные блоки (мономеры) последовательно связывают с растущей олигонуклеотидной цепью в порядке, необходимом для создания последовательности продукта.

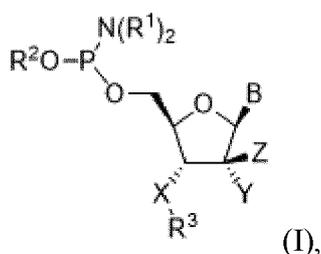
15 [0003] В течение последних лет повысился интерес к модифицированным олигонуклеотидам, имеющим модификации, например, в положении 2' и/или 3', которые используют в, например, терапевтических целях. Несмотря на то что существуют способы синтеза для конструирования модифицированных олигонуклеотидов, существует потребность в дополнительных способах синтеза для синтезирования широкого набора модифицированных олигонуклеотидов. Для удовлетворения потребности в новых
20 модифицированных олигонуклеотидах необходимы новые мономерные нуклеозиды высокой степени очистки, которые выполнены с возможностью синтеза с более высоким выходом и в большом объеме.

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

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

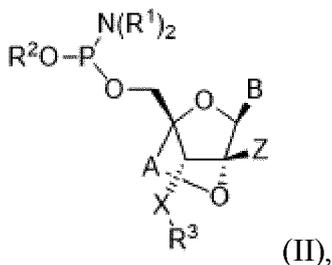
30 [0006] Настоящее описание относится к соединениям, имеющим структуру, представленную формулой (I):



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

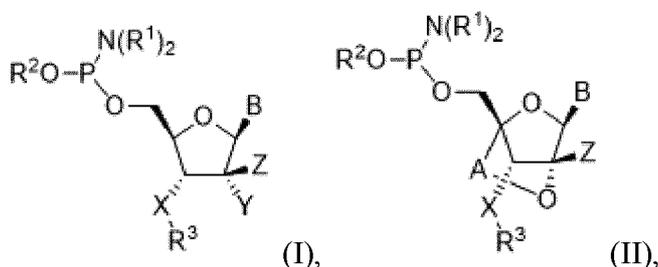
5 [0013] Настоящее описание дополнительно относится к способам получения олигонуклеотида, содержащего по меньшей мере один модифицированный нуклеозид. Способ включает в себя взаимодействие соединения формулы (I) с другим мономером с образованием олигонуклеотида.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

10 [0014] Настоящее изобретение в данном разделе описано более подробно.

Соединения настоящего описания

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



15 где

X представляет собой O или NH ; Y выбран из группы, состоящей из $O-PG$, $O(CR^4)_aCR^4_3$, $-O(CR^4)_bOCR^4_3$ (например, OEt , O -метоксиэтокси и OCF_3); Z представляет собой H ; PG представляет собой защитную группу; B представляет собой природное или немодифицированное нуклеотидное основание или модифицированное нуклеотидное основание или его защищенный вариант; каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или циклоалкил; R^2 представляет собой CH_2CH_2CN или C_{1-6} алкил; или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный C_{1-6} циклоалкил; R^3 представляет собой H или PG ; R^4 в каждом случае независимо представляет собой H или F ; a представляет собой целое число от 0 до 2 (например, 0, 1 или 2); b представляет собой целое число от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3), A представляет собой $-(CR^4R^4)_{1-2}$; а R^4 в каждом случае независимо представляет собой H или Me .

20 [0016] В некоторых вариантах осуществления, если X представляет собой O , Y представляет собой $-O(CR^4)_aCR^4_3$, $-O(CR^4)_bOCR^4_3$ или $-O(CR^4)_b-CR^4=CR^4_2$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O , Y представляет собой OEt или O -метоксиэтокси, а Z представляет собой H . В других вариантах осуществления X представляет собой NH , Y представляет собой OP , OEt или O -метоксиэтокси, а Z представляет собой H .

30 [0017] В нуклеотидах формулы (I) Y представляет собой $-O(CR^4)_2OCR^4_3$. В некоторых вариантах осуществления R^4 в каждом случае представляет собой H . В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^4 представляет собой F , например 1, 2,

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

[0018] В нуклеотиде формулы (I) Y представляет собой $-OCR^4_3$, $-O(CR^4_2)_{1-3}OCR^4_3$ или $-O(CR^4_2)_{1-2}CR^4_3$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-OCR^4_3$ или $-OCR^4_2CR^4_3$. В некоторых вариантах осуществления R^4 в каждом случае представляет собой H. В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^4 представляет собой F, например 1, 2, 3, 4 или 5 R^4 представляют собой F. В некоторых вариантах осуществления OCR^4_3 содержит 1, 2 или 3 атома F. Например, в вариантах осуществления Y выбран из группы, состоящей из $-OCH_3$ (или Me), $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, OCF_3 , $-OCH_2OCH_3$, $-OCFH_2OCH_3$, $-OCHF_2OCH_3$, $-OCF_3OCH_3$, $-OCH_2OCFH_2$, $-OCH_2OCHF_2$, $-OCH_2OCF_3$, $OCFH_2OCH_3$, $-OCFH_2OCFH_2$, $-OCFH_2OCHF_2$, $-OCFH_2OCF_3$, $-OCHF_2OCH_3$, $-OCHF_2OCFH_2$, $-OCHF_2OCHF_2$, $-OCHF_2OCF_3$, $-O(CR^4_2)_3OCR^4_3$, $-OCH_2CH_3$ (или Et), $-OCFH_2CH_3$, $-OCHF_2CH_3$, $-OCF_3CH_3$, $-OCH_2CFH_2$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCFH_2CH_3$, $-OCFH_2CFH_2$, $-OCFH_2CHF_2$, $-OCFH_2CF_3$, $-OCHF_2CH_3$, $-OCHF_2CFH_2$, $-OCHF_2CHF_2$, $-OCHF_2CF_3$, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCF_2CH_2CH_3$, $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCF_2CF_2CH_3$, $OCH_2CF_2CF_3$, $OCF_2CH_2CF_3$, $OCF_2CF_2CF_3$, $OCHFCH_2CH_3$, $OCHFCHFOCH_3$, $OCHFCH_2CFH_2$, $OCHFCH_2CHF_2$ и $OCH_2CHFOCH_3$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-OCH_3$ (или Me) или $-OCH_2CH_3$ (или Et).

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

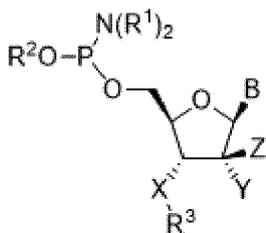
[0020] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{2-3} алкил (например, этил или изопропил).

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

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

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

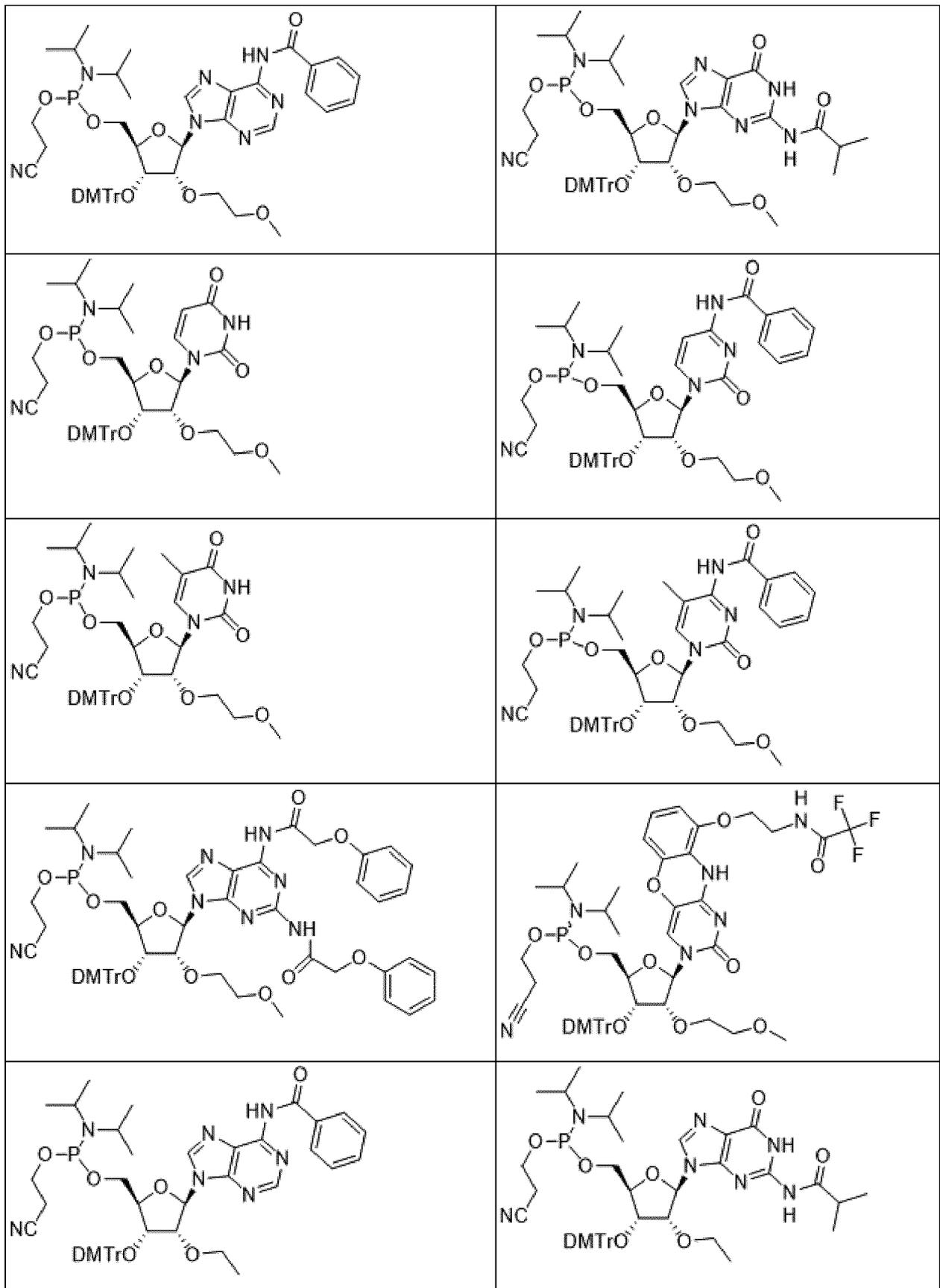
[0024] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из следующей таблицы.

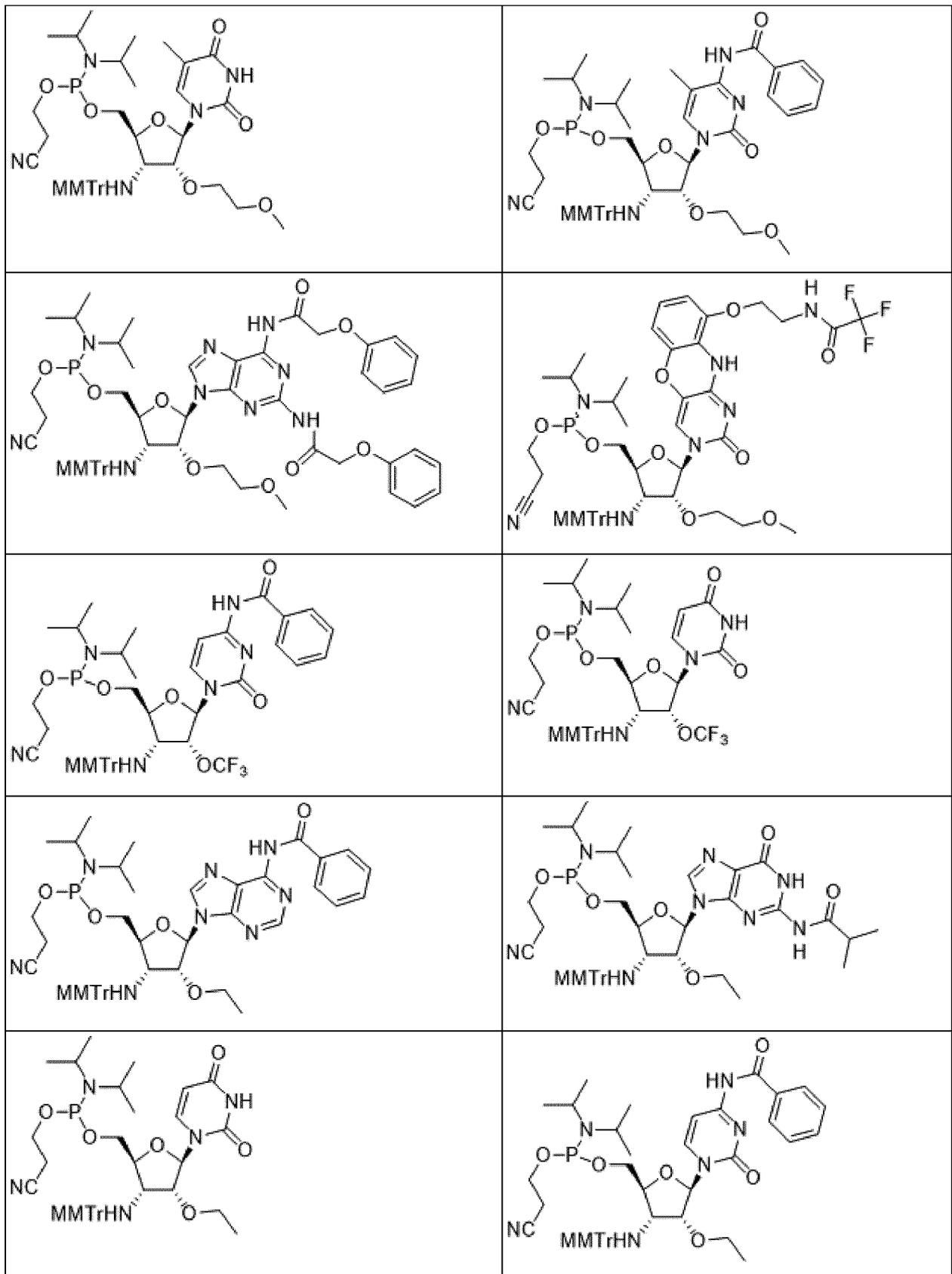


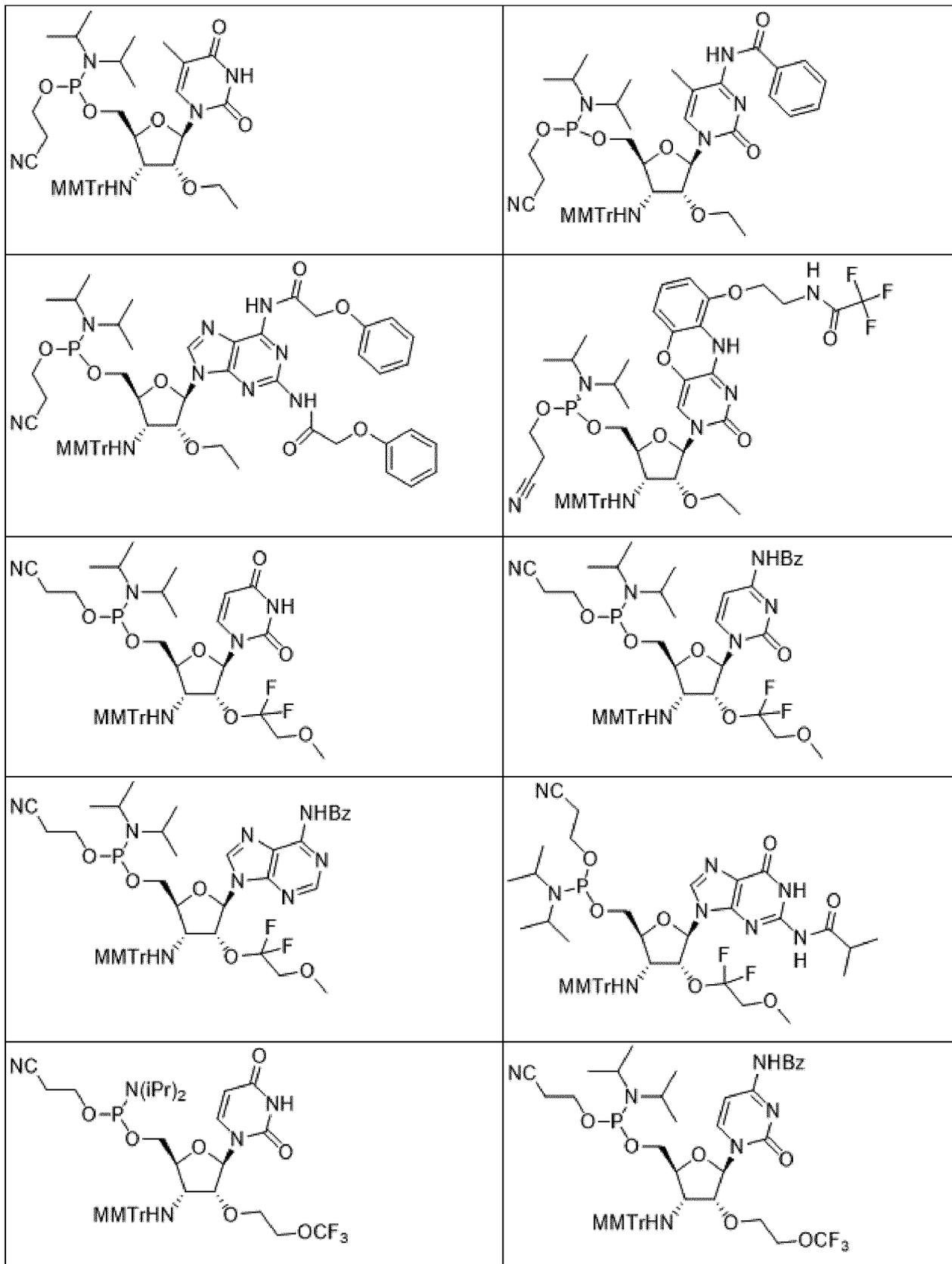
X	Y	Z	B	R ¹	R ²	R ³
NH	OP	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	MTr
NH	OEt	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	MTr
NH	<i>O</i> -метоксиэтил	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	MTr
NH	OCF ₃	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	MTr
O	OEt	H	У/Т/Ц/5meC/А/Г/DAP	iPr	CH ₂ CH ₂ CN	DTr
O	<i>O</i> -метоксиэтил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

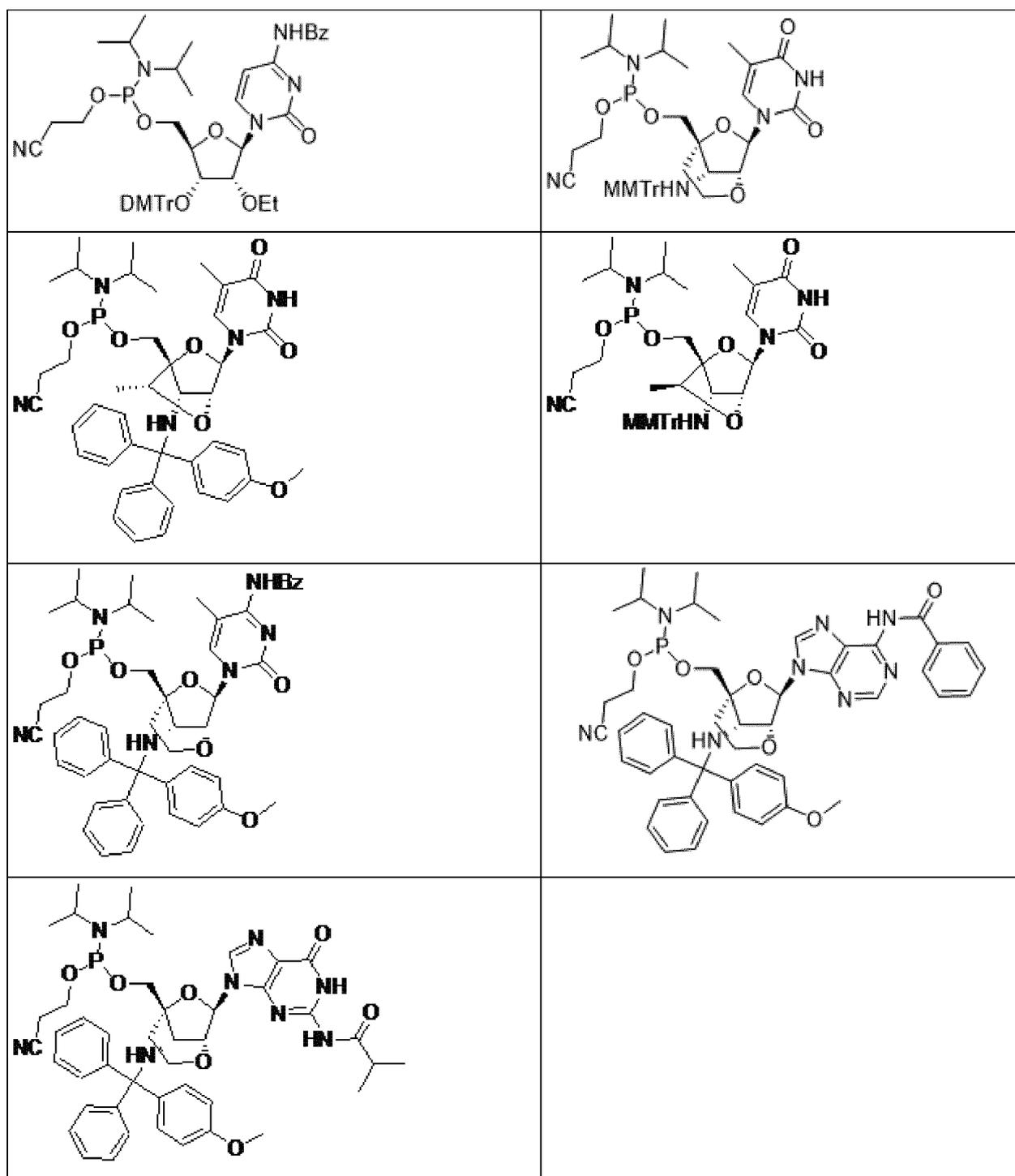
25 * В может представлять собой защищенное нуклеотидное основание (например, A^{Bz} , C^{Bz} , G^{iBu}).

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









Композиции

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

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

Способы применения

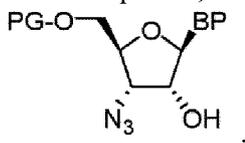
- 10 [0028] Композиции настоящего описания можно использовать в качестве синтетических предшественников для олигонуклеотидов, содержащих

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

Способы получения

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

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



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

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

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

Определения

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

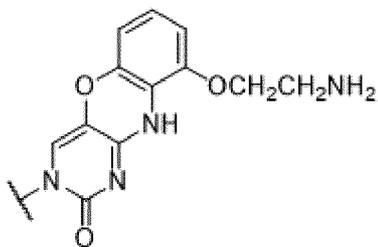
[0034] Термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, который не

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

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

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

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



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

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

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

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

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

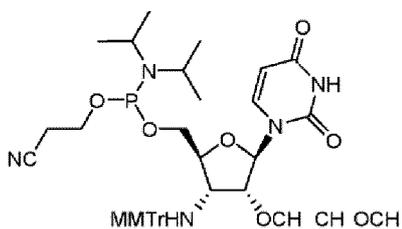
[0042] Как будет очевидно обычным специалистам в данной области после прочтения настоящего описания, каждый из отдельных вариантов осуществления, описанных и показанных в настоящем документе, имеет отдельные составляющие и признаки, которые можно легко отделять от признаков любого из нескольких других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

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

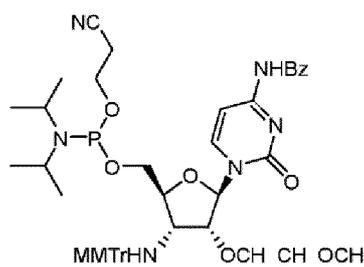
Примеры

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

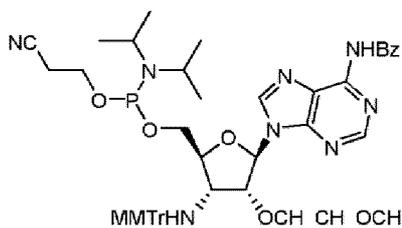
Примеры 1-4



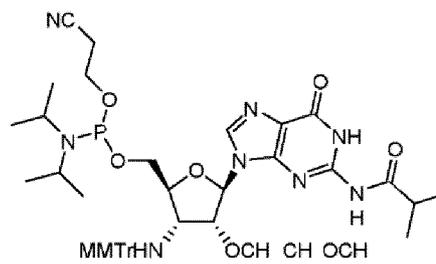
Пример 1



Пример 2



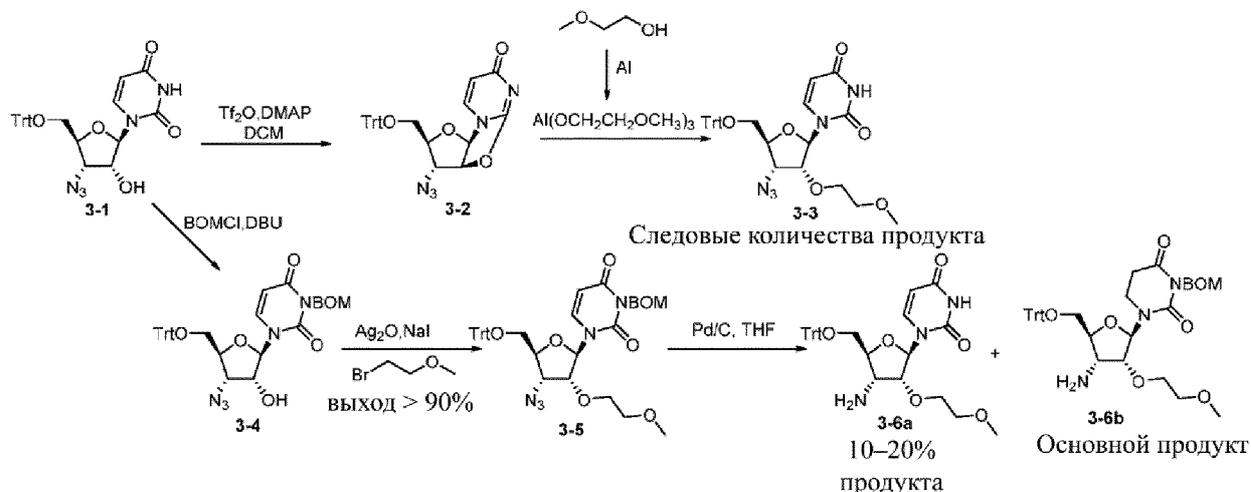
Пример 3



Пример 4

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

Схема 1



5

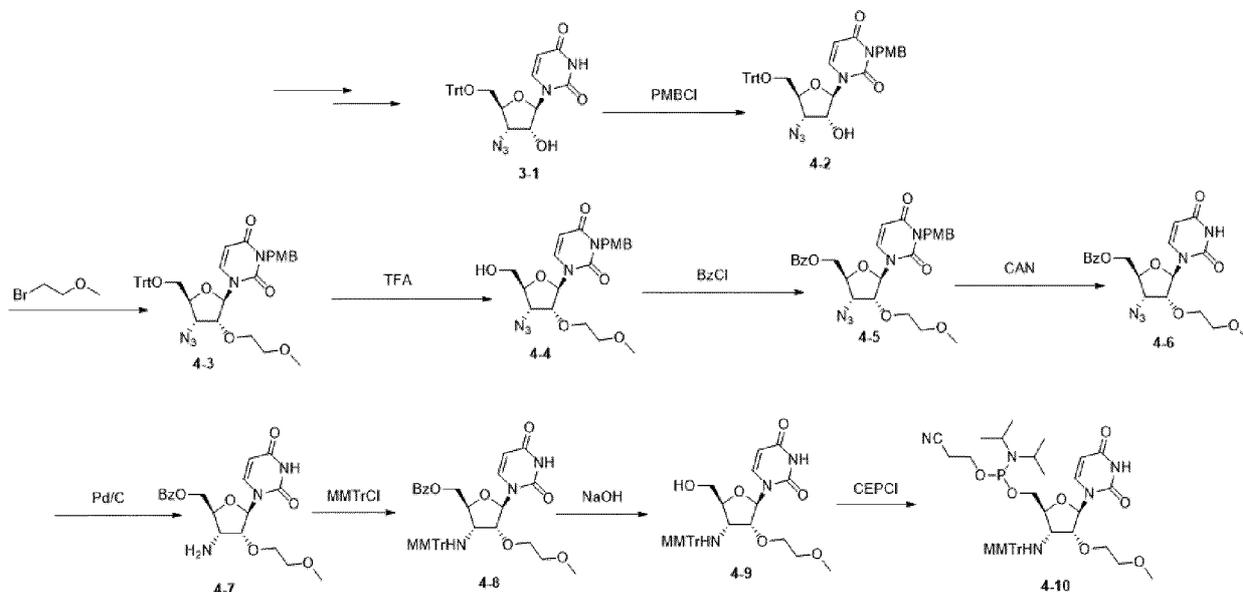
[0046] На схеме 1 описан синтез амидофосфитов 3'-NH-ММТр-2'-О-метоксиэтила на основе урацила (таких как пример 1). Ключевое 3'-азидо-2'-метоксиэтиловое промежуточное соединение **3-3** получали с низкими выходами посредством безводного промежуточного соединения **3-2**.

10

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

15

Схема 2



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

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

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

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

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

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

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

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

10 [0055] Получение промежуточного соединения (4-7). К раствору **4-6** (27,50 г, 63,75 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (500,00 мл) добавляли Pd/C (3,00 г), реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 ч, фильтровали и концентрировали с получением **4-7** (25,00 г, 61,67 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

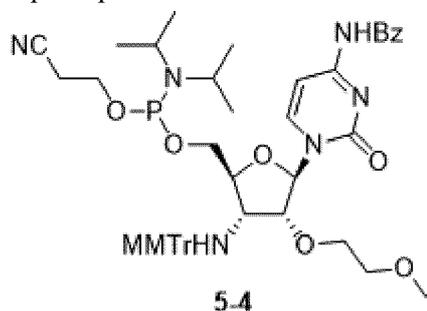
20 [0057] Получение промежуточного соединения (4-9). К раствору **4-8** (14,50 г, 21,39 ммоль) добавляли 1 н. NaOH в метаноле (200 мл) в воде (20 мл), реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч и концентрировали и экстрагировали с использованием DCM, органический слой концентрировали и очищали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

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

40

1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,69-3,35 (м, 7H), 3,23 (д, $J=4$ Гц, 1H), 2,26-2,91 (м, 3H), 2,59 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,75-1,39 (м, 1H), 1,21-1,11 (м, 12H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): 149,10, 148,26.

Пример 2

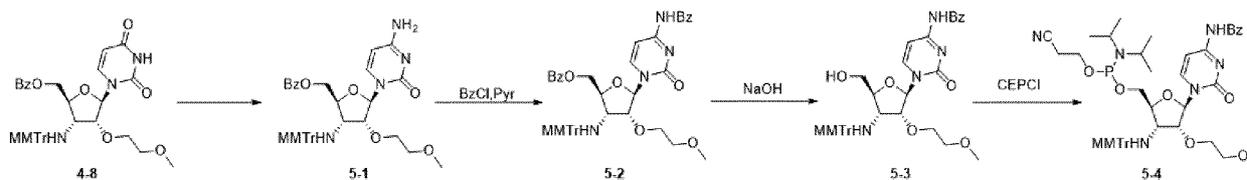


5

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

10

Схема 3



15

[0060] Получение промежуточного соединения (5-1). К раствору **4-8** (18,50 г, 27,30 ммоль) в ацетонитриле (250,00 мл) добавляли TPSCl (16,49 г, 54,60 ммоль) и DMAP (6,67 г, 54,60 ммоль), впоследствии к раствору добавляли TEA (5,52 г, 54,60 ммоль, 7,56 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 ч в атмосфере N_2 . К реакционной смеси добавляли NH_4OH (50,00 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Раствор концентрировали и экстрагировали с использованием EA. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с получением **5-1** (16,00 г, 23,64 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

20

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

25

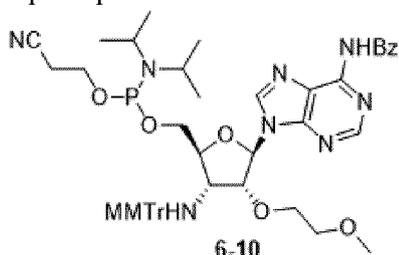
[0062] Получение промежуточного соединения (5-3). Соединение **5-2** (17,40 г, 22,28 ммоль) добавляли к 180 мл 1 н. раствора NaOH в смеси пиридин/MeOH/ H_2O (65/30/5) при 0 °С. Суспензию перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. раствора NH_4Cl . Раствор экстрагировали EA и объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , соевым раствором,

30

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

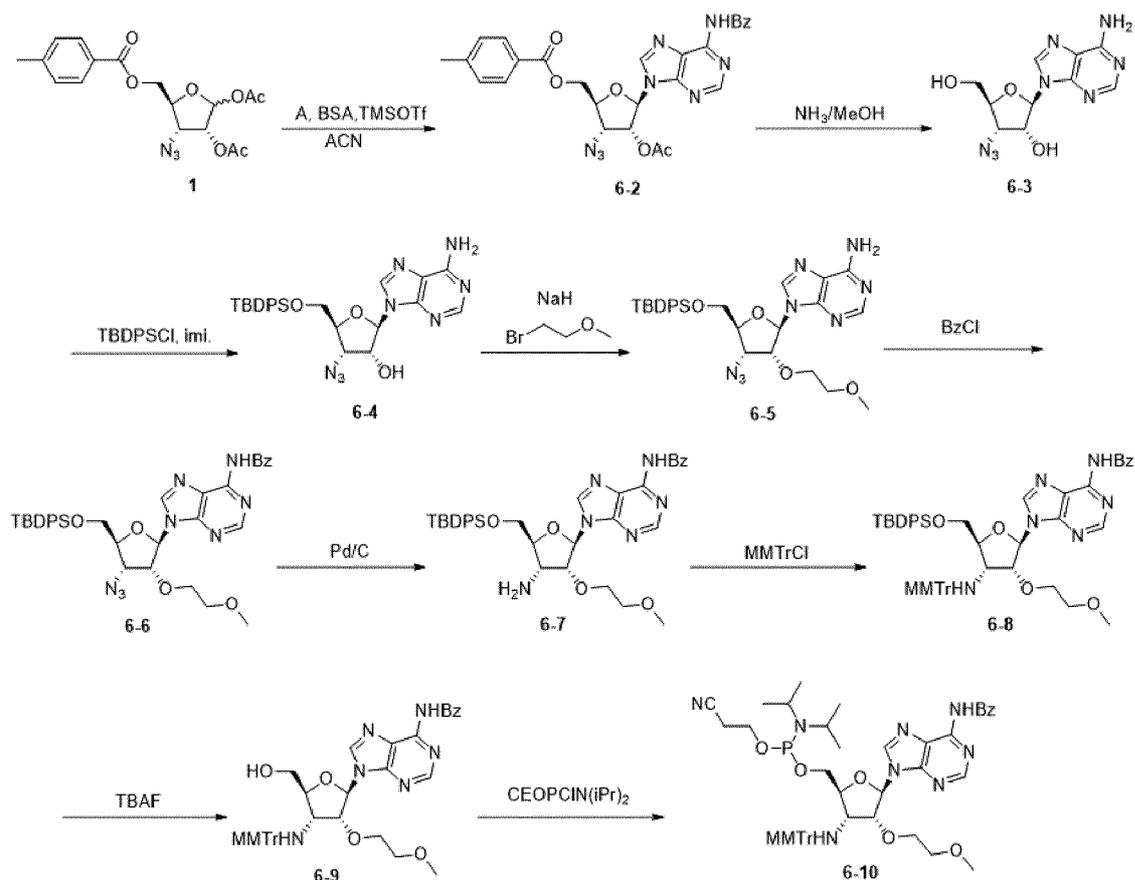
[0063] Получение (5-4). К раствору **5-3** (12,50 г, 18,47 ммоль) в DCM (100,00 мл) добавляли DMAP (451,30 мг, 3,69 ммоль) и DIPEA (9,55 г, 73,88 ммоль, 12,90 мл), впоследствии добавляли SEPCl (5,25 г, 22,16 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным NaHCO_3 . Органический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

Пример 3



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

Схема 4



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

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

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

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

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

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

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

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

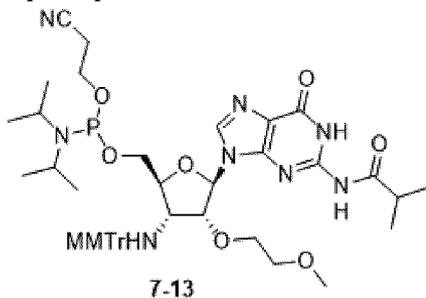
виде серого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 667,3 $[M+H]^+$.

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

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

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

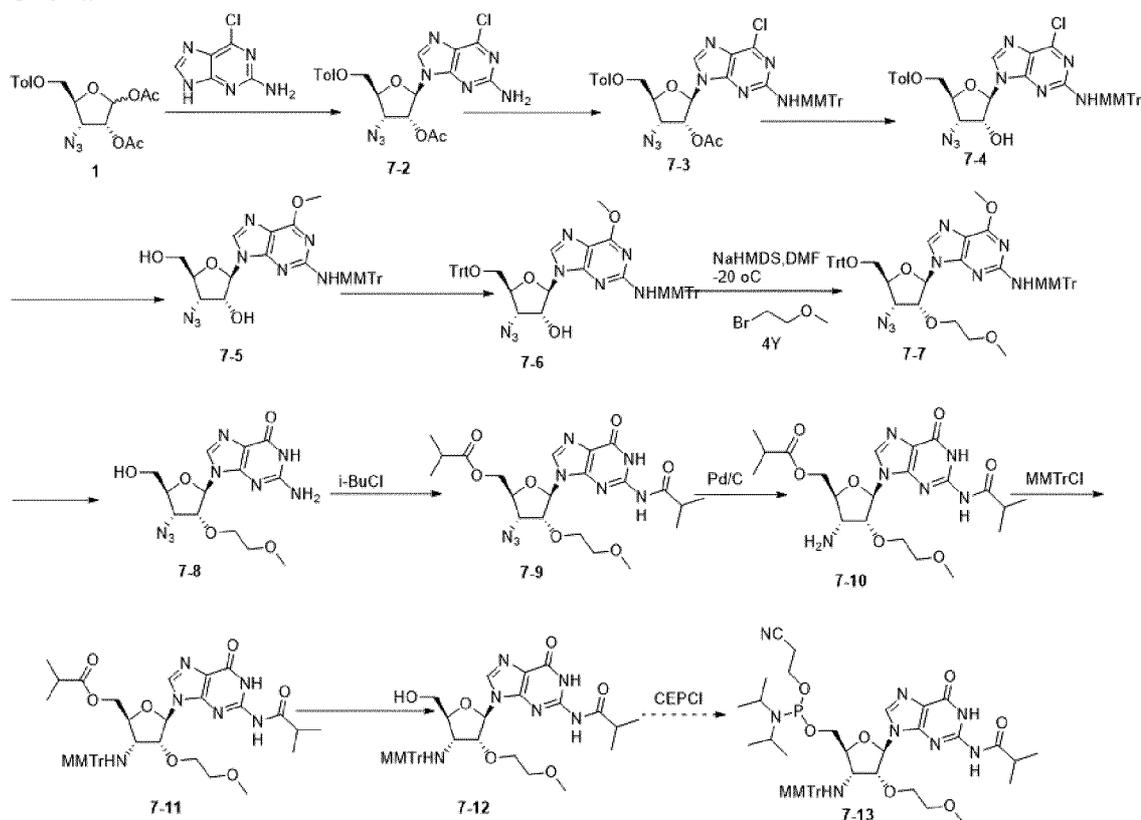
Пример 4



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

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

Схема 5



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35 [0085] Получение промежуточного соединения (7-9). К раствору 7-8 (20,00 г, 54,60 ммоль) в пиридине (100,00 мл) по каплям добавляли хлорид изобутила (17,45 г, 163,80 ммоль) при кт. Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагировали с использованием DCM и промывали водой. Концентрировали органический слой в вакууме. Растворяли в пиридине и добавляли по каплям хлорид
40 изобутила (17,45 г, 163,80 ммоль) при кт. Полученную суспензию перемешивали при кт в

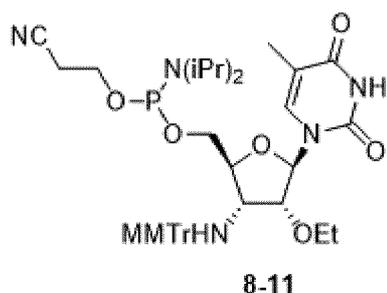
течение 1 ч, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с получением **7-9** (13,00 г, 25,67 ммоль) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 507,3 $[M+H]^+$.

[0086] Получение промежуточного соединения (7-10). К раствору **7-9** (13,00 г, 25,67 ммоль) в THF (100,00 мл) добавляли 10% палладий на углероде (1,30 г), смесь перемешивали при кт в течение 20 ч в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением **7-10** (11,70 г, 24,35 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 481,3 $[M+H]^+$.

[0087] Получение промежуточного соединения (7-11). К раствору **7-10** (11,70 г, 24,35 ммоль) в DCM (150,00 мл) добавляли MMTrCl (11,25 г, 36,53 ммоль) и 2,4,6-коллиндин (5,90 г, 48,70 ммоль) при 0 °С, смесь перемешивали при кт в течение 30 мин и добавляли AgNO₃ (6,20 г, 36,53 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч в атмосфере N₂, фильтровали и органический слой промывали водой и высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагелевой колонке с получением **7-11** (8,5 г, 11,22 ммоль) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 753,5 $[M+H]^+$.

[0088] Получение промежуточного соединения (7-12). К раствору **7-11** (8,5 г, 11,29 ммоль) в пиридине (50,00 мл) по каплям добавляли 2 н. NaOH (50,00 мл) при 0 °С, смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Впоследствии реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) до достижения pH=7-8, и 300 мл H₂O и 800 мл DCM добавляли отдельно в раствор, водный слой экстрагировали с помощью DCM, объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли и остаток очищали на силикагеле с получением **7-12** (6,3 г, 9,23 ммоль, выход 81,73%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ м. д. 11,78 (уш. с, 1H), 11,41 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,46 (т, $J=7,28$ Гц, 4H), 7,31-7,21 (м, 6H), 7,15 (т, $J=7,32$ Гц, 2H), 6,76 (д, $J=8,92$ Гц, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,08 (т, $J=4,08$ Гц, 1H), 3,99-3,85 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,89-2,74 (м, 2H), 1,96 (д, $J=4,08$ Гц, 1H), 1,20-1,12 (м, 6H). ИЭР-ЖХМС: m/z 883,4 $[M+H]^+$.

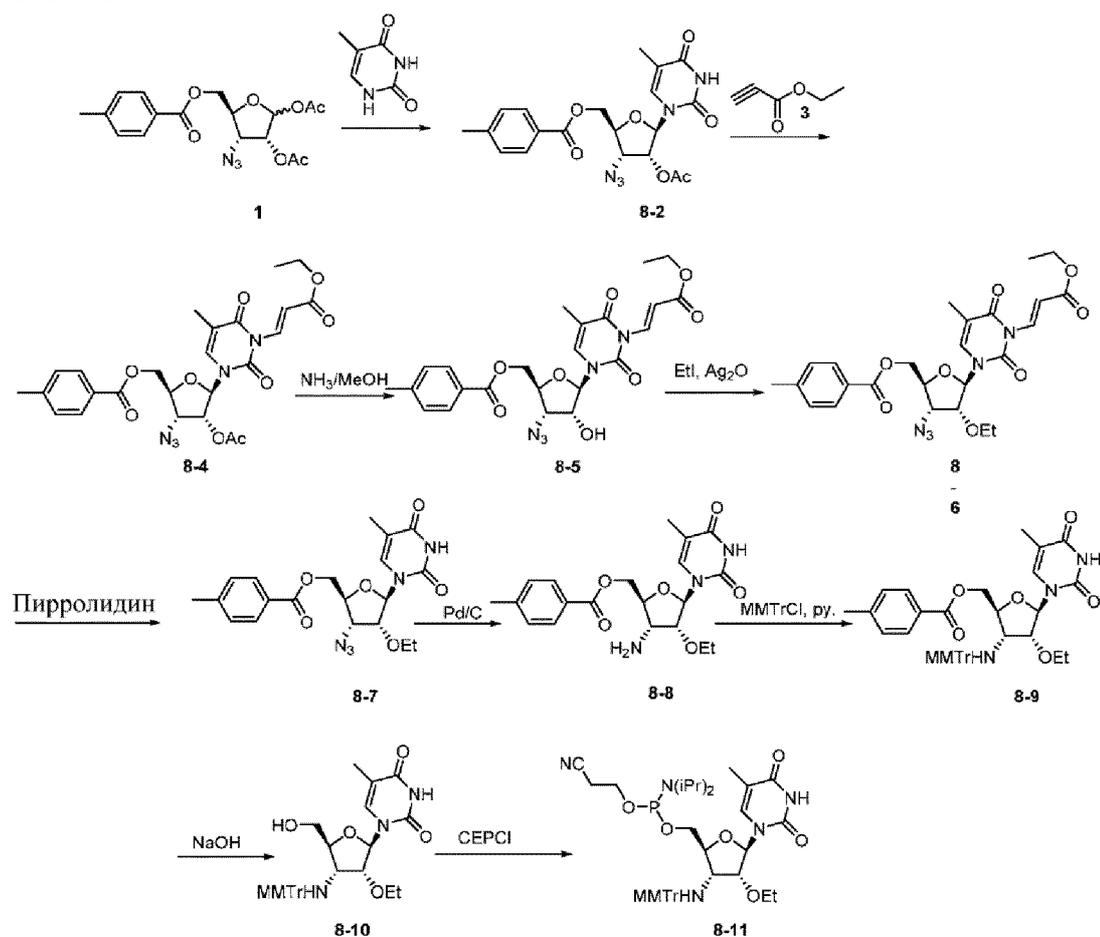
[0089] Получение (7-13). К раствору **7-12** (6,3 г, 9,10 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли DMAP (222,00 мг) и DIPEA (5,9 мл). Впоследствии добавляли CEPCl (2,60 г). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, очищали с помощью препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 5,04 г **7-13** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м. д. 11,96 (уш. с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,98-7,67 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 4H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 4H), 7,18-7,08 (м, 2H), 6,78-6,68 (м, 2H), 5,79-5,69 (м, 1H), 4,27-4,11 (м, 2H), 4,10-3,73 (м, 2H), 3,73-3,67 (м, 3H), 3,66-3,31 (м, 7H), 3,30-3,21 (м, 3H), 2,07-2,97 (м, 1H), 2,94-2,78 (м, 1H), 2,70-2,50 (м, 3H), 2,30-1,68 (м, 1H), 1,30-1,07 (м, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃): 149,09, 148,09. ИЭР-ЖХМС: m/z 883,4 $[M+H]^+$.



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

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

Схема 6



15 [0092] С помощью дополнительного алкилирования с использованием этана йода получали нуклеозида 2'-О-этила **8-6**. Промежуточное соединение **8-6** преобразовывали в тиминовый 2'-О-этил-3'-амино-5'-амидофосфит **8-11** посредством химической реакции,

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

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

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

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

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

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

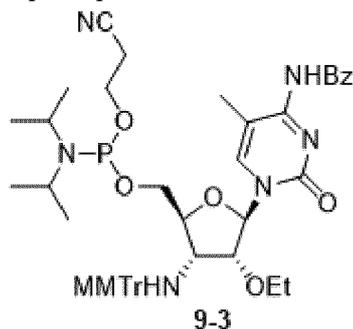
[0097] Получение промежуточного соединения (8-9). К раствору **8-8** (10,0 г, 24,79 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли MMTrCl (11,4 г, 37,18 ммоль), 2,4,6-коллидин (2,0 г, 16,61 ммоль, 6,5 мл) и AgNO₃ (6,3 г, 37,18 ммоль), смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали и органический слой промывали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

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

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

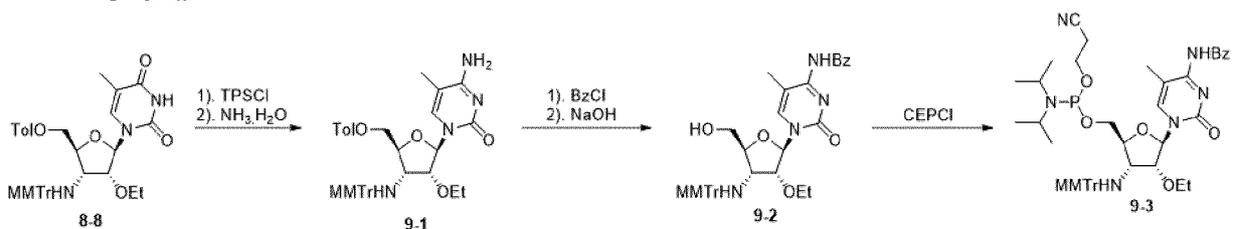
[0099] Получение (8-11). К раствору **8-10** (2,36 г, 4,23 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли DMAP (103 мг, 0,8 ммоль) и DIPEA (2,2 г, 16,92 ммоль, 2,96 мл). Впоследствии добавляли CEPCL (1,0 г, 4,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл),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

Пример 6



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

Схема 7



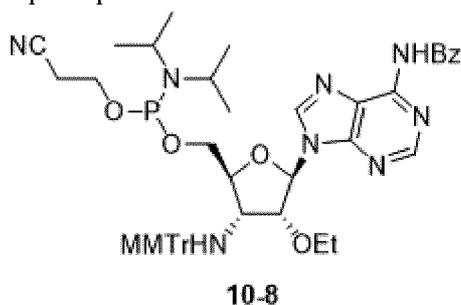
[0101] Получение промежуточного соединения (9-1). К раствору **8-8** (8,2 г, 12,09 ммоль) в сухом MeCN (40 мл) добавляли TPSCl (2,5 г, 24,18 ммоль) и DMAP (2,95 г, 24,18 ммоль), впоследствии добавляли TEA (2,5 г, 24,18 ммоль, 3,4 мл) и реакционную смесь

перемешивали при кт в атмосфере N₂ в течение 12 часов. Впоследствии добавляли водный раствор NH₄OH (20 мл), полученную смесь оставляли для перемешивания при кт еще на 3 ч, затем концентрировали и очищали на силикагелевой колонке с получением **9-1** (7,7 г, 11,35 ммоль, выход 93,9%) в виде светло-желтого масла.

5 [0102] Получение промежуточного соединения (9-2). К раствору **9-1** (8,0 г, 11,86 ммоль) в пиридине (80 мл) добавляли хлорид бензоила (2,0 г, 14,23 ммоль, 1,6 мл) при 0 °С, реакционной смеси позволяли нагреться до кт и перемешивали в течение еще 1 ч, добавляли 2,0 н. NaOH (80 мл, MeOH/H₂O=9 : 1) при 0 °С, впоследствии смесь оставляли для перемешивания при 0°С еще на 2 ч, затем гасили насыщ. раствором NH₄Cl (20 мл),
10 экстрагировали с использованием DCM (30 мл * 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH=200 : 1 ~ 50 : 1) с получением **9-2** (5,4 г, 8,2 ммоль, выход 66,3%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,35 (с, 1H), 8,40-8,28 (м, 2H), 7,93 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 5H), 7,51-7,43 (м, 4H), 7,33-7,22 (м, 6H), 6,89-6,72 (м, 2H), 5,66
15 (с, 1H), 4,26-4,19 (м, 2H), 4,08 (дт, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,12 (тд, J=10,3, 4,5 Гц, 1H), 2,95-2,84 (м, 2H), 2,05 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 1H), 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3H).

[0103] Получение (9-3). К раствору **9-2** (4,2 г, 6,36 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли DMAP (776 мг, 6,36 ммоль), DIPEA (821 мг, 6,36 ммоль, 1,1 мл) и впоследствии CEPCL (1,5 г, 6,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. гасили насыщ. раствором NaHCO₃, экстрагировали с использованием DCM (30 мл * 2), органический слой высушивали над Na₂SO₄, а растворитель выпаривали, остаток очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением **9-3** (4,9 г, 5,69 ммоль, выход 89,47%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,31 (с, 1H), 8,40-8,31 (м, 2H),
25 8,03 (с, 0,5H), 7,60-7,52 (м, 5H), 7,52-7,43 (м, 4H), 7,40 (с, 0,5H), 7,31-7,18 (м, 7H), 6,86-6,78 (м, 2H), 5,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,42-4,26 (м, 1H), 4,24-4,11 (м, 1H), 4,06-3,98 (м, 0,5H), 3,90-3,81 (м, 1,5H), 3,79 (д, J=3,0 Гц, 3H), 3,75-3,56 (м, 2H), 3,55-3,37 (м, 1H), 3,22 (тд, J=10,4, 4,5 Гц, 0,5H), 3,04-2,87 (м, 1,5H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,63 (т, J=6,4 Гц, 1H), 2,40 (т, J=6,5 Гц, 1H), 2,13 (дд, J=19,9, 1,1 Гц, 3H), 1,99 (д, J=3,8 Гц, 0,5H), 1,54 (д, J=4,5 Гц, 0,5H), 1,31-1,21
30 (м, 12H), 1,10 (тд, J=7,0, 4,8 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ 149,48, 147,08. ИЭР-ЖХМС: m/z 861 [M+H]⁺.

Пример 7

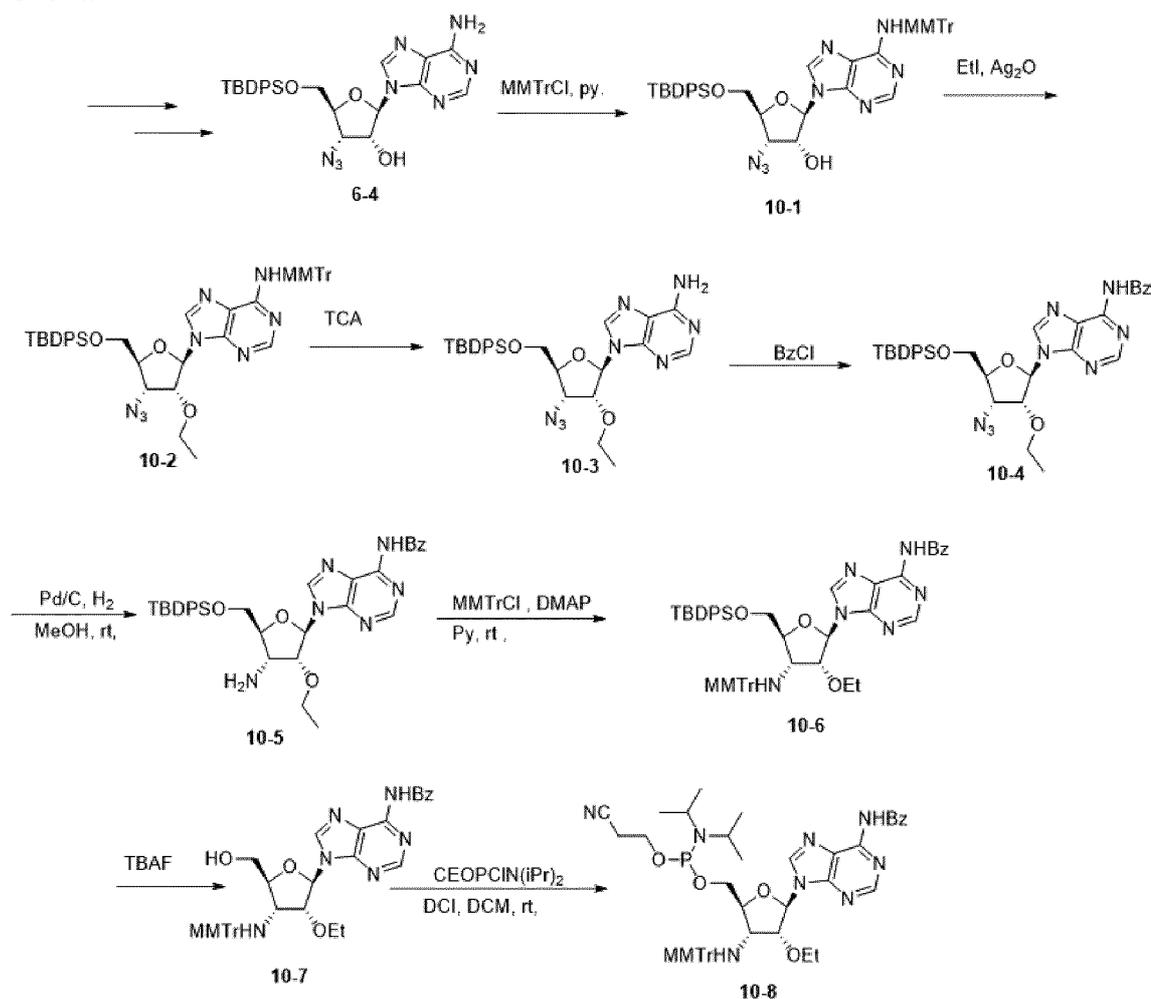


[0104] Синтез амидофосфита 2'-О-этиладенозина 10-8 выполняли, как показано

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

10

Схема 8



15

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

20

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

5 [0106] Получение промежуточного соединения (10-2). К раствору соединения **10-1** (26,1 г, 32 ммоль) в CH_3CH_2I (200 мл) добавляли Ag_2O (9,7 г, 42 ммоль). Полученную смесь выдерживали с обратным холодильником при температуре $80^\circ C$ в течение 1 ч. Впоследствии смесь фильтровали с получением соединения **10-2** (25,4 г, 30 ммоль, выход 94,04%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 831,3 $[M+H]^+$.

10 [0107] Получение промежуточного соединения (10-3). Раствор соединения **10-2** (25,4 г, 30 ммоль) растворяли в DCM (200 мл), добавляли TCA (12 мл), смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 6 ч. ЖХ-МС показала, что **10-2** израсходовано, после чего смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с 1-3% MeOH в DCM получением соединения **10-3** (15,7 г, 28 ммоль, выход 91,95%) в виде белого твердого
15 вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): $\delta=8,33$ (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63-7,60 (м, 4H), 7,47-7,37 (м, 8H), 6,09 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,67 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 2H), 1,15-1,11 (м, 3H), 0,97 (с, 9H). ИЭР-ЖХМС: m/z 589,2 $[M+H]^+$.

20 [0108] Получение промежуточного соединения (10-4). К раствору соединения **10-3** (15,7 г, 28 ммоль) в пиридине (150 мл) при $0^\circ C$ шприцем добавляли $BzCl$ (4,7 г, 34 ммоль) в течение более 5 минут, впоследствии смеси позволяли прогреться до $20^\circ C$. Впоследствии смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Раствор охлаждали до $0^\circ C$, и добавляли гидроксид аммония (20 мл, 30%), и смеси позволяли прогреться до кт и перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь разбавляли EA и водой,
25 экстрагировали с использованием EA, объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением соединения **10-4** (10,9 г, 16 ммоль, выход 58,52%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 663,8 $[M+H]^+$.

30 [0109] Получение промежуточного соединения (10-5). К раствору соединения **10-4** (10,9 г, 16 ммоль) в THF (100 мл) добавляли Pd/C (1,9 г), смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 6 ч в атмосфере H_2 , затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения **10-5** (9,8 г, 15 ммоль, выход 93,95%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 637,4 $[M+H]^+$.

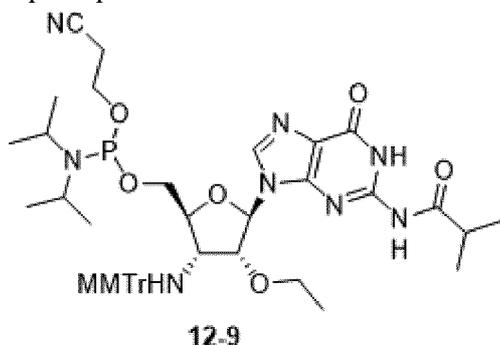
35 [0110] Получение промежуточного соединения (10-6). К раствору соединения **10-5** (9,8 г, 15 ммоль) в безводном DCM (100 мл), добавляли коллидин (3,7 г, 31 ммоль), $AgNO_3$ (3,9 г, 31 ммоль) и $MMTr-Cl$ (5,7 г, 18 ммоль), смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 1 ч при в атмосфере N_2 , затем фильтровали, промывали H_2O и высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали на силикагеле с 20-50% EA в
40 петролейном эфире с получением соединения **10-6** (10,5 г, 11 ммоль, выход 75,19%) в виде

белого твердого вещества.

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

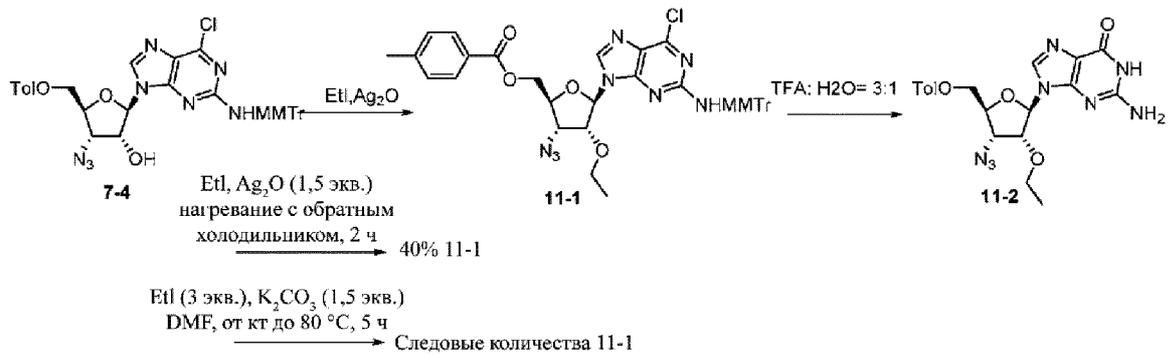
[0112] Получение (10-8). К раствору соединения **10-7** (5,6 г, 8 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DMAP (204 мг, 2 ммоль) и DIPEA (3,2 г, 25 ммоль, 4,3 мл), а затем CEPCL (2,3 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Согласно ТСХ **10-7** было израсходовано, смесь промывали насыщенным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

Пример 8



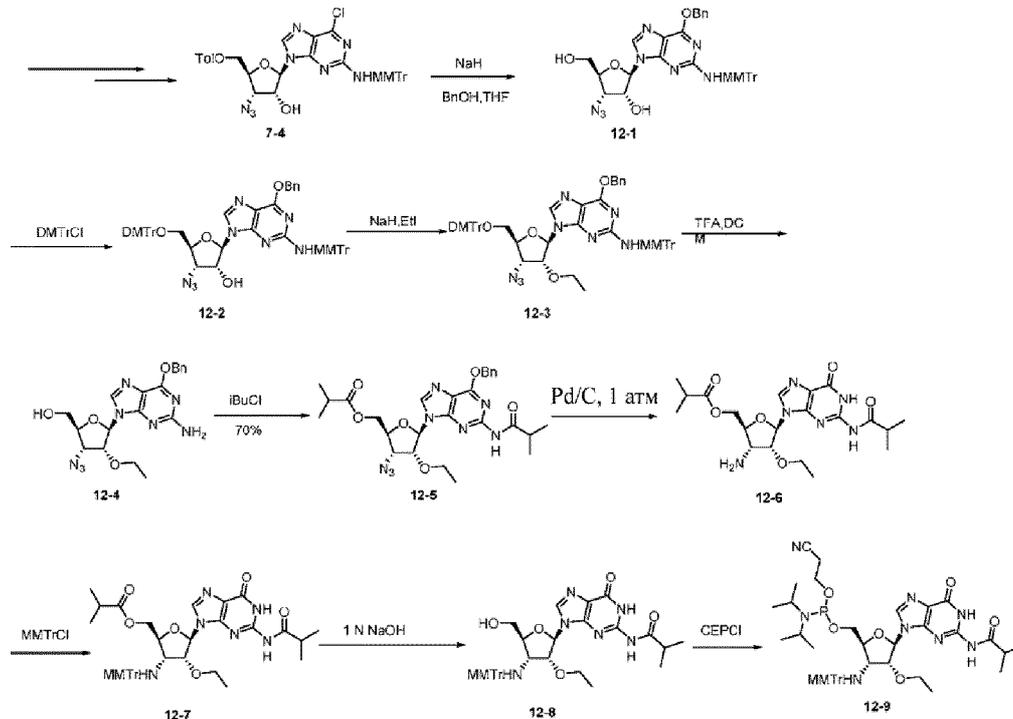
[0113] Синтез гуанозинового амидофосфита 2'-О-этила **12-9** показан ниже на схеме 9, начиная с ключевого 2'-гидроксильного промежуточного соединения **7-4**. Промежуточное соединение **7-4** было подвергнуто 2'-алкилированию с использованием EtI/Ag₂O или Et// K₂CO₃; желаемое промежуточное соединение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

Схема 9



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

Схема 10



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пример 9

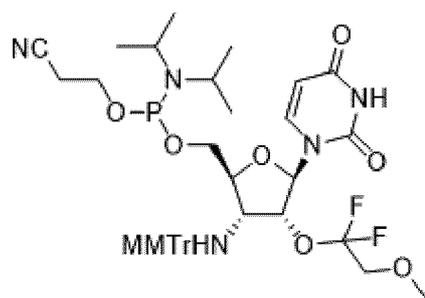
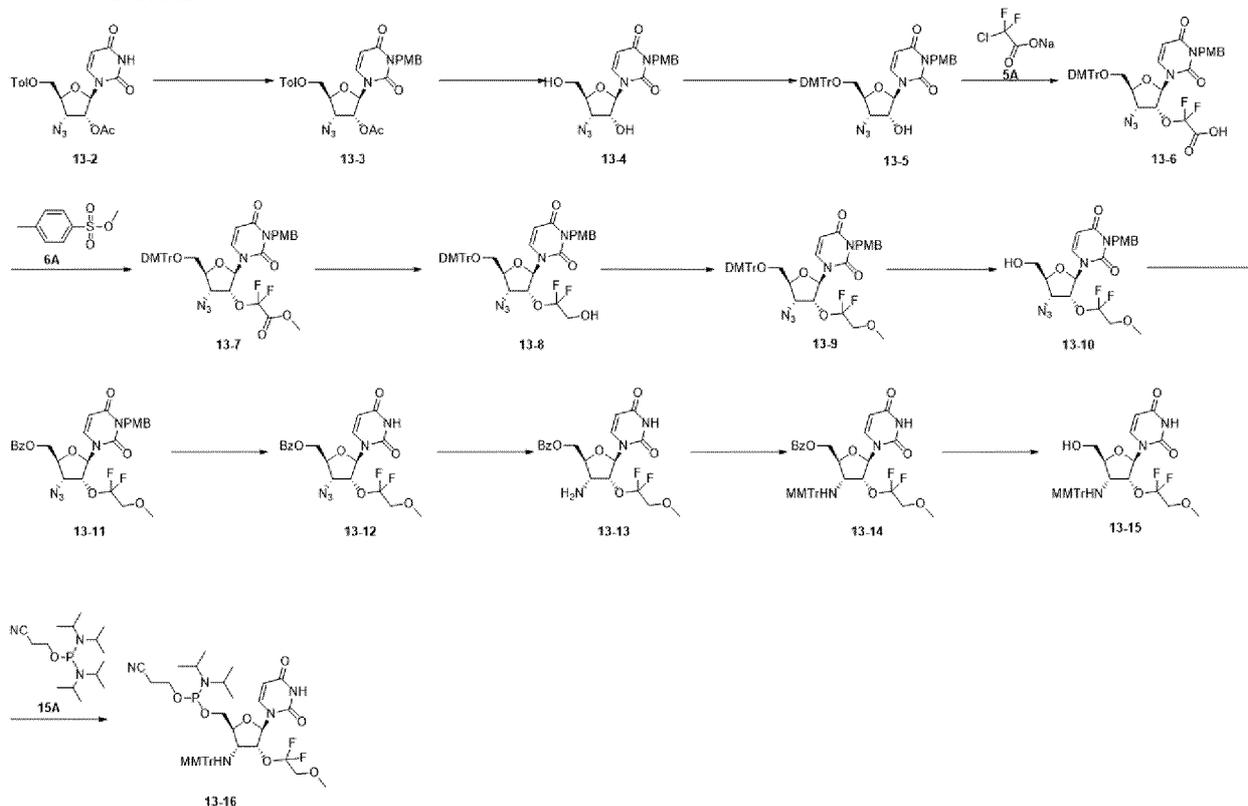


Схема 11



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

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

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

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

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

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

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

$J=0,8$ Гц, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,39 (дд, $J=4,0$, 14,8 Гц, 1H), 3,30 (дд, $J=2,8$, 11,2 Гц, 1H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -79,67, -80,04, -80,87, -81,25. ИЭР-ЖХМС: m/z 772 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0131] Получение промежуточного соединения (13-9). К раствору **13-8** (26,0 г, 33,6 ммоль) в THF (250 мл) добавляли NaH (808 мг, 33,6 ммоль) и MeI (23,9 г, 168,4 ммоль, 10,4 мл) при 0 °С. Смесь оставляли для перемешивания при кт на 15 ч и вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта **13-9** (29,0 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 786 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0132] Получение промежуточного соединения (13-10). К раствору **13-9** (29,0 г, 36,9 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли раствор *p*-TsOH (10,0 г) в MeOH (20 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 0,5 ч и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 до достижения $\text{pH}=7$, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-10** (13,5 г, 27,9 ммоль, выход 82,90% за две стадии). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=7,99$ (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,01 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,46 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,17 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,90 (дд, $J=14,0$, 32,4 Гц, 2H), 4,43 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 6H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,33 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0133] Получение промежуточного соединения (13-11). К раствору **13-10** (28,0 г, 57,9 ммоль) и TEA (11,7 г, 115,8 ммоль, 16 мл) в DCM (300 мл) добавляли VzCl (12,2 г, 86,8 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч и вливали в холодную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-11** (31,0 г, 52,7 ммоль, выход 91,10%) в виде прозрачного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=8,00$ (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,82 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,97 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,38 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,87 (дд, $J=14,0$, 27,2 Гц, 2H), 4,65-4,60 (м, 2H), 4,56-4,51 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,76 (т, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,35 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0134] Получение промежуточного соединения (13-12). К раствору **13-11** (30,0 г, 51,0 ммоль) в смеси ACN (300 мл) и H_2O (100 мл) добавляли CAN (83,9 г, 153,1 ммоль). После этого смесь перемешивали при 45°C в течение 24 ч, вливали в воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-12** (20,0 г, 42,7 ммоль, выход 83,80%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0135] Получение промежуточного соединения (13-13). К раствору **13-12** (13,0 г, 27,8 ммоль) в THF (150 мл) добавляли TPP (10,9 г, 41,7 ммоль) и H_2O (5,0 г, 278,1 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 5 ч, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13-13**

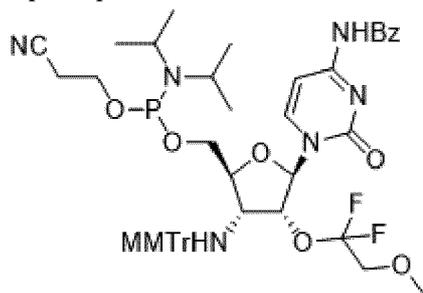
(11,5 г, 26,0 ммоль, выход 93,67%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 442 $[M+H]^+$.

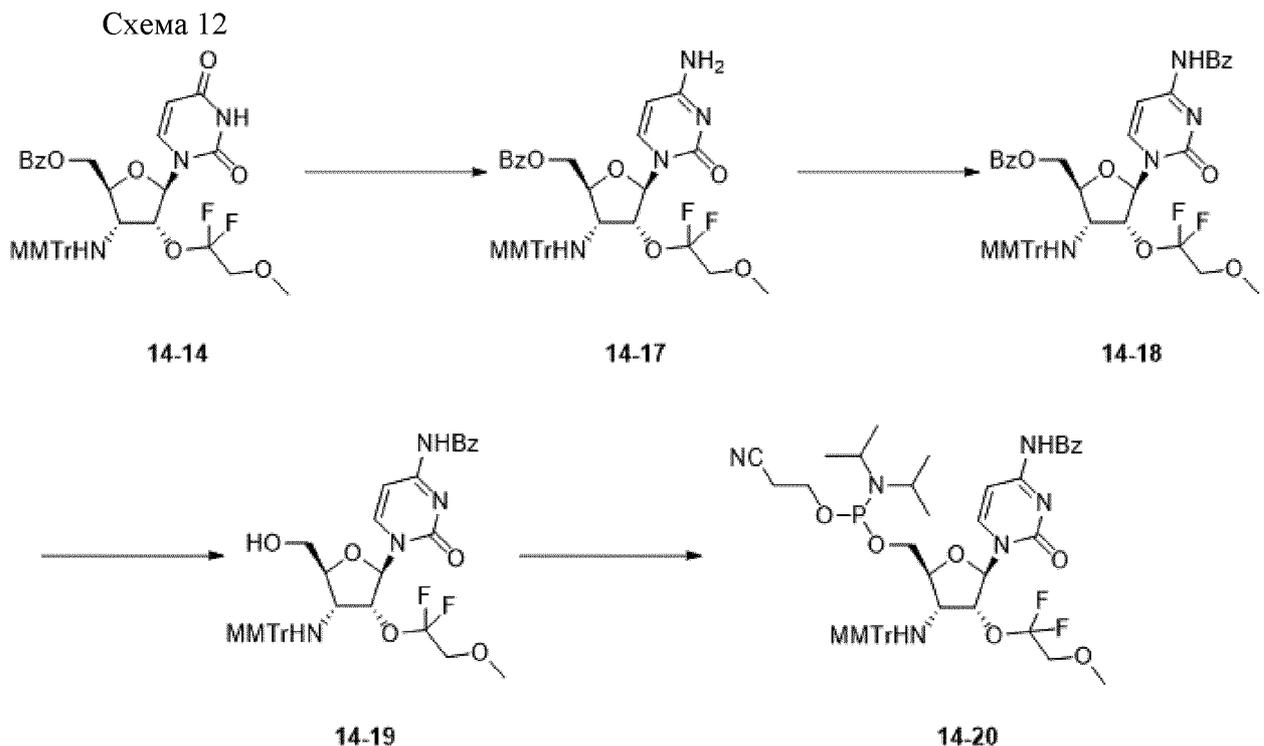
[0136] Получение промежуточного соединения (13-14). К раствору **13-13** (10,5 г, 23,7 ммоль) и DMAP (581 мг, 4,7 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли MMTriCl (11,0 г, 35,6 ммоль) и TEA (4,8 г, 47,5 ммоль, 6,6 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, гасили MeOH и концентрировали с получением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

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

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

Пример 10





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

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

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

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

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

Пример 11

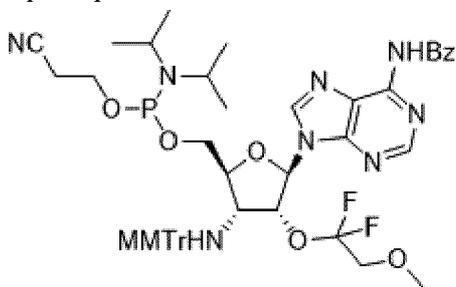
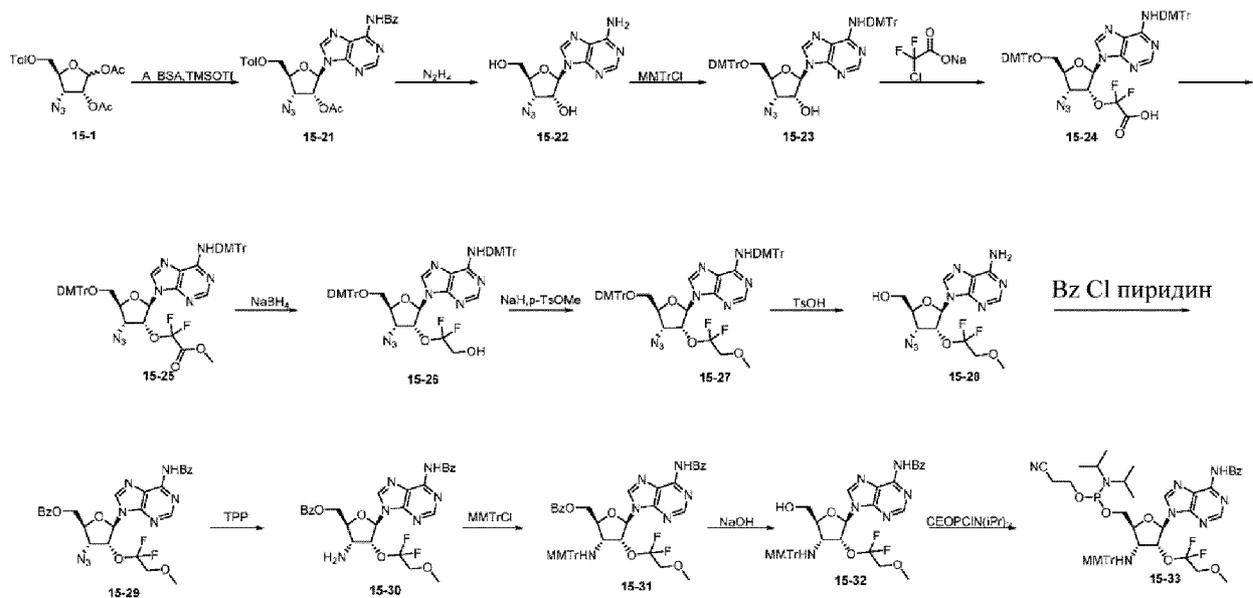


Схема 13



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 [0152] Получение промежуточного соединения (15-30). К раствору **15-29** (6,0 г, 10,1 ммоль) в THF (70 мл) добавляли PPh_3 (4,0 г, 15,1 ммоль) и воду (1,8 г, 100,9 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 45°C в течение 15 ч, вливали в холодную воду, доводили до $\text{pH}=1 \sim 2$ н. водным раствором HCl и экстрагировали с использованием EA. Впоследствии водную фазу доводили до $\text{pH}=7 \sim 8$ насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали с использованием EA, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением **15-30** (5,5 г, 9,7 ммоль, выход 95,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta=8,67$ (с, 2H), 8,03-8,01 (м, 2H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,56-6,46 (м, 5H), 6,30 ~ 6,29 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,42 ~ 5,40 (м, 1H), 4,69 ~ 4,66 (м, 1H), 4,51 ~ 4,47 (м, 1H), 4,08 ~ 4,09 (м, 2H), 3,87-3,80 (м, 2H), 3,46 (с, 5H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -75,65, -76,03, -77,47, -77,86. ИЭР-ЖХМС: m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 [0153] Получение промежуточного соединения (15-31). К раствору **15-30** (5,5 г, 9,6 ммоль) в DCM (55 мл) добавляли MMTrCl (4,5 г, 14,5 ммоль) и TEA (2,0 г, 19,3 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь оставляли для перемешивания при кт на 1,0 ч и гасили водой, экстрагировали с помощью DCM, промывали соевым раствором, высушивали над

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

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

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

Пример 12

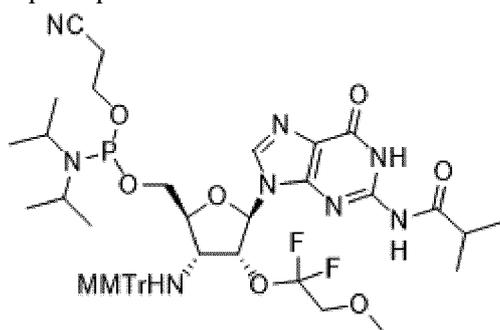
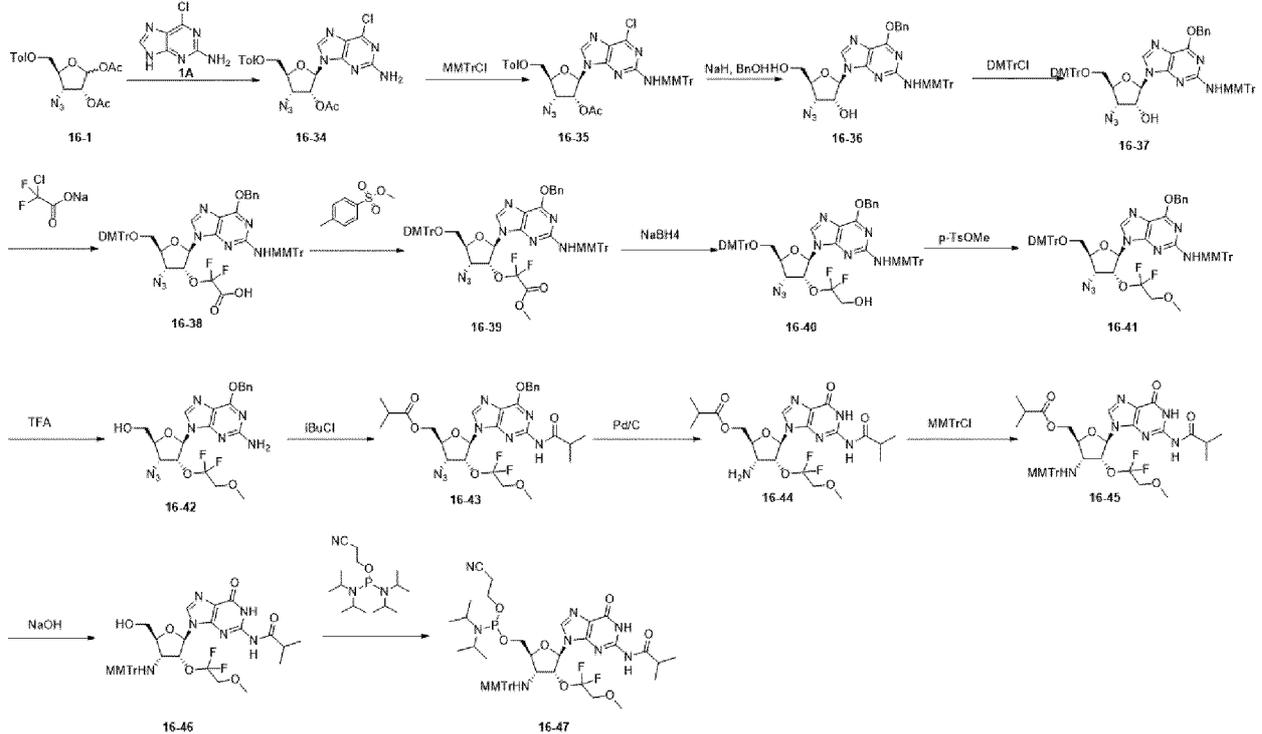


Схема 14



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

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

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

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

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

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

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

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

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

концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **16-42** (3,2 г, 6,5 ммоль, выход 82,3% за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =8,14 (с, 1H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 3H), 6,62 (с, 2H, обмен с D₂O), 6,01 (д, J =6,4 Гц, 1H), 5,62 (т, J =6,0 Гц, 1H), 5,49 (т, J =12,8 Гц, 2H), 5,39 (т, J =5,6 Гц, 1H, обмен с D₂O), 4,64 (дд, J =3,6, 5,6 Гц, 1H), 4,02 (дд, J =3,6, 7,2 Гц, 1H), 3,74-3,66 (м, 3H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,32 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -77,52, -77,91, -78,17, -78,55). ИЭР-ЖХМС: m/z 493 [M+H]⁺.

[0165] Получение промежуточного соединения (16-43). К раствору **16-42** (3,2 г, 6,5 ммоль) в пиридине (30 мл) по каплям добавляли *i*-BuCl (2,1 г, 19,5 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и нейтрализовали MeOH и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали **16-43** (3,2 г, 5,5 ммоль, выход 84,59%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =10,60 (с, 1H, обмен с D₂O), 8,42 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,44-7,35 (м, 3H), 6,20 (д, J =2,8 Гц, 1H), 5,71 (дд, J =2,4, 5,6 Гц, 1H), 5,68-5,64 (м, 3H), 4,41 (дд, J =3,6, 12,0 Гц, 1H), 4,24 (дд, J =5,6, 12,0 Гц, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,80 (т, J =10,4 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 1,12 (дд, J =2,4, 6,8 Гц, 6H), 0,97 (дд, J =6,8, 16,4 Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -76,48, -76,87, -77,62, -78,01). ИЭР-ЖХМС: m/z 633 [M+H]⁺.

[0166] Получение промежуточного соединения (16-44). К раствору **16-43** (1,6 г, 2,5 ммоль) в THF (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг), смесь перемешивали при кт в атмосфере H₂ в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением **16-44** (1,2 г, 2,3 ммоль, выход 91,86%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =11,60 (с, 1H, обмен с D₂O), 8,22 (с, 1H), 6,05 (д, J =2,8 Гц, 1H), 5,14 (дд, J =3,2, 5,6 Гц, 1H), 4,40 (дд, J =2,4, 12,0 Гц, 1H), 4,17 (дд, J =5,6, 12,0 Гц, 1H), 3,93-3,73 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 1,14 (д, J =7,2 Гц, 6H), 1,04 (дд, J =7,2, 12,4 Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -75,73, -76,12, -77,46, -77,84). ИЭР-ЖХМС: m/z 517 [M+H]⁺.

[0167] Получение промежуточного соединения (16-45). К раствору **16-44** (3,0 г, 5,8 ммоль) и коллидина (1,8 г, 14,5 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли MMTrCl (2,7 г, 8,7 ммоль) и AgNO₃ (986 мг, 5,8 ммоль), смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, фильтровали, а фильтрат промывали водой и высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **16-45** (3,8 г, 4,8 ммоль, выход 82,94%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =12,16 (с, 1H, обмен с D₂O), 11,48 (с, 1H, обмен с D₂O), 7,86 (с, 1H), 7,50 (дд, J =5,2, 7,2 Гц, 4H), 7,37 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,28 (т, J =7,2 Гц, 4H), 7,20 (т, J =7,2 Гц, 2H), 6,83 (д, J =9,2 Гц, 2H), 6,11 (д, J =3,2 Гц, 1H), 4,18 (дд, J =5,2, 8,8 Гц, 1H), 4,08 (т, J =4,4 Гц, 1H), 4,44-3,97 (м, 1H), 3,74 (дд, J =7,6, 10,4 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,46-3,41 (м, 1H), 3,16 (д, J =8,0 Гц, 1H, обмен с D₂O), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,33-2,26 (м, 1H), 1,13 (т, J =7,2 Гц, 6H), 0,89 (дд, J =7,2, 14,8 Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): -74,01, -74,39, -78,00, -78,38). ИЭР-ЖХМС: m/z 789 [M+H]⁺.

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

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

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

Пример 13

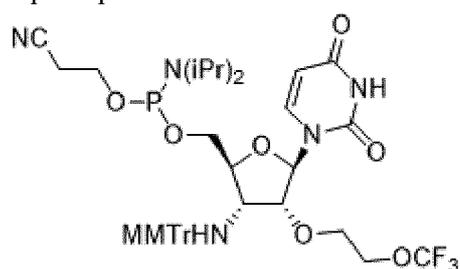
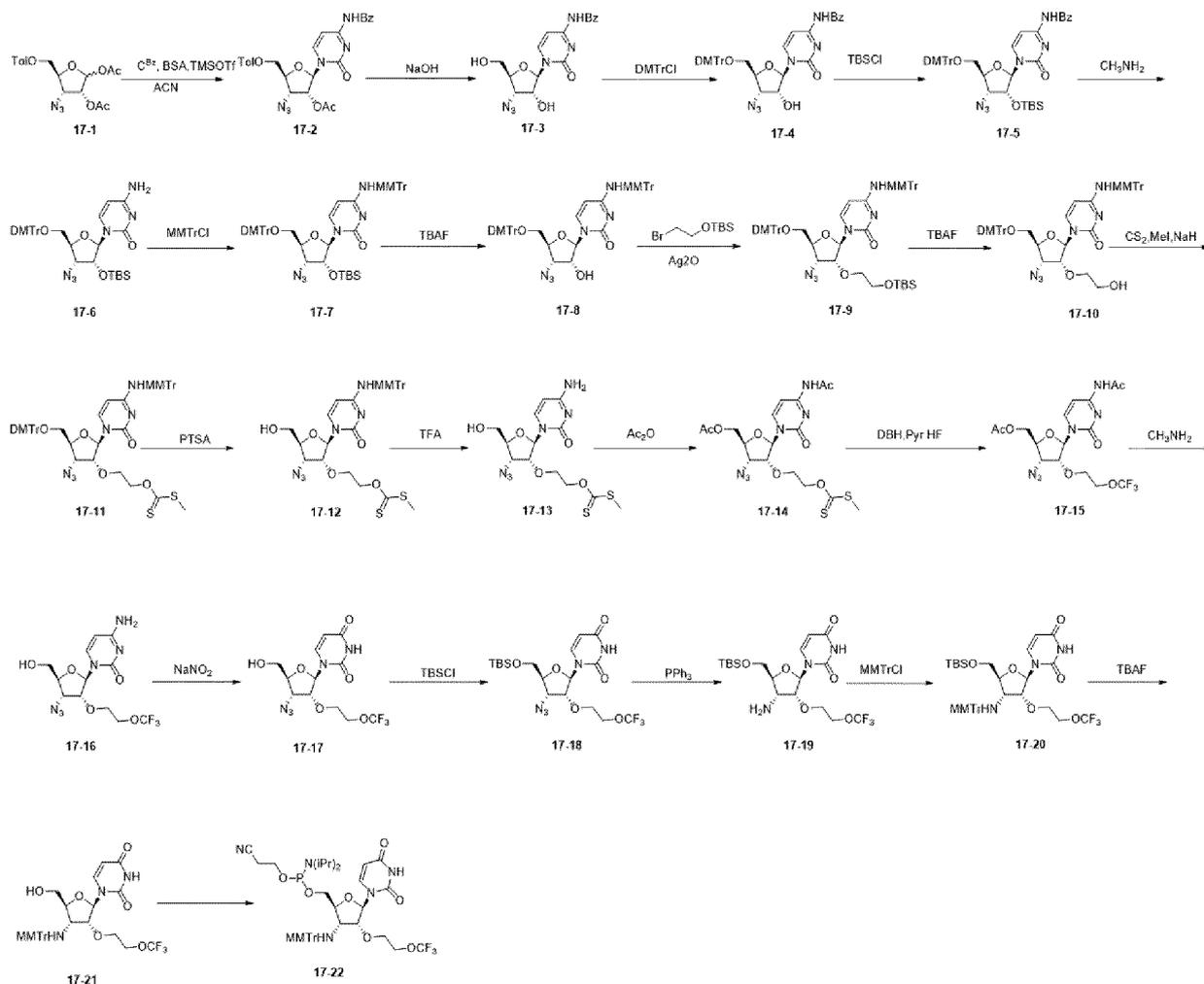


Схема 15



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

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

[0172] Получение промежуточного соединения (17-4). К раствору 17-3 (80 г, 214 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли DMTrCl (87 г, 257 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. К смеси добавляли MeOH (50 мл). Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в EA и промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄. Органический раствор концентрировали с получением неочищенного 17-4 (160 г) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ИЭР-ЖХМС: m/z 675 [M+H]⁺.

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

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

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

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

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

1001,4 [M+H]⁺.

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

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

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

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

[0182] Получение промежуточного соединения (17-14). К раствору **17-13** (26 г, 64,60 ммоль) в пиридине (500 мл) добавляли As₂O (19,79 г, 193,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Добавляли воду. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии и MPLC с получением продукта **17-14** (21 г, 43,16 ммоль, выход 66,8%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 487,0 [M+H]⁺.

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

смеси медленно добавляли SM-1 (2,5 г, 5,14 ммоль), растворенный в DCM. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. К смеси добавляли DCM. Добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 медленно к смеси до достижения $\text{pH}=7,0$. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии и MPLC с получением продукта **17-15** (1,1 г, 2,37 ммоль, выход 46,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 465,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -55,49.

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

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

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

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

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

МГц, DMSO- d_6) δ -58,72.

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

[0190] Получение (17-22). К раствору **17-21** (1,4 г, 2,23 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DCI (318,88 мг, 2,23 ммоль) и CEP[N(iPr) $_2$] $_2$ (872,87 мг, 2,90 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор разбавляли DCM. Органический слой промывали насыщ. раствором NaHCO $_3$, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na $_2$ SO $_4$ и очищали посредством колоночной хроматографии с получением 1,3 г неочищенного продукта. Продукт высушивали в вакууме при 40°C в течение ночи. В результате получали **17-22** (1,15 г, 1,39 ммоль, выход 62,28%) в виде белого твердого вещества. MS m/z [M-H] $^-$ (ИЭР): 826,4; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,37 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,1$ Гц, 0,6 H), 7,59-7,44 (м, 4,4 H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,27 (м, 4H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,88-6,79 (м, 2H), 5,57-5,48 (м, 1,4H), 5,44 (д, $J=8,0$ Гц, 0,6H), 4,25-4,13 (м, 2H), 4,13-3,90 (м, 3H), 3,79-3,38 (м, 8H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (дд, $J=26,4$, 10,4 Гц, 1H), 2,79-2,67 (м, 2H), 1,67 (д, $J=4,5$ Гц, 0,4 H), 1,26 (д, $J=4,5$ Гц, 0,6 H), 1,18 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,15-1,02 (м, 9H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ 148,03, 146,68.

Пример 14

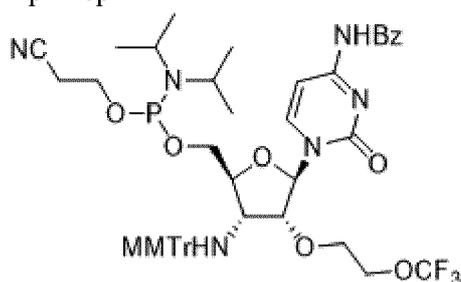
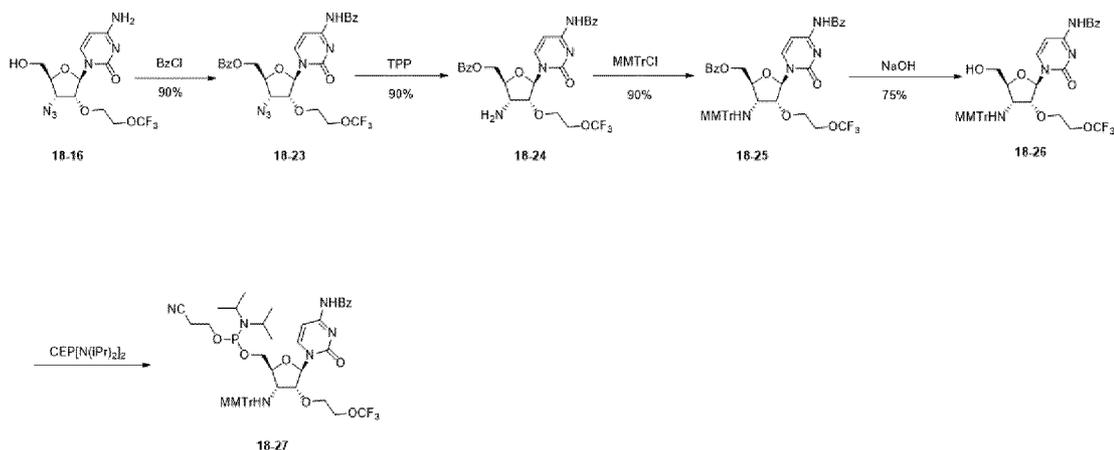


Схема 16



[0191] Получение промежуточного соединения (18-23). К раствору **18-16** (1,2 г, 3,16 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли BzCl (971,92 мг, 6,94 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли воду. Продукт экстрагировали с помощью ЕА. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **18-23** (1,58 г, 2,68 ммоль, выход 85,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 589,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0192] Получение промежуточного соединения (18-24). К раствору **18-23** (1,47 г, 2,50 ммоль) в THF (20 мл) добавляли воду (90,00 мг, 5,00 ммоль) и PPh_3 (786,20 мг, 3,00 ммоль). Смесь перемешивали при 50°С в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением **18-24** (1,35 г, 2,40 ммоль, выход 96,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 563,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0193] Получение промежуточного соединения (18-25). К раствору **18-24** (1,4 г, 2,49 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TEA (503,71 мг, 4,98 ммоль, 694,29 мкл) и MMTTrCl (1,15 г, 3,73 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли воду. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением **18-25** (2 г, 2,40 ммоль, выход 96,3%) в виде белого твердого вещества. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -58,72.

[0194] Получение промежуточного соединения (18-26). К раствору **18-25** (2 г, 2,40 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли NaOH (287,46 мг, 7,19 ммоль) в метаноле (12 мл) и воду (3 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 0,5 ч. Добавляли насыщ. раствор NH_4Cl до достижения $\text{pH}=8$. Продукт экстрагировали с помощью ЕА. Органический слой концентрировали и очищали посредством MPLC с получением **18-26** (1,5 г, 2,05 ммоль, выход 85,69%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,27 (с, 1H), 8,55 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,11-7,94 (м, 2H), 7,77-7,57 (м, 1H), 7,57-7,40 (м, 6H), 7,40-7,10 (м, 9H), 6,97-6,76 (м, 2H), 5,56 (с, 1H), 5,36-5,18 (м, 1H), 4,15 (дд, $J=9,7, 5,4$ Гц, 4H), 4,01 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,18-2,97 (м, 2H), 2,66 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 1,48 (д, $J=4,1$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -58,75.

[0195] Получение (18-27). К раствору **18-26** (1,4 г, 1,92 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DCI (226,08 мг, 1,92 ммоль) и $\text{CEP[N(iPr)}_2\text{]}_2$ (749,69 мг, 2,49 ммоль). Смесь

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

Пример 15

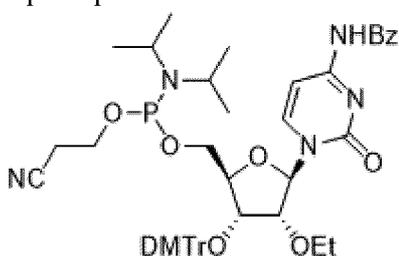
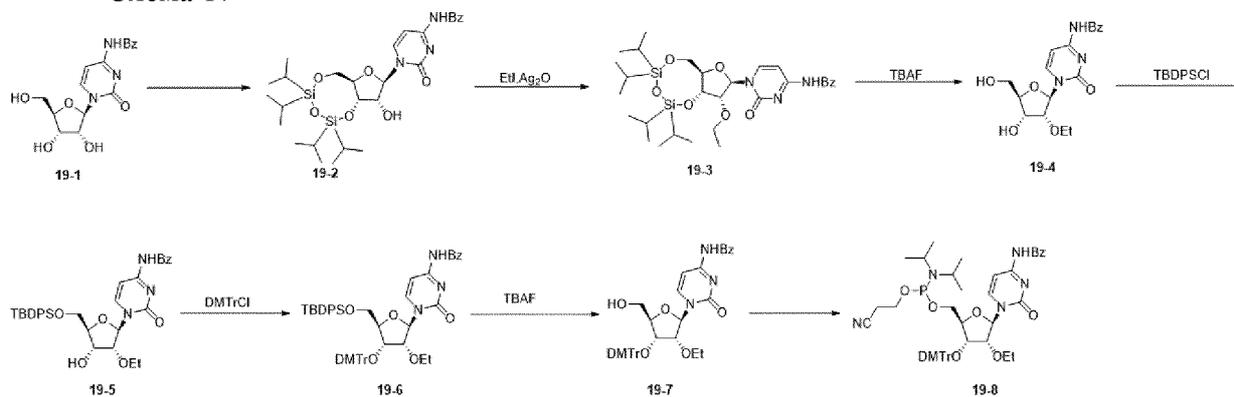


Схема 17



15

20

25

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5 [0202] Получение (19-8). К раствору **19-7** (5,0 г, 7,4 ммоль) и DCI (2,2 мг, 7,4 ммоль) в сухом DCM (50 мл) добавляли $SEP[N(iPr)_2]_2$ (2,7 г, 8,8 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ и водой, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В
- 10 результате получали **19-8** (5,5 г, 6,26 ммоль, выход 84,91%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta=11,34$ (с, 1 H), 8,16 (дд, $J=7,6, 39,2$ Гц, 1H), 8,03-8,00 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 4H), 7,35-7,24 (м, 8H), 6,88-6,82 (м, 4H), 5,89 (дд, $J=3,2, 88,8$ Гц, 1H), 4,25-3,86 (м, 3H), 3,75-3,66 (м, 9H), 3,62-3,38 (м, 4H), 3,26-3,05 (м, 1H), 2,78 (дд, $J=5,6, 10,4$ Гц, 2H), 1,20-1,11 (м, 9H), 1,04 (дд, $J=6,4, 27,6$ Гц, 6H).
- 15 ^{31}P -ЯМР (162 МГц, $DMSO-d_6$): 148,09, 147,84. ИЭР-ЖХМС: m/z 878 $[M+H]^+$.

Пример 16

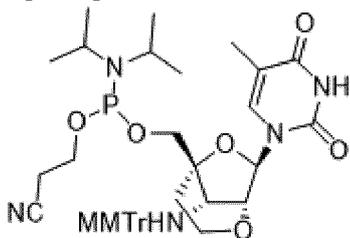
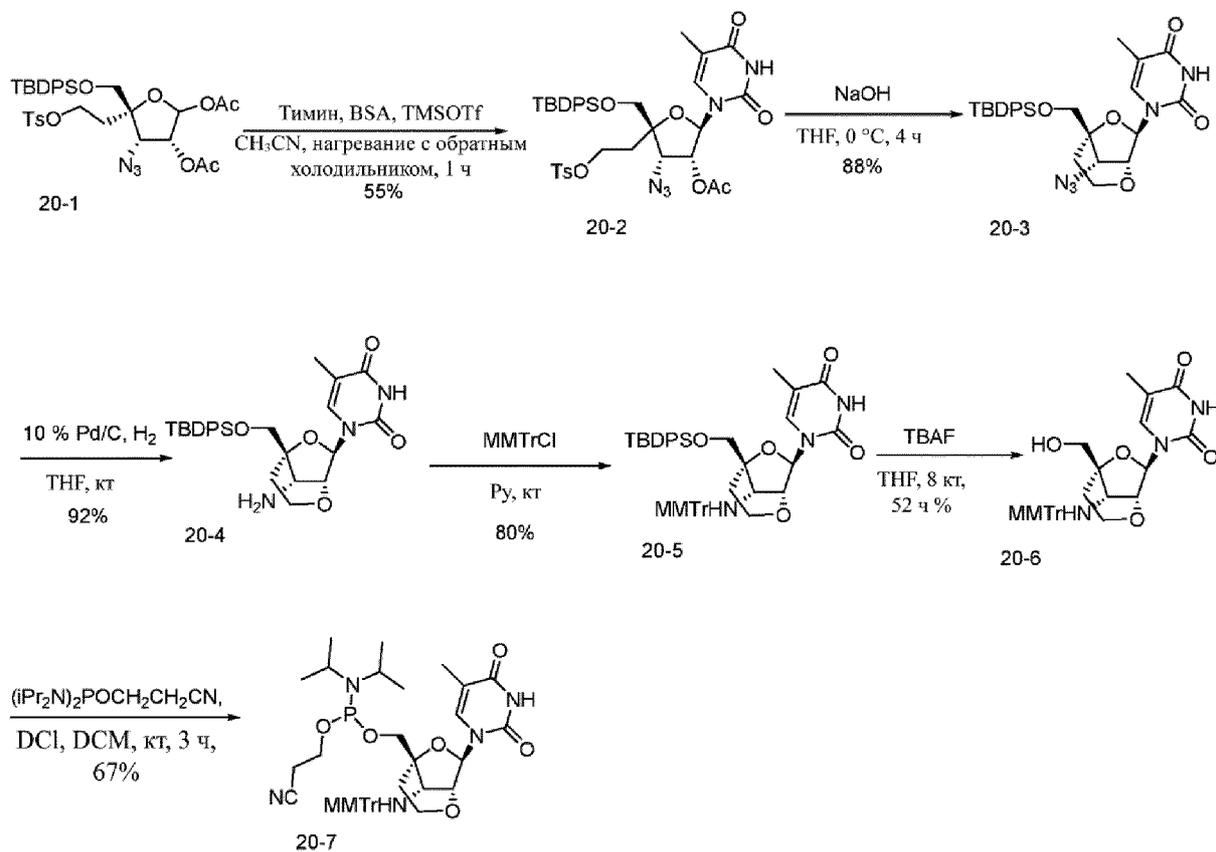


Схема 18



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

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

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

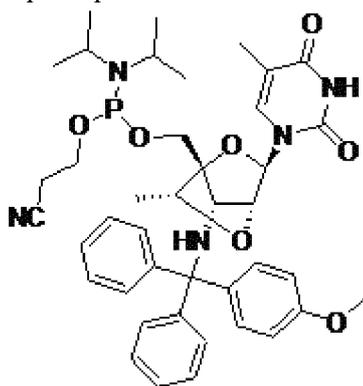
[0206] Получение промежуточного соединения (20-5). К раствору **20-4** (10 г, 19,19 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (50 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 1-(хлордифенилметил)-4-метоксибензол (8,8 г, 28,79 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при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

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

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

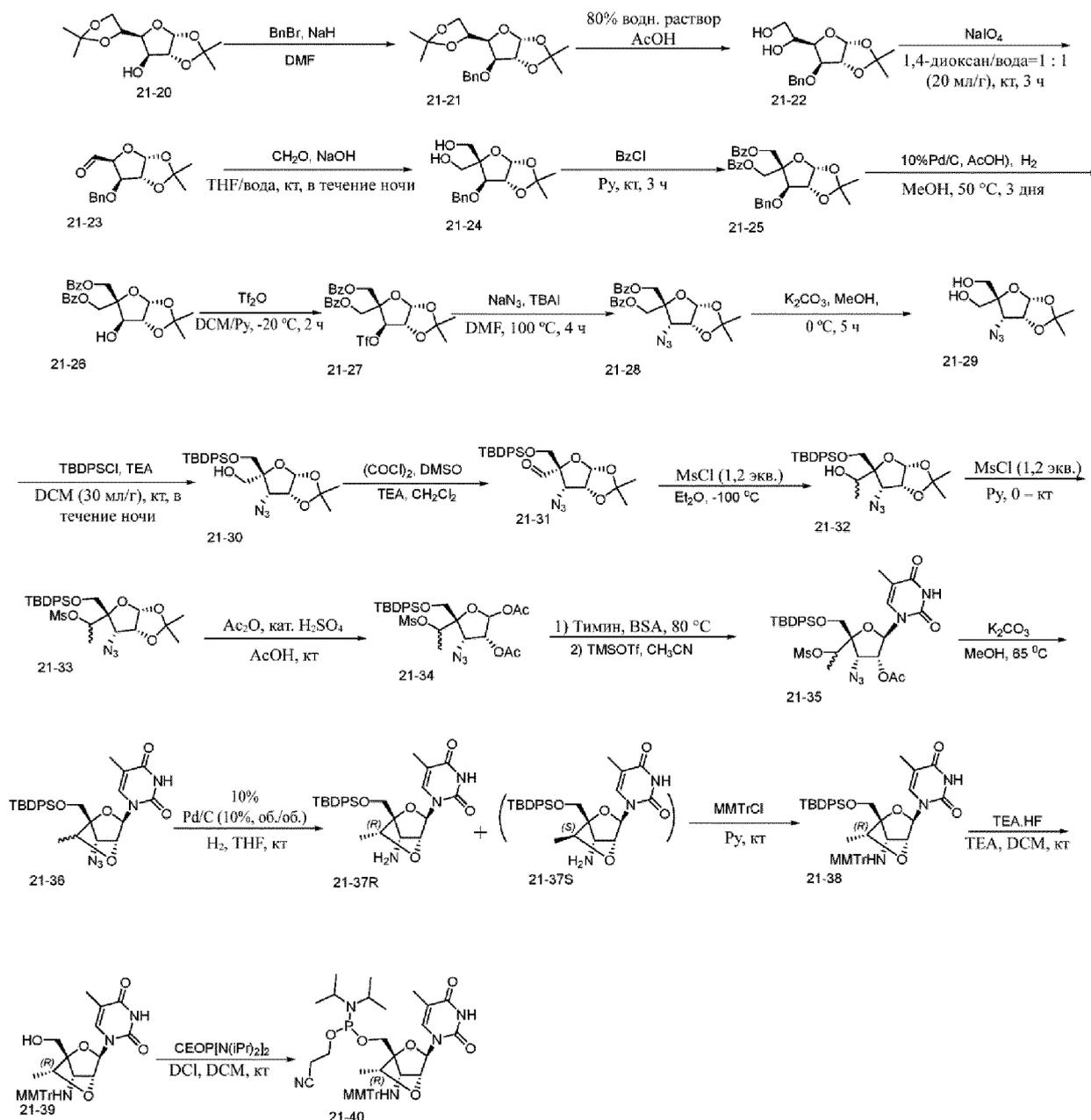
[0208] Получение (20-7). К раствору **20-6** (2,5 г, 3,78 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтоксифосфин (1,7 г, 5,67 ммоль, 1,5 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол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

Пример 17



25

Схема 19



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

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

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

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

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

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

[0214] Получение промежуточного соединения (21-26). К раствору **21-25** (250 г, 482,11 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (2500 мл) добавляли 10% палладий на углероде (125 г) и уксусную кислоту (29 г, 482,11 ммоль, 1,00 экв.). Впоследствии вводили H₂ (газообразный). Полученный раствор перемешивали в течение 72 ч при 50 °С. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 185 г (90%) **21-26** в виде светло-желтого масла.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

течение 2 ч при 80 °С. К полученной смеси добавляли **21-34** (5 г, 8,07 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С, а впоследствии по каплям добавляли трифторметансульфонат триметилсилила (2,34 г, 10,53 ммоль, 1,30 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор оставляли еще на 6 ч для протекания реакции с перемешиванием при температуре 80 °С.

5 Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, а органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 4,5 г (81%) **21-35** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 686.

10 [0224] Получение промежуточного соединения (21-36). К раствору **21-35** (9 г, 13,12 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (90 мл) в инертной атмосфере азота добавляли карбонат калия (5,4 г, 38,79 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 65 °С и разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщ. раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом
15 натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 5 г (70%) **21-36** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]⁺ (ИЭР): 548.

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

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

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

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

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

Пример 18

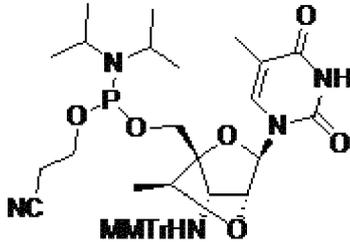
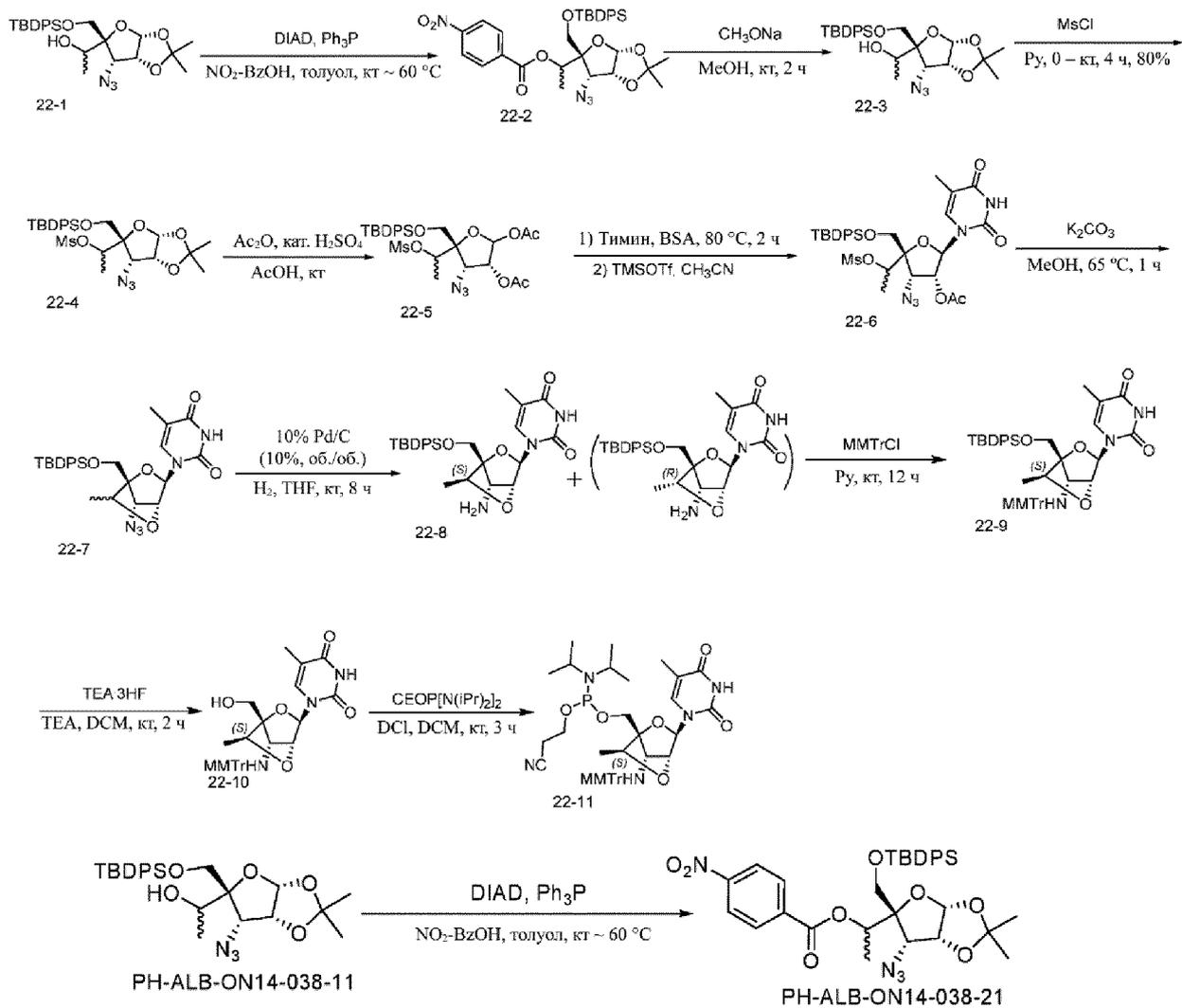


Схема 20



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

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

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

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

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

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

[0234] Получение промежуточного соединения (22-7). К раствору **22-6** (9 г, 13,12 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (90 мл) в инертной атмосфере азота добавляли карбонат калия (5,4 г, 38,79 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 65 °С. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщ. раствором хлорида натрия.
40

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

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

15 [0236] Получение промежуточного соединения (22-9). К раствору **22-8** (1,9 г, 3,64 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (20 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 1-(хлордифенилметил)-4-метоксибензол (1,23 г, 4,01 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (10 мл). Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 2,3 г (80%) **22-9** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M-H]⁻ (ИЭР): 792.

25 [0237] Получение промежуточного соединения (22-10). К раствору **22-9** (2,3 г, 2,90 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли триэтиламин (723 мг, 7,25 ммоль, 2,50 экв.). К этой смеси добавляли тригидрофторид триэтиламина (2,8 г, 17,4 ммоль, 6,00 экв.) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,7 г (80%) **22-10** в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.) δ 11,33 (с, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,20 (м, 7H), 7,19 (м, 2H), 6,80 (м, 2H), 5,25 (т, J=5,2 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,91 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,73 (д, J=9,5 Гц, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 35 1,55 (с, 3H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 3H).

[0238] Получение (22-11). К раствору **22-10** (1,77 г, 3,19 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтокси)фосфин (1,35 г, 4,3 ммоль, 1,4 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол (451 мг, 3,6 ммоль, 1,20 экв.). 40 Полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов и разбавляли

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

Пример 19

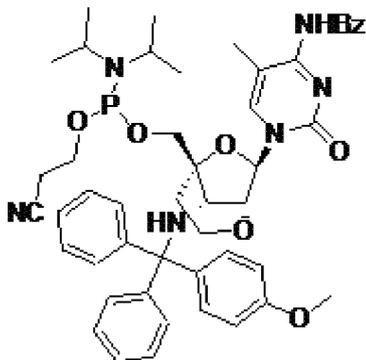
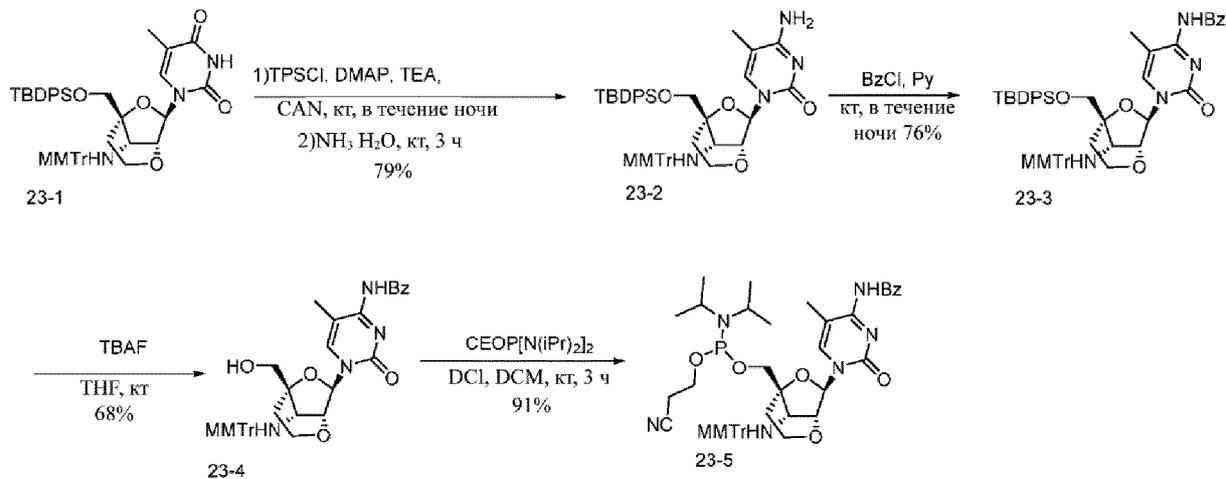


Схема 21



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

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

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

[0241] Получение промежуточного соединения (23-4). К раствору **23-3** (5 г, 5,58 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в тетрагидрофуране, 11 мл, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,5 г (68%) **23-4** в виде белого твёрдого вещества. МС m/z [M-H]⁻(ИЭР): 657. 1H ЯМР (DMSO-d₆, 300 Гц, *m. d.*): δ 13,08 (с, 1H), 8,32-8,18 (м, 2H), 7,70-7,35 (м, 8H), 7,31-7,08 (м, 8H), 6,75 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,79 (м, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,85 (м, 1H), 2,46-2,05 (м, 2H), 1,88 (с, 3H), 1,70 (с, 1H), 1,36 (м, 1H).

[0242] Получение (23-5). К раствору **23-4** (2,5 г, 3,80 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (25 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтокси)фосфин (1,7 г, 5,70 ммоль, 1,50 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол (490 мг, 4,17 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и разводили дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 2,9710 г (91%) **23-5** в виде белого твёрдого вещества. МС m/z [M+H]⁺(ИЭР): 859. 1H ЯМР (DMSO-d₆, 300 Гц, *m. d.*): δ 13,07 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,70-7,42 (м, 8H), 7,23 (м, 8H), 6,75 (м, 2H), 5,81-5,68 (м, 1H), 4,17-3,97 (м, 1H), 3,96-3,55 (м, 9H), 3,10-2,55 (м, 4H), 2,38-2,19 (м, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,81-1,38 (м, 2H), 1,20 (м, 12H). Р ЯМР (DMSO-d₆, 300 Гц, *m. d.*): 148,11, 145,59.

Пример 20

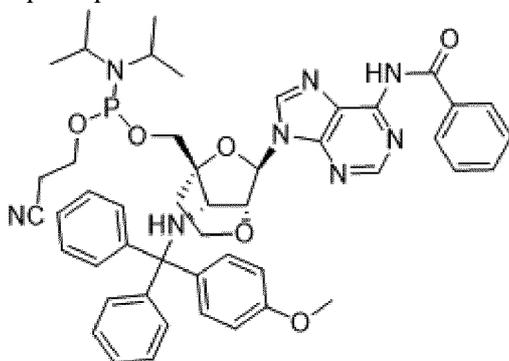
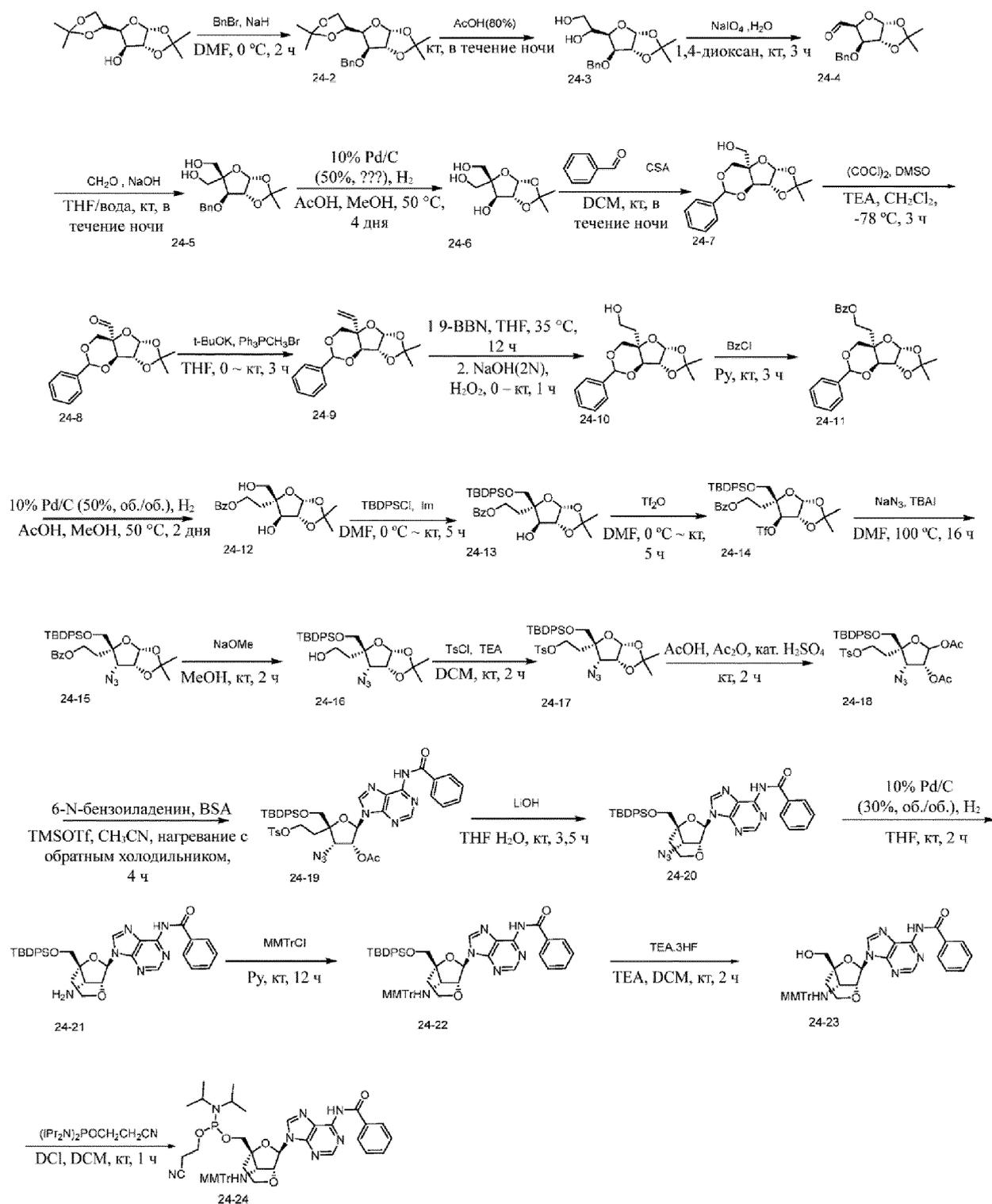


Схема 22



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

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

5 [0244] Получение промежуточного соединения (24-3). **24-2** (300 г, 856,14 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в уксусной кислоте (80% в воде, 3000 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали и разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия соответственно. Органическую фазу высушивали над
10 безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате получали 237 г (неочищенного) **24-3** в виде желтого масла. Этот неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 333.

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

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

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

[0248] Получение промежуточного соединения (24-7). К раствору **24-6** (200 г, 908,2 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (6000 мл) в инертной атмосфере азота при 0 °С по каплям при перемешивании добавляли бензальдегид (436,0 г, 2722,9 ммоль, 3,00 экв.). Впоследствии добавляли камфорсульфоновую кислоту (2 г) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением 2000 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном и объединяли органические слои. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 13,5 г (48%) **24-7** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 331. **1H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 Гц, м. д.): δ 7,44-7,30 (м, 6H), 5,97 (д, J=4,1 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,06 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,64-4,52 (м, 2H), 4,14 (д, J=13,0 Гц, 1H), 4,08-3,93 (м, 1H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

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

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

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

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

15 [0252] Получение промежуточного соединения (24-11). К раствору **24-10** (100 г, 310,2 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (1000 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли хлорид бензоила (130 г, 924,8 ммоль, 3,00 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (200 мл). Полученную смесь концентрировали. Твердое вещество разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 110 г (83%) **24-11** в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 449.

25 [0253] Получение промежуточного соединения (24-12). К раствору **24-11** (200 г, 469 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанол/тетрагидрофуран (500/100 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (100 г). Колбу вакуумировали и пять раз продували водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при 40 °С. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 35 г (88%) **24-12** в виде бесцветного масла. МС m/z [M+Na]⁺ (ИЭР): 361.

30 [0254] Получение промежуточного соединения (24-13). К раствору **24-12** (50 г, 147,77 ммоль, 1,00 экв.) и имидазола (19,5 г, 286,43 ммоль, 2,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (500 мл) в инертной атмосфере азота по каплям добавляли трет-бутилдифенилсилан (44,5 г, 1,10 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением метанола (100 мл). Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

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

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

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

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

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

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

5 [0259] Получение промежуточного соединения (24-18). К раствору **24-17** (100 г, 153,4 ммоль, 1,00 экв.) в уксусной кислоте (1000 мл) в инертной атмосфере азота добавляли ацетат ацетила (17,2 г, 168,48 ммоль, 11,00 экв.) и серную кислоту (300 мг, 3,08 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Впоследствии реакцию гасили добавлением воды со льдом (600 мл).
10 Полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. В результате получали 52 г (49%) **24-18** в виде коричневого твердого вещества. МС m/z $[M+Na]^+$ (ИЭР): 718.

15 [0260] Получение промежуточного соединения (24-19). К раствору 6-N-бензоиладенина (6,7 г, 1,50 экв.) в ацетонитриле (100 мл) в инертной атмосфере азота добавляли N, O-Bis(триметилсилил)ацетамид (18,9 г, 92,91 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 85 °С. Затем добавляли **24-18** (13 г, 18,68 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (100 мл) при 0 °С. К полученной смеси по каплям добавляли триметилсилиловый сложный эфир трифторметансульфоновой кислоты (20,7 г, 92,91 ммоль, 5,00 экв.) при температуре 0 °С.
20 Полученный раствор оставляли для протекания реакции еще на 4 ч с перемешиванием при температуре 85 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу
25 высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 8 г (49%) **24-19** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 875.

30 [0261] Получение промежуточного соединения (24-20). К раствору **24-19** (7,4 г, 8,46 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (55 мл) в инертной атмосфере азота при 0 °С добавляли раствор гидроксида лития (1,01 г, 42,17 ммоль, 5,00 экв.) в воде (25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством
35 колоночной хроматографии. В результате получали 4,3 г (77%) **24-20** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 661.

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

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

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

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

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

Гц, м. д.): δ 148,21, 147,04.

Пример 21

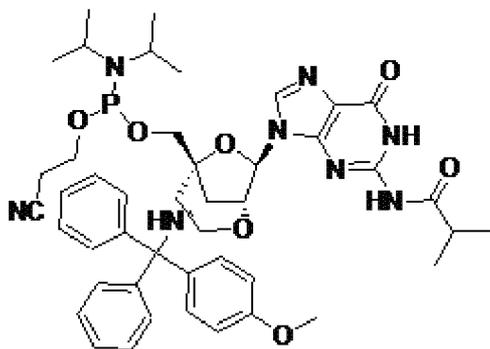
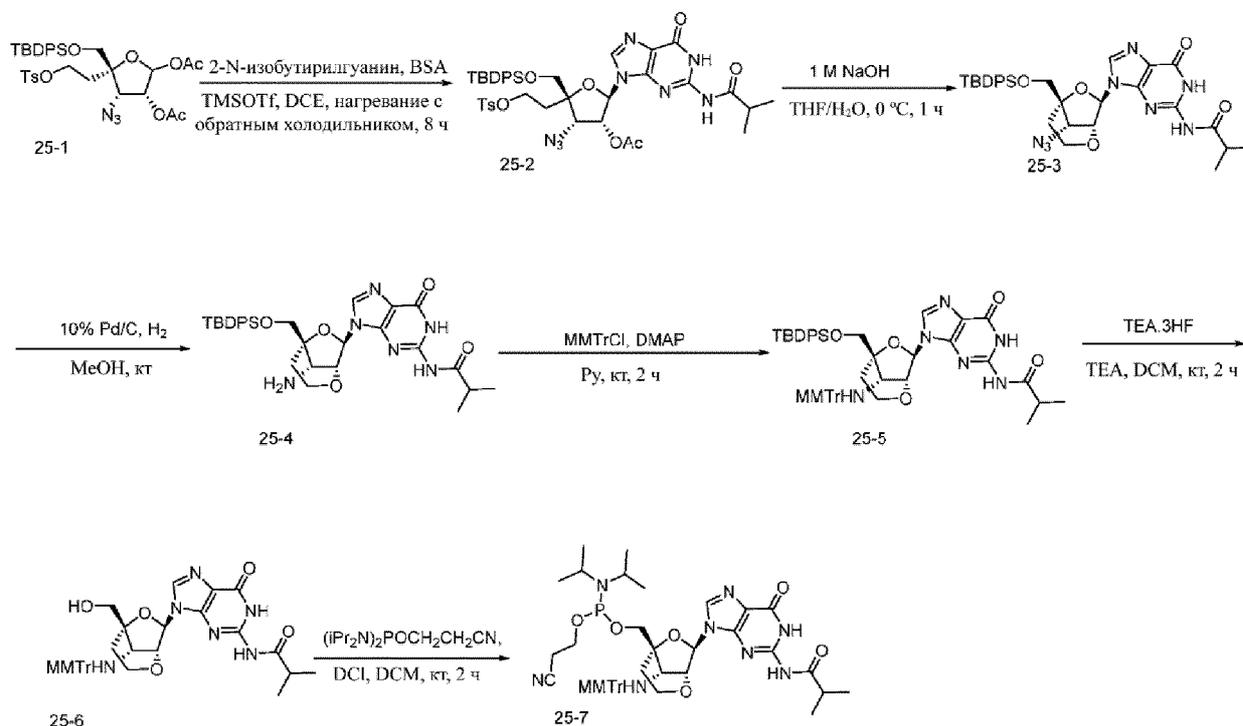


Схема 23



5

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

10

15

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

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

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

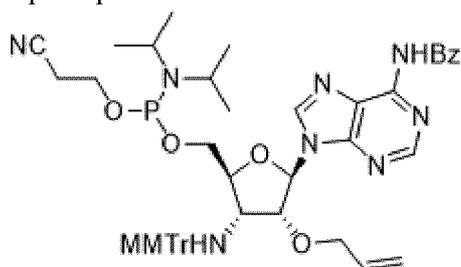
[0269] Получение промежуточного соединения (25-5). К раствору **25-4** (2,5 г, 4,05 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (25 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре последовательно добавляли 1-(хлордифенилметил)-4-метоксибензол (1,9 г, 6,15 ммоль, 1,50 экв.) и 4-диметиламинопиридин (150 мг,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

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

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

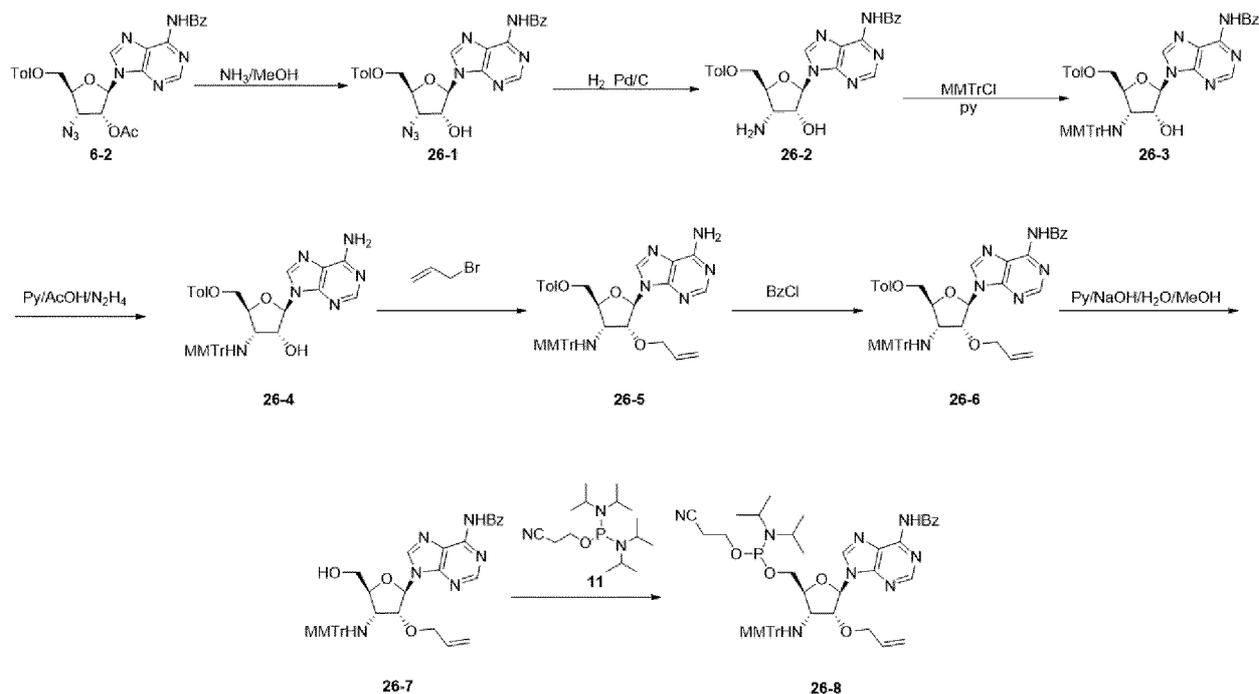
[0271] Получение (25-7). К раствору **25-6** (1,7 г, 2,61 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (17 мл) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре добавляли бис(диизопропиламино)(2-цианоэтоксифосфин (950 мг, 3,16 ммоль, 1,30 экв.). К этой смеси при комнатной температуре добавляли 4,5-дицианоимидазол (340 мг, 2,91 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,8 г (81%) **25-7** в виде белого твердого вещества. МС m/z $[M+H]^+$ (ИЭР): 851. Н ЯМР (DMSO- d_6 , 400 Гц, *м. д.*) δ 12,18 (с, 1H), 11,80 (с, 1H), 7,98 (д, $J=64,4$ Гц, 1H), 7,47 (м, 4H), 7,15 (м, 8H), 6,56 (м, 2H), 6,01 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,95 (м, 3H), 3,77 (м, 2H), 3,66 (м, 1H), 3,59 (д, $J=9,8$ Гц, 3H), 3,38 (м, 2H), 2,91 (м, 4H), 2,30 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,15 (м, 14H), 1,04 (д, $J=6,7$ Гц, 4H). Р ЯМР (DMSO- d_6 , 400 Гц, *м. д.*): 148,62, 147,09.

Пример 22



[0272] Синтез аналога 2'-О-виниладенозина **26-8** выполняли, как показано на схеме 26. Промежуточное соединение **6-2** обрабатывали $NH_3/MeOH$ с получением соединения **26-1**. Для предотвращения побочных реакций винильной группы с азидом, С3'-азид восстанавливали с помощью восстанавливающего агента, такого как H_2 , Pd/C, с получением промежуточного соединения **26-2**, свободная 3'- NH_2 группа которого была защищена защитной группой MMTr с образованием **26-3**. После снятия защиты с положения N6 основания с получением **26-4** выполняли алкилирование с использованием бромида аллила с получением **26-5**. В этом способе выполняли восстановление С3'-азид до алкилирования во избежание побочных реакций винильной группы с азидом. Благодаря повторной защите N6-положения хлоридом бензила получали соединение **26-6**, с 5'-положения которого удаляли защиту с помощью $Ru/NaOH/MeOH/H_2O$ с получением **26-7**. Для получения целевого соединения **26-8** использовали стандартные условия фосфитилирования.

Схема 24



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

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

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

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

[0277] Получение промежуточного соединения 26-5. Ag₂O (9,5 г, 41,1 ммоль, 1,33 мл) и NaI (8,2 г, 54,8 ммоль) добавляли к раствору **26-4** (18 г, 27,4 ммоль) и добавляли бромид винила (6,6 г, 54,8 ммоль) в сухом DMF (250 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством перекристаллизации (PE : EA=1 : 1) с получением **26-5** (12,1 г, 17,3 ммоль, выход 63,36%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ=7,99 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 6H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,28 (уш. с, 2H, обмен с D₂O), 7,21-7,14 (м, 6H), 7,09-7,04 (м, 2H), 6,68 (д, *J*=9,2 Гц, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,87-5,77 (м, 1H), 5,22-5,16 (м, 1H), 5,10-5,07 (м, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,68 (дд, *J*=3,2, 12,4 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,92 (д, *J*=10,8 Гц, 1H, обмен с D₂O), 2,49 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 697 [M+H]⁺.

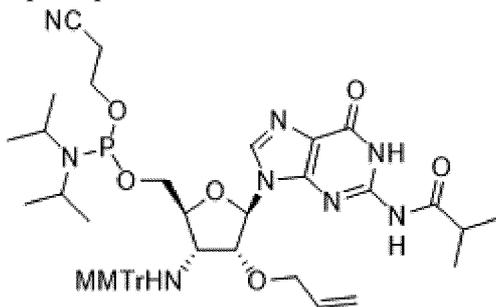
[0278] Получение промежуточного соединения 26-6. VzCl (4,8 г, 34,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору **26-5** (12 г, 17,2 ммоль) в пиридине (120 мл) при 0 °С. После перемешивания смеси в течение 1 ч при кт добавляли 300 мл H₂O и 500 мл EA для разделения раствора, водную фазу экстрагировали с использованием EA. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта **26-6** (16,2 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 801 [M+H]⁺.

[0279] Получение промежуточного соединения 26-7. К раствору неочищенного **26-6** (16,2 г) в пиридине (200 мл) по каплям добавляли 2 н. NaOH (MeOH : H₂O=4 : 1) (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч, а затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NH₄Cl с получением pH=7 ~ 8 и 500 мл H₂O. Добавляли 800 мл EA для разделения раствора, водную фазу экстрагировали с использованием EA, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством MPLC с получением **26-7** (9,3 г, 13,6 ммоль, выход 79,07% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ=11,15 (с, 1H, обмен с D₂O), 8,68 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,07-8,05 (м, 2H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 4H), 7,27 (д, *J*=9,2 Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 4H), 7,13-7,09 (м, 2H), 6,72 (д, *J*=9,2 Гц, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,93-5,83 (м, 1H), 5,27-5,22 (м, 1H), 5,18 (т, *J*=4,0 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,11-3,99 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,71 (д, *J*=10,8 Гц, 1H, обмен с D₂O), 1,91 (д, *J*=4,4 Гц, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 683 [M+H]⁺.

[0280] Получение 26-8. К раствору **26-7** (6,5 г, 9,5 ммоль) и DCI (1,1 г, 9,5 ммоль) в сухом DCM (70 мл) добавляли реагент фосфитилирования (3,4 г, 11,4 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Впоследствии реакционную смесь промывали 10% водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали **26-8** (7,1 г, 8,0 ммоль,

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

Пример 23

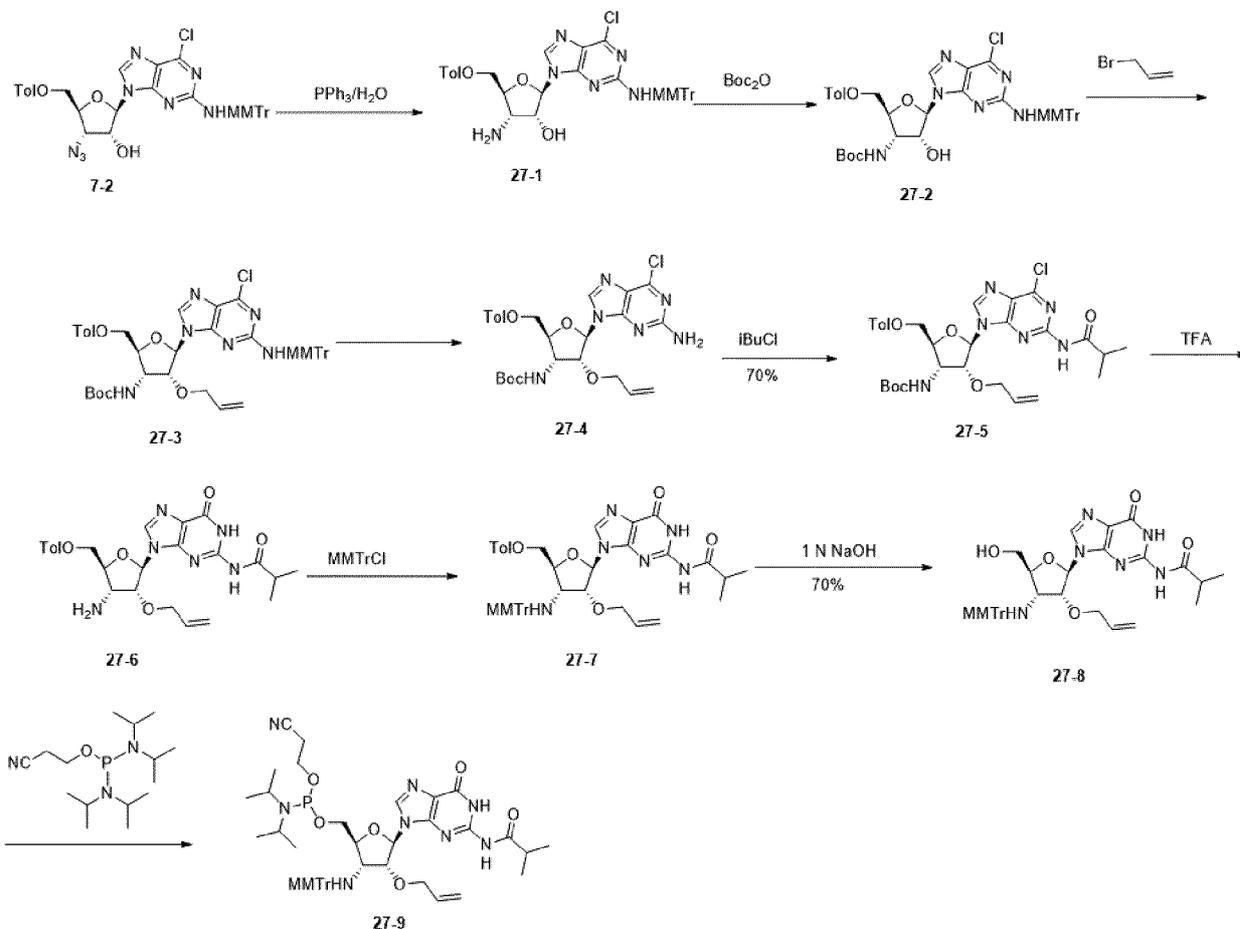


10

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

20

Схема 25



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

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

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

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

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

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

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

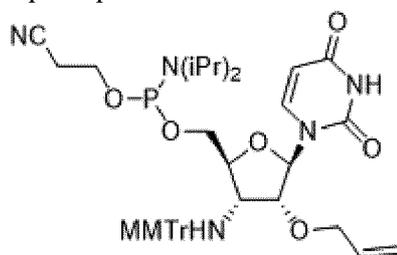
[0288] Получение промежуточного соединения (27-7). К раствору **27-6** (12,5 г, 24,5 ммоль) в безводном DCM (150 мл) добавляли коллидин (5,9 г, 49,0 ммоль), AgNO_3 (6,2 г, 36,7 ммоль) и MMTg-Cl (11,3 г, 36,7 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 1 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции неочищенную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

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

3,41 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,73 (д, $J=10,0$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 1,91 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,16 (дд, $J=6,8, 11,2$ Гц, 6H). ИЭР-ЖХМС: m/z 665 $[M+H]^+$.

[0290] Получение (27-9). К раствору **27-8** (7,5 г, 11,3 ммоль) и DCI (1,5 г, 12,4 ммоль) в сухом DCM (80 мл) добавляли реагент фосфитилирования (4,4 г, 14,7 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали **27-9** (7,4 г, 8,5 ммоль, выход 75,79%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta=7,90$ (д, $J=119,2$ Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 4H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,28-7,12 (м, 6H), 6,78-6,72 (м, 2H), 5,79-5,65 (м, 2H), 5,18-5,04 (м, 2H), 4,30-4,09 (м, 3H), 3,93-3,33 (м, 10H), 2,86 (дд, $J=10,0, 28,8$ Гц, 1H), 2,72-2,52 (м, 3H), 2,10 (дд, $J=4,8, 211,6$ Гц, 1H), 1,28-1,11 (м, 18H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$): 149,14, 148,15. ИЭР-ЖХМС: m/z 865 $[M+H]^+$.

Пример 24

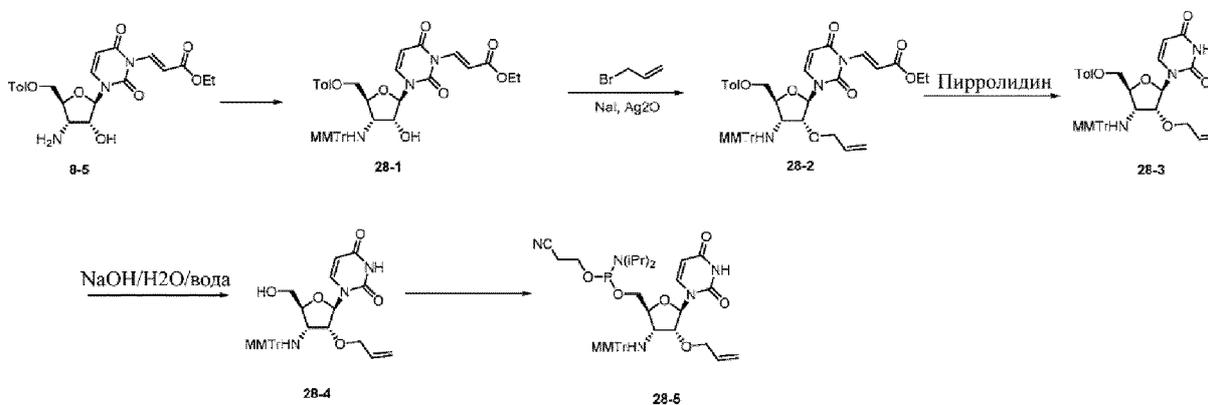


15

[0291] Синтез уридина 2'-О-аллила **28-5** выполняли, как показано ниже на схеме 28. Вкратце, за счет опосредованной $MMTEA$ защиты группы $3'NH_2$ -группы соединения **8-5** получали соединение **28-4**, которое алкилировали с помощью бромид аллила с получением **28-2**. Снятие защиты с пропионатной группы осуществляли с помощью пирролидина, за счет чего происходило образование **28-3**. Впоследствии за счет расщепления 5'-сложного эфира получали промежуточное соединение **28-4**, которое фосфитилировали с получением целевого фосфорамидита **28-5**.

20

Схема 26



25

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

концентрировали с получением остатка, который очищали на силикагеле с получением **7** (24,5 г, 33,4 ммоль, выход 80,97%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =8,08 (д, J =14,8 Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 7H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,23-7,16 (м, 4H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,87 (д, J =14,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J =4,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J =4,4 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,42-5,40 (м, 2H), 4,73 (д, J =12,4 Гц, 1H), 4,61 (дд, J =2,8, 12,8 Гц, 1H), 4,28-4,19 (м, 3H), 3,58 (с, 3 H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,15 (т, J =4,0 Гц, 1H), 1,27 (т, J =7,2 Гц, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 732 [M+H]⁺.

[0293] Получение промежуточного соединения (28-2). К раствору **28-1** (22,5 г, 30,7 ммоль) и бромида аллила (7,4 г, 61,5 ммоль) в сухом DMF (250 мл) добавляли NaI (9,2 г, 61,5 ммоль) и Ag₂O (10,7 г, 46,1 ммоль) в атмосфере Ar, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, экстрагировали с использованием EA, промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **28-2** (18,8 г, 24,3 ммоль, выход 79,22%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =8,06 (д, J =14,8 Гц, 1H), 7,59 (т, J =8,0 Гц, 3H), 7,50 (т, J =8,4 Гц, 4H), 7,33 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,27 (д, J =8,0 Гц, 2H), 7,22-7,15 (м, 4H), 7,10 (т, J =7,2 Гц, 1H), 7,04 (т, J =7,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, J =2,4, 22,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J =8,8 Гц, 2H), 5,88-5,78 (м, 1H), 5,38 (д, J =8,0 Гц, 1H), 5,22 (дд, J =1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,11-5,08 (м, 1H), 4,87-4,75 (м, 2H), 4,34 (д, J =10,4 Гц, 1H), 4,20 (дд, J =7,2, 14,4 Гц, 2H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,32-3,30 (м, 2H), 2,79 (д, J =10,4 Гц, 1H, обмен с D₂O), 2,37 (с, 3H), 1,84 (д, J =4,4 Гц, 1H), 1,26 (т, J =7,2 Гц, 3H). ИЭР-ЖХМС: m/z 772 [M+H]⁺.

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

[0295] Получение промежуточного соединения (28-4). Смесь **28-3** (6,0 г, 8,9 ммоль) и 2 н. NaOH (в MeOH : H₂O=4 : 1) (60 мл) перемешивали при кт в течение 0,5 ч. После того как ТСХ показала, что **28-3** полностью израсходовано, **28-4** экстрагировали с использованием DCM и промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством MPLC с получением **28-4** (4,3 г, 7,7 ммоль, 87,05%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =11,27 (с, 1H, обмен с D₂O), 7,97 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 4H), 7,34 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,27 (т, J =7,2 Гц, 4H), 7,21-7,17 (м, 2H), 6,84 (д, J =8,8 Гц, 2H), 5,86-5,76 (м, 1H), 5,25-5,49 (м, 2H), 5,20-5,15 (м, 1H), 5,08-5,05 (м, 1H), 4,06-4,01 (м, 2H), 3,96-3,90 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,69 (д, J =10,4 Гц, 1H, обмен с D₂O), 1,57 (д, J =4,4 Гц, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 556 [M+H]⁺.

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

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

Пример 25

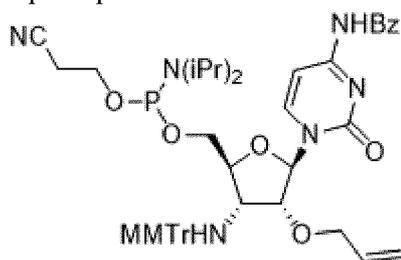
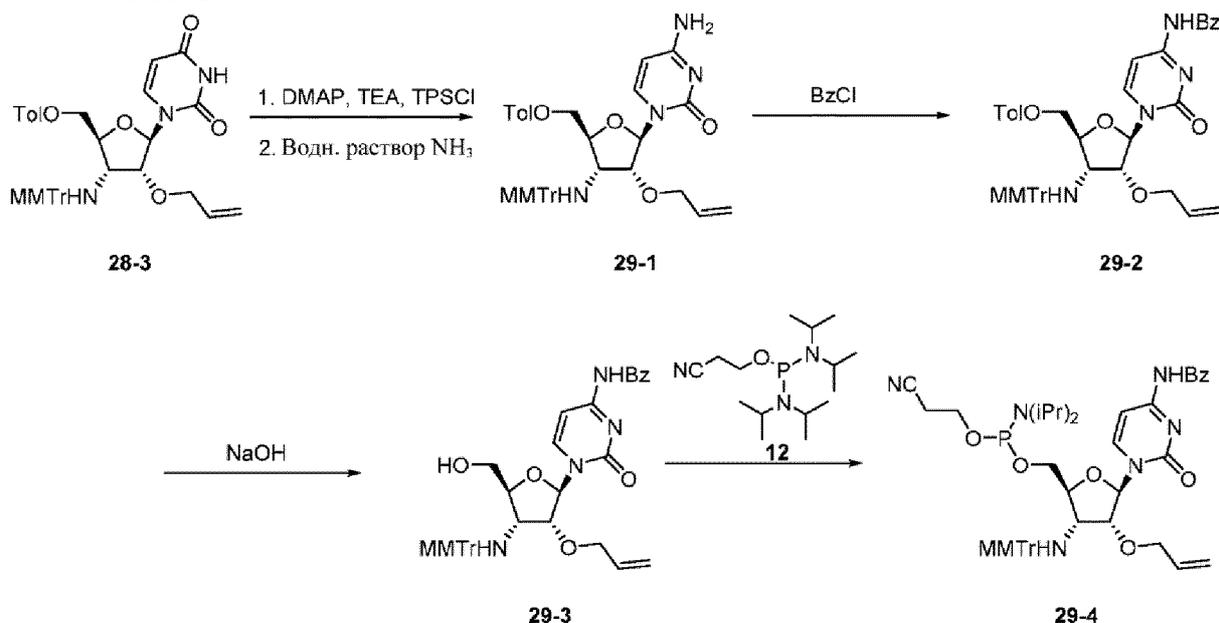


Схема 27



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

7,17 (м, 6H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,71 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 5,88-5,79 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,39 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,22 (дд, $J=1,6, 17,2$ Гц, 1H), 5,08 (дд, $J=1,2, 10,4$ Гц, 1H), 4,88-4,76 (м, 2H), 4,31-4,28 (м, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,79 (д, $J=9,2$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 2,41 (с, 3H), 1,61 (д, $J=4,4$ Гц, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 673 $[M+H]^+$.

[0298] Получение промежуточного соединения (29-2). К раствору **29-1** (8,5 г, 12,6 ммоль) в пиридине (80 мл) по каплям добавляли $BzCl$ (2,1 г, 15,1 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания смеси в течение 1 ч при кт добавляли 300 мл H_2O и 500 мл ЕА. Водный слой экстрагировали с использованием ЕА, объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта **29-2** (11,30 г) в виде желтого масла. ИЭР-ЖХМС: m/z 777 $[M+H]^+$.

[0299] Получение промежуточного соединения (29-3). 2 н. $NaOH$ (60 мл, $MeOH : H_2O=4 : 1$) добавляли по каплям при $0^\circ C$ к раствору неочищенного продукта **29-2** (12,0 г, 15,4 ммоль) в пиридине (120 мл). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 15 мин, а впоследствии нейтрализовали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Добавляли 500 мл H_2O и 800 мл ЕА. Водную фазу экстрагировали с использованием ЕА, объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на силикагеле с получением **29-3** (6,5 г, 9,8 ммоль, выход 66,2% за две стадии) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta=8,47$ (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 6H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 6H), 6,85-6,78 (м, 2H), 5,90-5,80 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,28-5,23 (м, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 3H), 4,18-4,15 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,84 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,92 (д, $J=4,4$ Гц, 1H). ИЭР-ЖХМС: m/z 659 $[M+H]^+$.

[0300] Получение (29-4). К раствору **29-3** (3,8 г, 5,8 ммоль) и DCI (816 мг, 6,9 ммоль) в сухом DCM (40 мл) добавляли $CEP[N(iPr)_2]_2$ (2,4 г, 8,1 ммоль) в атмосфере Ar . Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ. **29-4** (3,9 г, 4,5 ммоль, выход 78,69%) получали в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta=8,67$ (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,64 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,56-7,42 (м, 8H), 7,28-7,20 (м, 6H), 6,81-6,77 (м, 2H), 5,87-5,78 (м, 1H), 5,74 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,25-5,20 (м, 1H), 5,11-5,08 (м, 1H), 4,43-4,34 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 2H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,79 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,73-3,56 (м, 3H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,22-3,03 (м, 1H), 2,87 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,69 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 1,72 (дд, $J=4,4, 105,6$ Гц, 1H), 1,30-1,22 (м, 12H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$): 149,00, 148,08. ИЭР-ЖХМС: m/z 859 $[M+H]^+$.

Пример 26. Синтез олигонуклеотидов

[0301] Модифицированные олигонуклеотиды синтезируют на синтезаторе ABI-394

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

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

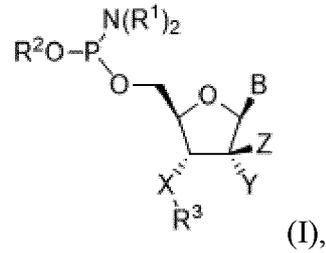
10 [0303] Впоследствии очищенный сухой олигомер обессоливают с помощью Sephadex G-25 М (Amersham Biosciences). Картридж трижды кондиционируют 10 мл деионизированной воды. Наконец, очищенный олигомер, тщательно растворенный в воде, не содержащей РНКазы, наносят на картридж с очень медленным элюированием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

15 [0304] Приблизительно 0,10 OD олигомера растворяют в воде, после чего пипетируют в специальные флаконы для ионообменной ВЭЖХ и ЖХМС. Посредством аналитической ВЭЖХ и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и электроионизацией (ES LC-MS) устанавливают целостность олигонуклеотидов. Чистоту и молекулярную массу определяют с помощью анализа ВЭЖХ (60 °С, IEX - Thermo DNAPac PA-100, А- 25 мМ фосфат натрия 10% ацетонитрил pH 11, В- 1,8 М NaBr 25 мМ фосфат натрия 10% ацетонитрил pH 11; RPIP- Waters XBridge OST C18, А- 100 мМ HFIP 7 мМ ТЕА В- 7 : 3 метанол/ацетонитрил) и анализа ИЭР-МС с использованием Promass Deconvolution for Xcalibur (Novatia, г. Ньютаун, штат Пенсильвания, США).

25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I):



5 где

X представляет собой O;

Y выбран из группы, состоящей из $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}^4)_a\text{CR}^4_3$, $-\text{O}(\text{CR}^4)_b\text{OCR}^4_3$ и $-\text{O}(\text{CR}^4)_b-\text{CR}^4=\text{CR}^4_2$;

Z представляет собой H;

10 B представляет собой аденин (A), гуанин (Г), тимин (Т), цитозин (Ц), урацил (У), 5-метилцитозин (5-me-Ц), или защищенный вариант A, Г, Т, Ц, У или 5-me-Ц;

каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ или C_{1-6} алкил;

15 или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий от одного до шести атомов углерода в кольце;

R^3 представляет собой H или спиртовую защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила (TBMDS), трет-бутилдифенилсилила (TBDPS), триизопропилсилила (TIPS), тритила, монометокситритила (MMTr), 4,4'-диметокситритила (DMTr) и тритолила;

20 каждый R^4 независимо представляет собой H или F;

a представляет собой 1 или 2; и

b представляет собой 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, в котором Y представляет собой $-\text{OEt}$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

25

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

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

30

5. Соединение по п. 1, в котором R^3 представляет собой тритил.

6. Соединение по п. 1, в котором R^3 представляет собой DMTr или тритолил.

7. Соединение по п. 1, в котором B представляет собой аденин (A) или гуанин (Г).

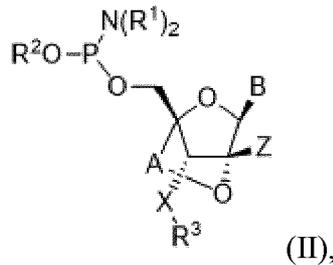
35

8. Соединение по п. 1, в котором В выбран из группы, состоящей из 6-*N*-бензоиладенина (A^{Bz}), 4-*N*-бензоилцитозина (C^{Bz}) и 2-*N*-изобутирилгуанина (G^{iBu}).

9. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8, где композиция имеет чистоту > 99%.

10. Способ получения очищенного и обессоленного олигонуклеотида, способ включает стадии (i) разблокирования соединения по любому из пп. 1-8 с получением разблокированного промежуточного соединения, (ii) сочетания разблокированного промежуточного соединения с нуклеотидным мономером с получением неочищенного олигонуклеотида, (iii) очистки неочищенного олигонуклеотида с помощью анионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для получения очищенного олигонуклеотида и (iv) обессоливания очищенного олигонуклеотида для получения очищенного и обессоленного олигонуклеотида, где R^3 представляет собой защитную группу, и где разблокирование включает удаление R^3 группы.

11. Соединение, представленное формулой (II):



где

20 X представляет собой O;

Z представляет собой H;

В представляет собой аденин (А), гуанин (Г), тимин (Т), цитозин (Ц), урацил (У), 5-метилцитозин (5-me-Ц), или защищенный вариант А, Г, Т, Ц, У или 5-me-Ц;

каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

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

или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий от 1 до 6 атомов углерода в кольце;

30 R^3 представляет собой H или спиртовую защитную группу, выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила (TBMDS), трет-бутилдифенилсилила (TBDPS), триизопропилсилила (TIPS), тритила, монометокситритила (MMTr), 4,4'-диметокситритила (DMTr) и тритолила;

А представляет собой $-(CR'R')_{1-2}$; и

каждый R' независимо представляет собой H или Me.

12. Соединение по п. 11, в котором R^1 представляет собой C_{2-3} алкил.

13. Соединение по п. 11, в котором R^1 представляет собой изопропил.

5 14. Соединение по п. 11, в котором R^3 представляет собой тритил.

15. Соединение по п. 11, в котором R^3 представляет собой DMTг или тритолил.

10 16. Соединение по п. 11, в котором В представляет собой аденин (А) или гуанин (Г).

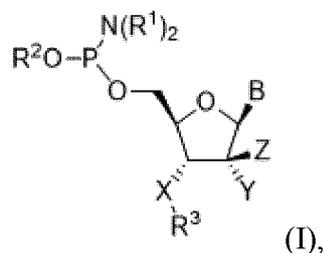
17. Соединение по п. 11, в котором В выбран, из группы, состоящей из 6-*N*-бензоиладенина (A^{Bz}), 4-*N*-бензоилцитозина (C^{Bz}) и 2-*N*-изобутирилгуанина (G^{iBu}).

15 18. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 11-17, где композиция имеет чистоту > 99%.

19. Способ получения очищенного и обессоленного олигонуклеотида, способ включает стадии (i) разблокирования соединения по любому из пп. 11-17 с получением разблокированного промежуточного соединения, (ii) сочетания разблокированного промежуточного соединения с нуклеотидным мономером с получением неочищенного олигонуклеотида, (iii) очистки неочищенного олигонуклеотида с помощью анионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для получения очищенного олигонуклеотида и (iv) обессоливания очищенного олигонуклеотида для получения очищенного и обессоленного олигонуклеотида, где R^3 представляет собой защитную группу, и где разблокирование включает удаление R^3 группы.

20 25

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



30 где

В представляет собой аденин (А), гуанин (Г), тимин (Т), цитозин (Ц), урацил (У), 5-метилцитозин (5-me-Ц), или защищенный вариант А, Г, Т, Ц, У или 5-me-Ц;

Z представляет собой H;

35 Y выбран из группы, состоящей из $-OCF_3$, $-O(CR^4)_aCR^4_3$, $-O(CR^4)_bOCR^4_3$ и $-O(CR^4)_b-CR^4=CR^4_2$, причем каждый R^4 представляет собой независимо H или F, где a

представляет собой 1 или 2, и где b представляет собой 1, 2 или 3;

X представляет собой NH;

R^3 представляет собой H или аминную защитную группу, выбранную из группы, состоящей из тритила, монометокситритила (MMTr), 4,4'-диметокситритила (DMTr), и тритолила;

каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

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

или один R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий от одного до шести атомов углерода в кольце,

способ включает стадии:

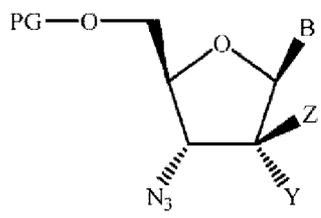
восстановление азидо соединения 1 с образованием соединения 2,

защита амина соединения 2 с образованием соединения 3, и

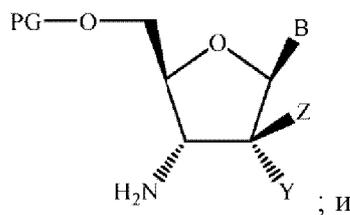
фосфитилирование $-OPG$ соединения 3 с образованием соединения формулы (I),

где

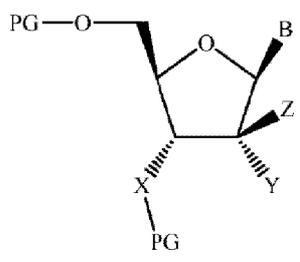
соединение 1 представляет собой



соединение 2 представляет собой



соединение 3 представляет собой



где каждый PG представляет собой спиртовую или аминную защитную группу, независимо выбранную из группы, состоящей из трет-бутилдиметилсилила (TBMDS), трет-бутилдифенилсилила (TBDPS), триизопропилсилила (TIPS), бензоила, тритила, монометокситритила (MMTr), 4,4'-диметокситритила (DMTr) и тритолила.

21. Соединение по п. 1, в котором Y представляет собой $-OCF_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCF_3$, $-OCF_3$ или $-O(CR^4)_b-CR^4=CR^4_2$.

25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ALP0046WOPC1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2018/057077	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14 September 2018 (14-09-2018)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 14 September 2017 (14-09-2017)
Applicant ALIOS BIOPHARMA, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

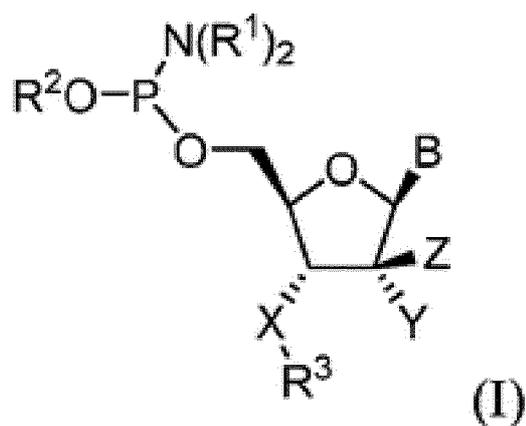
- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

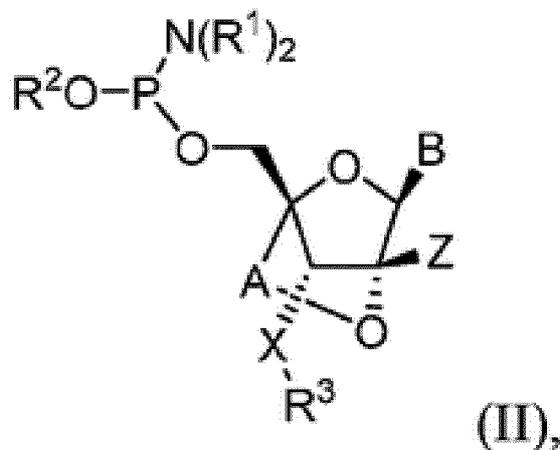
- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present disclosure relates to compounds and compositions containing 5'-phosphoramidite nucleoside monomers of formulae (I) and (II), and methods of making and use.



and



wherein the substituents are as defined in the appended claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2018/057077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07H1/00	C07H19/06
	C07H19/24	C07H21/00
		C07H19/067
		C07H19/16
		C07H19/167
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2013/323836 A1 (MANOHARAN MUTHIAH [US] ET AL) 5 December 2013 (2013-12-05) compound 626-22 page 57 example 5	1,3-7, 9-11 2,8, 12-24
X A	----- RAVIKUMAR VASULINGA T ET AL: "Stereoselective Synthesis of Alkyl-Phosphonates: A Facile Rearrangement of Cyanoethyl-Protected Nucleoside Phosphoramidites", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 8, no. 4, 16 July 2004 (2004-07-16), pages 603-608, XP002569711, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/OP030035U [retrieved on 2004-05-22] Cp 3 Scheme 3 ----- -/--	1,3-6, 8-11 2,7, 12-24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
5 December 2018	12/12/2018	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lécaillon, Jennifer	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/057077

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHOU W ET AL: "Nucleotide libraries as a source of biologically relevant chemical diversity: solution-phase synthesis", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 10, no. 11, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 1249-1252, XP004200567, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00210-9	1,3-6, 8-11
A	Compounds 5e-5f Scheme 1	2,7, 12-24
X	----- US 2011/137010 A1 (SRIVASTAVA SURESH C [US] ET AL) 9 June 2011 (2011-06-09)	1,3-6, 8-11
A	amidite of paragraph [425]	2,7, 12-24
X	----- WO 02/100152 A2 (ORIGENIX TECHNOLOGIES INC [CA]) 19 December 2002 (2002-12-19)	1,3-6, 8-11
A	cps 5e-f scheme 1 and cps5e-f scheme 3	2,7, 12-24
X	----- US 2016/130580 A1 (GRYAZNOV SERGEI [US] ET AL) 12 May 2016 (2016-05-12)	1-11,23, 24
A	cp 15 page 11, cp 11 page 10, cp 6 page 9, Fig 2, Fig 3 cps 9, Fig 4 cps 11	12-22
X	----- TRACY MATRAY ET AL: "A Remarkable Stabilization of Complexes Formed by 2,6-Diaminopurine Oligonucleotide N3'->P5' Phosphoramidates", NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS., vol. 19, no. 10-12, 1 October 2000 (2000-10-01), pages 1553-1567, XP055529356, US	1-6, 9-11,23, 24
A	ISSN: 1525-7770, DOI: 10.1080/15257770008045446 cp 20 Scheme 2	7,8, 12-22
X	----- WO 2017/123669 A1 (GLICK GARY [US]; GHOSH SHOMIR [US]; OLHAVA EDWARD JAMES [US]; ROUSH WI) 20 July 2017 (2017-07-20)	1-6,8-11
A	Intermediates 3 (with each B') Scheme 1 page 91	7,12-24
X	----- WO 01/18015 A1 (GERON CORP [US]; GRYAZNOV SERGEI [US]; PONGRACZ KRISZTINA [US]; MATRAY) 15 March 2001 (2001-03-15)	1-11,23, 24
A	cps 4 and 6 Scheme 1	12-22
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/057077

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MATRAY T J GRYAZNOV S M: "Synthesis and properties of RNA analogs - oligoribonucleotides N3' - p5' phosphoramidites", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, INFORMATION RETRIEVAL LTD, vol. 27, no. 20, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 3976-3985, XP002955971, ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/NAR/27.20.3976	1-11,23,24
A	compounds 9a, t, u, g, d in scheme 1 and 11c in scheme 2	12-22
X	----- S. GRYAZNOV ET AL: "RNA mimetics: oligoribonucleotide N3'-->P5' phosphoramidates", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 26, no. 18, 15 September 1998 (1998-09-15), pages 4160-4167, XP055529482, DOI: 10.1093/nar/26.18.4160	1-11,23,24
A	Compounds 2a, t in scheme 2	12-22
X	----- ANDREAS STAHL MADSEN ET AL: "LNA 5'-phosphoramidites for 5'->3'-oligonucleotide synthesis", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 8, no. 21, 1 January 2010 (2010-01-01), page 5012, XP055529369, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c0ob00346h	12,14-22
A	Cp 9 scheme 1 and deprotected analog	1-11,13,23,24
X	----- NANNA K CHRISTENSEN ET AL: "Incorporation of [alpha]- and &agr;-LNA (Locked nucleic acid) monomers in oligodeoxynucleotides with polarity reversals", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, no. 13, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 1765-1768, XP055078159, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(01)00298-0	12,14-18,20-22
A	cp 2 Fig 3	1-11,13,19,23,24
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2018/057077

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OBIKA S ET AL: "Synthesis and properties of 3'-amino-2',4'-BNA, a bridged nucleic acid with a N3'->P5' phosphoramidate linkage", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 16, no. 20, 15 October 2008 (2008-10-15), pages 9230-9237, XP025519116, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2008.09.013 [retrieved on 2008-09-09]	12-22
A	cp 14 Scheme 2 and cp 20 scheme 3	1-11,23, 24
X,P	----- WO 2018/053185 A1 (ALIOS BIOPHARMA INC [US]) 22 March 2018 (2018-03-22)	1-11,23, 24
A,P	Compounds 4-10, 5-4, 6-10 and 8-11 and synthesis thereof -----	12-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/057077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013323836 A1	05-12-2013	US 2013323836 A1 WO 2011133871 A2	05-12-2013 27-10-2011
US 2011137010 A1	09-06-2011	AU 2011217918 A1 CA 2790483 A1 CN 103068834 A EP 2560982 A2 HK 1184164 A1 JP 2013520438 A KR 20120138776 A US 2011137010 A1 WO 2011103468 A2	04-10-2012 25-08-2011 24-04-2013 27-02-2013 11-08-2017 06-06-2013 26-12-2012 09-06-2011 25-08-2011
WO 02100152 A2	19-12-2002	AU 2002211208 A1 US 2002127598 A1 WO 02100152 A2	23-12-2002 12-09-2002 19-12-2002
US 2016130580 A1	12-05-2016	AT 503014 T AU 2004289975 A1 CA 2544349 A1 EP 1694842 A1 US 2007275919 A1 US 2016130580 A1 US 2018119147 A1 WO 2005047506 A1	15-04-2011 26-05-2005 26-05-2005 30-08-2006 29-11-2007 12-05-2016 03-05-2018 26-05-2005
WO 2017123669 A1	20-07-2017	AU 2017207757 A1 CA 3011528 A1 CO 2018008196 A2 EP 3402801 A1 KR 20180097751 A PE 13302018 A1 SG 11201805888S A WO 2017123669 A1	23-08-2018 20-07-2017 10-08-2018 21-11-2018 31-08-2018 20-08-2018 30-08-2018 20-07-2017
WO 0118015 A1	15-03-2001	AT 391134 T AU 767646 B2 AU 2003262453 A1 CA 2382521 A1 CN 1373768 A CY 1108158 T1 DE 60038495 T2 DK 1210357 T3 EP 1210357 A1 EP 1992634 A1 ES 2302701 T3 HK 1049339 A1 IL 148304 A JP 4267233 B2 JP 2003513887 A JP 2009046483 A KR 20070112295 A MX PA02002577 A PT 1210357 E US 6608036 B1 US 2003212032 A1 US 2005049408 A1 US 2007037770 A1	15-04-2008 20-11-2003 18-12-2003 15-03-2001 09-10-2002 12-02-2014 09-04-2009 21-07-2008 05-06-2002 19-11-2008 01-08-2008 27-06-2008 31-10-2007 27-05-2009 15-04-2003 05-03-2009 22-11-2007 14-10-2003 11-06-2008 19-08-2003 13-11-2003 03-03-2005 15-02-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/057077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2014349292 A1	27-11-2014
		WO 0118015 A1	15-03-2001

WO 2018053185 A1	22-03-2018	TW 201825103 A	16-07-2018
		US 2018135054 A1	17-05-2018
		WO 2018053185 A1	22-03-2018
